

FEDERAL RESEARCH AND CLINICAL CENTER
OF INTENSIVE CARE MEDICINE AND REHABILITOLGY

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



-R-S-P-E-N-

Клиническое питание и метаболизм

Том 4 · Выпуск 4

Clinical nutrition and metabolism

Volume 4 · Issue 4

2023



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: 191181, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулоч, д. 3, литера А, помещение 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: https://eco-vector.com

РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 (968) 545 78 20

E-mail: adv2@eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией

Ирина Петровна Меньшикова

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».

Литературный редактор: А.А. Ридэль

Корректор: А.А. Ридэль

Верстка: Е.А. Трухтанова

Сдано в набор 14.10.2024.

Подписано в печать 24.10.2024.

Выход в свет 04.11.2024

Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Печ. л. 10,25. Усл. печ. л. 9,5. Уч.-изд. л. 5,6.

Цена свободная.

Тираж 500 экз.

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В».

191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки,

д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.

Тел.: +7 (812) 646 33 77

ISSN 2658-4433 (Print)

ISSN 2782-2974 (Online)

Клиническое питание и метаболизм

Том 4 | Выпуск 4 | 2023

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, к.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

Ерпулэва 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: 0000-0003-0665-3814

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 (Бубендорф, 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 несёт 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».

16+

© ООО «Эко-Вектор», 2023



FOUNDERS

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

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H,
Aptekarsky pereulok, Saint Petersburg,
191181, Russian Federation
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (968) 545 78 20
E-mail: adv2@eco-vector.com

EDITORIAL OFFICE

Executive editor

Irina P. Menshikova
E-mail: 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

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

completed in Eco-Vector
Copyeditor: *A. Ridel*
Proofreader: *A. Ridel*
Layout editor: *E.A. Trukhtanova*

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

Clinical nutrition and metabolism

Volume 4 | Issue 4 | 2023

QUARTERLY PEER-REVIEWED 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, Cand. 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: 0000-0003-0665-3814

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. Pogozheva, 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

- О.А. Обухова, И.А. Курмуков, Н.М. Егофаров, М.Г. Колесниченко, Ю.В. Кириллов, С.С. Повага, Н.А. Беляева, Е.В. Гордеева, Ю.В. Перминов, А.А. Скороход, А.О. Нефёдов, Д.Н. Новицкий, Т.Н. Егофаров*
Влияние периоперационной высокобелковой нутритивной поддержки на качество жизни больных первичным раком лёгкого: российское проспективное многоцентровое сравнительное исследование (исследование NUTRILUNC) 211
- Д.А. Соколов, А.Н. Ганерт, П.А. Любошевский*
Фармакогенетические особенности метаболизма трамадола, влияющие на качество послеоперационной анальгезии в сосудистой хирургии 223
- М.А. Кучер, Н.Г. Салтыкова, Т.А. Быкова, Ю.Ю. Власова, О.В. Паина, Б.И. Смирнов, О.А. Слесарчук, Л.С. Зубаровская, А.Д. Кулагин*
Клиническая эффективность и безопасность парентерального питания при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования 231
- В.И. Ершов, И.Н. Лейдерман, А.С. Добрынин*
Недостаточность питания у пациентов с церебральным инсультом 246

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- М.Ю. Кукош, О.А. Обухова, А.С. Иванова, М.Д. Тер-Ованесов*
Нутритивная поддержка онкологических пациентов в процессе химиолучевого лечения 256
- М.С. Жигалова, В.В. Киселев, А.А. Рык, П.А. Ярцев*
Нутритивная недостаточность у пациентов с циррозом печени 265
- Н.Ю. Шагина, О.А. Обухова, Д.Т. Маринов, М.С. Трифонова, В.Е. Пономарев*
Так ли необходима диагностика и коррекция дефицита витамина Д при злокачественных новообразованиях? Аналитический обзор 275

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

- Olga A. Obukhova, Ildar A. Kurmukov, Nail M. Egofarov, Mariya G. Kolesnichenko, Yuriy V. Kirillov, Svetlana S. Povaga, Natal'ya A. Belyaeva, Ekaterina V. Gordeeva, Yuriy V. Perminov, Andrey A. Skorokhod, Andrey O. Nefedov, Dmitriy N. Novitsky, Timur N. Egofarov*
Impact of perioperative high-protein nutritional support on the quality of life of patients with primary lung cancer: a Russian prospective multicenter comparative study (NUTRILUNC study) 211
- Dmitry A. Sokolov, Andrey N. Ganert, Pavel A. Lyuboshevskiy*
Pharmacogenetic features of tramadol metabolism affecting the quality of postoperative analgesia in vascular surgery 223
- Maxim A. Kucher, Natalia G. Saltykova, Tatyana A. Bykova, Julia J. Vlasova, Olesya V. Paina, Boris I. Smirnov, Olga A. Slesarchuk, Ludmila S. Zubarovskaya, Alexander D. Kulagin*
Clinical efficacy and safety of parenteral nutrition in hematopoietic stem cell transplantation: results of a single-center randomized controlled study 231
- Vadim I. Ershov, Ilia N. Leiderman, Aleksey S. Dobrynin*
Malnutrition in patients with cerebral stroke 246

REVIEWS

- Mariya Yu. Kukosh, Olga A. Obukhova, Anastasia S. Ivanova, Mikhail D. Ter-Ovanesov*
Nutritional support for cancer patients during chemoradiation treatment 256
- Maria S. Zhigalova, Vladimir V. Kiselev, Alla A. Ryk, Petr A. Yartsev*
Nutritional deficiency in patients with liver cirrhosis 265
- Natalya Yu. Shagina, Olga A. Obukhova, Dimitar T. Marinov, Maria S. Trifonova, Ponomarev V.E.*
Is it necessary to diagnose and correct vitamin D deficiency in malignant neoplasms? Analytical review 275

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr630401>

Влияние периоперационной высокобелковой нутритивной поддержки на качество жизни больных первичным раком лёгкого: российское проспективное многоцентровое сравнительное исследование (исследование NUTRILUNC)

О.А. Обухова¹, И.А. Курмуков¹, Н.М. Егофаров², М.Г. Колесниченко^{3, 4}, Ю.В. Кириллов^{3, 4}, С.С. Повага⁵, Н.А. Беляева⁶, Е.В. Гордеева⁷, Ю.В. Перминов⁸, А.А. Скороход⁸, А.О. Нефёдов⁸, Д.Н. Новицкий⁹, Т.Н. Егофаров¹⁰

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия;

² ООО «Нутриция», Москва, Россия;

³ ООО «Медицинский центр "Веракс-Мед"», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ Смоленский областной онкологический клинический диспансер, Смоленск, Россия;

⁶ Клиническая больница «РЖД-Медицина», Смоленск, Россия;

⁷ Московский многопрофильный центр паллиативной помощи, Москва, Россия;

⁸ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

⁹ Клинический онкологический диспансер, Омск, Россия;

¹⁰ Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Более половины операбельных больных раком лёгкого стадий 0–IIIA составляют люди старше 70 лет. У этой когорты пациентов боль, усталость, бессонница и/или расстройства настроения являются четырьмя наиболее часто встречающимися симптомами раннего послеоперационного периода, которые могут значительно снизить качество жизни и функциональный статус. Периоперационная нутритивная поддержка таких больных, увеличивающая толерантность к физической нагрузке, может положительно повлиять на качество жизни и повысить социализацию пациентов.

Цель — оценить влияние периоперационной нутритивной поддержки высокобелковыми смесями на качество жизни больных немелкоклеточным раком лёгкого в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Обследовано 112 первичных больных немелкоклеточным раком лёгкого (из них 69 мужчин), в возрасте 57,2±8,2 года с риском развития нутритивной недостаточности (Nutritional Risk Screening Assessment 2002 ≥3 баллов, оценка по шкале состояния и производительности Eastern Cooperative Oncology Group 0–2 балла), которым планировалось проведение анатомической резекции лёгкого. Больные были рандомно разделены на 2 группы: группа исследования ($n=55$) получала сипинг («Нутридринк Компакт Протеин», ООО «Нутриция») в дозе 250 мл/сут (36 г белка, 612 ккал), 14 дней до и 14 дней после операции в дополнение к стандартной диете. Контрольная группа ($n=57$) получала стандартную диету. Оценивали качество жизни согласно опроснику Quality of Life Questionnaire Core-30, а именно: общий статус здоровья; физическое, ролевое, эмоциональное, когнитивное, социальное функционирование; слабость; степень тошноты и рвоты; боль; одышка; бессонница; потеря аппетита; запор или диарея. Результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Общий статус здоровья, а также физическое и ролевое функционирование в группе исследования имели более высокие растущие показатели в течение всего периода наблюдения по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$. У больных в группе исследования также была обнаружена тенденция к улучшению эмоционального функционирования. Кроме того, к концу наблюдения были менее выражены слабость и бессонница ($p < 0,05$). По остальным показателям значимой динамики между группами получено не было.

Заключение. Проведение периоперационного питания высокобелковым сипингом положительно влияет на качество жизни больных немелкоклеточным раком лёгкого.

Ключевые слова: рак лёгкого; периоперационная нутритивная поддержка; качество жизни.

Как цитировать:

Обухова О.А., Курмуков И.А., Егофаров Н.М., Колесниченко М.Г., Кириллов Ю.В., Повага С.С., Беляева Н.А., Гордеева Е.В., Перминов Ю.В., Скороход А.А., Нефёдов А.О., Новицкий Д.Н., Егофаров Т.Н. Влияние периоперационной высокобелковой нутритивной поддержки на качество жизни больных первичным раком лёгкого: российское проспективное многоцентровое сравнительное исследование (исследование NUTRILUNC) // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 4. С. 211–222. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr630401>

Рукопись получена: 16.04.2024

Рукопись одобрена: 19.07.2024

Опубликована online: 26.09.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr630401>

Impact of perioperative high-protein nutritional support on the quality of life of patients with primary lung cancer: a Russian prospective multicenter comparative study (NUTRILUNC study)

Olga A. Obukhova¹, Ildar A. Kurmukov¹, Nail M. Egofarov², Mariya G. Kolesnichenko^{3, 4}, Yuriy V. Kirillov^{3, 4}, Svetlana S. Povaga⁵, Natal'ya A. Belyaeva⁶, Ekaterina V. Gordeeva⁷, Yuriy V. Perminov⁸, Andrey A. Skorokhod⁸, Andrey O. Nefedov⁸, Dmitriy N. Novitsky⁹, Timur N. Egofarov¹⁰

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

² Nutricia LLC, Moscow, Russia;

³ Medical Center "Verax-Med" LLC, Saint Petersburg, Russia;

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

⁵ Smolensk Regional Clinical Oncology Dispensary, Smolensk, Russia;

⁶ Clinical hospital "Russian Railways-Medicine", Smolensk, Russia;

⁷ Moscow Multidisciplinary Center for Palliative Care, Moscow, Russia;

⁸ Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

⁹ Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia;

¹⁰ Medical University REAVIZ, Samara, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Individuals over the age of 70 comprise over half of operable patients with stage 0–IIIA lung cancer. In the early postoperative period of this cohort, pain, fatigue, insomnia, and/or mood disturbances are the four most common symptoms, which can significantly diminish quality of life and functional status. Perioperative nutritional support in such patients, which enhances exercise tolerance, can have a positive impact on their quality of life and socialization.

AIM: To assess the effect of perioperative nutritional support using high-protein oral nutrition supplements on the general health and quality of life of non-small cell lung cancer patients during the postoperative period.

MATERIALS AND METHODS: Patients with primary non-small cell lung cancer ($n=112$, 69 males), aged 57.2 ± 8.2 , who were awaiting lung surgery and at risk of malnutrition (Nutritional Risk Screening Assessment 2002 score ≥ 3) were randomly assigned into two groups. Oral nutritional support (Nutridrink Compact Protein, Nutricia LLC) was administered to the study group ($n=55$) at a rate of 250 ml/d (36 g of protein, 612 kcal) for 14 days prior to and 14 days following the surgery, in addition to the standard diet. Control group patients ($n=57$) were provided a standard diet. The quality of life was assessed using the Quality of Life Questionnaire Core-30. Results are presented as mean $\pm$ standard deviation. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS: Throughout the entire observation period, the study group exhibited superior growth indicators in terms of general health status, physical, and role functioning than the control group ($p < 0.05$). The study group patients exhibited a propensity toward improved emotional functioning, and by the end of the study, weakness and insomnia were less pronounced ($p < 0.05$). Other indicators did not exhibit any significant variations.

CONCLUSION: High-protein perioperative oral nutrition supplements exert a positive impact on the quality of life of non-small cell lung cancer patients.

Keywords: lung cancer; perioperative nutritional support; quality of life.

To cite this article:

Obukhova OA, Kurmukov IA, Egofarov NM, Kolesnichenko MG, Kirillov YuV, Povaga SS, Belyaeva NA, Gordeeva EV, Perminov YuV, Skorokhod AA, Nefedov AO, Novitsky DN, Egofarov TN. Impact of perioperative high-protein nutritional support on the quality of life of patients with primary lung cancer: a Russian prospective multicenter comparative study (NUTRILUNC study). *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(4):211–222. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr630401>

Submitted: 16.04.2024

Accepted: 19.07.2024

Published online: 26.09.2024

ОБОСНОВАНИЕ

В России рак лёгкого (РЛ) является первым по распространённости типом злокачественных новообразований среди мужчин, а также первым по смертности среди мужчин и женщин. В 2019 году в нашей стране было выявлено 49 145 человек, впервые заболевших РЛ [1]. Чаще всего (85% пациентов) диагностируется немелкоклеточный РЛ (НМРЛ) [2]. Функционально сохранным пациентам стадий 0–IIIA рекомендуется хирургическое вмешательство [1]. Около половины этой популяции составляют люди в возрасте 70 лет и старше, для которых характерно наличие хронических заболеваний, слабости, низкой физической работоспособности и длительной физической бездеятельности, что может увеличить число послеоперационных осложнений и снизить качество жизни [3].

Известие о диагнозе и процесс лечения РЛ сопровождаются физическими и психологическими нарушениями. Боль, усталость, бессонница и/или расстройства настроения являются четырьмя наиболее часто встречающимися симптомами раннего послеоперационного периода [4, 5]. Эти проблемы могут значительно снизить качество жизни и функциональный статус [6], особенно у тех пациентов, которые физически не активны, неадекватно питаются и, следовательно, имеют низкие физиологические резервы [3]. Периоперационная нутритивная поддержка (НП) таких больных, увеличивающая толерантность к физической нагрузке [7], может положительно повлиять на качество жизни и повысить социализацию пациентов.

Целью исследования NUTRILUNC было оценить влияние периоперационной НП высокобелковыми смесями «Нутридринк Компакт Протеин» (нейтральный и охлаждающий фруктово-ягодный вкусы) на непосредственные результаты оперативного лечения больных НМРЛ. НП смесями «Нутридринк Компакт Протеин» применяли в объёме 250 мл в день — что соответствует 36 г белка и 612 ккал — в течение 28 дней (14 дней, предшествующих операции, и 14 дней, следующих за операцией). Соответственно этому были поставлены задачи исследования: оценить безопасность применения высокобелкового высокоэнергетического сипинга у больных НМРЛ; определить влияние НП на динамику нутритивного статуса, частоту развития послеоперационных осложнений и восстановление дыхательной функции; оценить качество жизни больных НМРЛ в периоперационном периоде. Дизайн и результаты исследования NUTRILUNC в отношении большинства этих задач были опубликованы нами ранее. Дополнительное питание в исследованном режиме позитивно и значимо сказалось на сроках послеоперационной реабилитации и частоте нехирургических осложнений раннего послеоперационного периода [7]. Настоящая публикация касается анализа результатов показателей качества жизни больных НМРЛ в периоперационном периоде.

ЦЕЛЬ

Оценить влияние периоперационной НП высокобелковыми смесями на качество жизни больных НМРЛ в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 14 июня по 14 ноября 2022 года в исследование было включено 114 взрослых пациентов из 8 онкологических клиник России. Распределение происходило поровну (в соотношении 1:1) в 2 группы: группу исследования (ГИ) и контрольную (КГ). Разделение на группы проводилось централизованно, методом блоковой рандомизации, сразу после первоначальной проверки критериев включения и невключения/исключения пациента в исследование. За время наблюдения двое пациентов отказались от участия в исследовании и отозвали информированное согласие на обработку персональных данных. В конечный анализ было включено 112 больных (из них 69 мужчин), в том числе 55 в ГИ и 57 в КГ; средний возраст больных составил $57,2 \pm 8,2$ года.

Качество жизни пациентов в исследовании NUTRILUNC оценивали по основному опроснику Европейской организации по исследованию и лечению рака — Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30, «Опросник качества жизни») [8]. Оценку проводили на 4 этапах исследования (на этапе В3 больные не анкетировались, поскольку этот этап выпадал на 3-и послеоперационные сутки, и достоверная оценка качества жизни была невозможна):

- 1) В1 (в день поступления в клинику) — для пациентов группы исследования в этот день начиналось дополнительное энтеральное питание (сипинг);
- 2) В2 (через 14 дней), накануне оперативного вмешательства;
- 3) В4 (через 12 дней после операции);
- 4) В5 (через 30 дней после операции).

Заполнение опросника производилось врачом-исследователем со слов пациента.

Статистический анализ

Данные, полученные в исследовании, были обработаны специалистами по биостатистике с помощью пакета программ Statistica v.12 (TIBCO, США). Для непрерывных значений провели двухфакторный дисперсионный анализ с попарными сравнениями на этапах исследования с использованием соответствующего варианта двустороннего t-критерия Стьюдента или t-критерия неравных дисперсий Уэлча. Для анализа переменных, которые не считаются непрерывными, применяли непараметрические тесты (критерий Вилкоксона для сравнения динамики изменений внутри групп; Манна–Уитни — для анализа значений между группами на этапах исследования). Для тестирования значимости различий категориальных данных

использовали тест хи-квадрат или точный тест Фишера. При статистической оценке различий ориентировались на уровень значимости 0,05. Анализ клинического значения полученных результатов проведён авторами настоящей публикации.

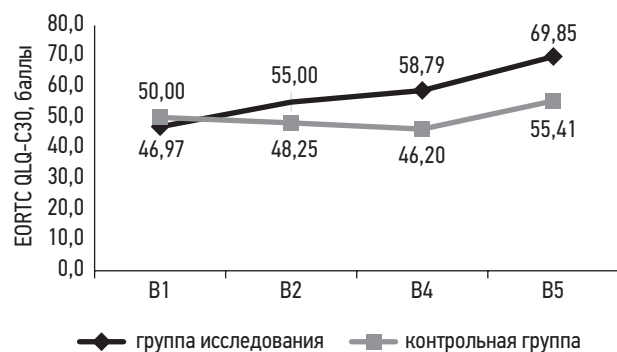


Рис. 1. Общий статус здоровья пациентов по опроснику Quality of Life Questionnaire Core-30, динамика по визитам и группам.

Fig. 1. Patients' general health status by Quality of Life Questionnaire Core-30, dynamics by visits and groups.

Таблица 1. Исходные показатели пациентов

Table 1. Baseline parameters of patients

Параметры	Группа исследования	Контрольная группа	<i>p</i>
Число больных	55	57	>0,05
Мужчины	33	36	>0,05
Женщины	22	21	>0,05
Возраст, годы	57,0±8,1	57,4±8,4	>0,05
Качество жизни по опроснику Quality of Life Questionnaire Core-30, баллы			
Общий статус здоровья	47,0±16,2	50,0±15,8	>0,05
Физическое функционирование	75,0±12,8	74,5±9,8	>0,05
Рольное функционирование	70,3±20,5	70,8±16,5	>0,05
Эмоциональное функционирование	54,4±22,4	50,4±20,4	>0,05
Когнитивное функционирование	66,4±19,9	67,3±17,2	>0,05
Социальное функционирование	60,0±22,6	58,5±21,2	>0,05
Слабость	44,9±19,0	48,5±14,8	>0,05
Тошнота и рвота	7,3±13,5	11,1±12,3	>0,05
Боль	20,0±18,5	24,9±15,5	>0,05
Диспноэ	33,3±18,1	36,8±16,3	>0,05
Инсомния	47,9±25,5	50,9±21,0	>0,05
Снижение аппетита	43,0±33,1	48,0±24,4	>0,05
Констипация	15,2±20,1	18,7±18,9	>0,05
Диарея	0,6±4,5	3,5±10,3	>0,05
Финансовая независимость	37,0±27,7	45,0±24,8	>0,05

РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе включения в исследование достоверных различий между группами ни по демографическим данным, ни по одному из показателей опросника качества жизни EORTC QLQ-C30 не обнаружено (табл. 1).

Общий статус здоровья

Выявлены статистически значимые различия показателя общего статуса здоровья на этапах В1 и В5 в обеих группах ($p < 0,001$, power 0,99). Однако если этот параметр в ГИ увеличивался последовательно в течение всего периода наблюдения и на каждом этапе, начиная с этапа В2, статистически значимо превосходил показатель КГ, то в КГ на этапах В2 и В4 он даже снижался (рис. 1).

Физическое функционирование

Уже с этапа В2 пациенты ГИ имели более высокий показатель физического функционирования по сравнению с пациентами КГ (все различия были статистически значимы), а на этапе В5 статистическая значимость различий достигла $p < 0,001$ (power 0,99). Физическое функционирование не снижалось на всех этапах исследования в ГИ,

а в КГ несколько снижалось от исходного на этапах В2 и В4. Различия показателя на этапах В1 и В5 также достигли статистической значимости ($p < 0,01$; power 0,84) в обеих группах (рис. 2).

Ролевое функционирование

В ГИ показатель ролевого функционирования, начиная с этапа В2, статистически достоверно превышал аналогичный показатель в КГ. Статистическое тестирование проводилось параметрическими и непараметрическими методами. На этапе В5 статистическая значимость различий достигла $p < 0,01$, power 0,85. Различия параметров этапов В1 и В5 по группам также достигли статистической значимости ($p < 0,05$; power 0,74). Пациенты ГИ имели более высокие растущие значения данного параметра в течение всего периода наблюдения по сравнению с пациентами КГ (рис. 3).

Эмоциональное функционирование

Показатель эмоционального функционирования в ГИ, начиная с этапа В2, статистически достоверно превышал аналогичный показатель в КГ. Статистическое тестирование проводилось параметрическими и непараметрическими методами. На В5 статистическая значимость различий достигла $p < 0,05$, power 0,83. Различия дельты между показателями В5 и В1 по группам не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Пациенты в ГИ показали более высокие растущие значения данного параметра в течение всего периода наблюдений по сравнению с пациентами КГ, однако динамика не обнаружила значимых отличий между группами (рис. 4).

Когнитивное функционирование

Было обнаружено, что в ГИ показатель когнитивного функционирования со второй недели исследования был выше, чем в КГ. Статистическое тестирование проводилось параметрическими и непараметрическими методами. На В5 статистическая значимость различий достигла $p < 0,05$, power 0,71. Различия дельты между значениями на этапах В5 и В1 по группам не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Пациенты в ГИ имели более высокий растущий показатель в течение всего периода наблюдений по сравнению с пациентами КГ, однако его динамика не показала значимых отличий между группами (рис. 5).

Социальное функционирование

В ГИ показатель социального функционирования, начиная с В2, статистически достоверно превышал аналогичный показатель в КГ. Статистическое тестирование проводилось параметрическими и непараметрическими методами. На В5 статистическая значимость различий достигла $p < 0,01$, power 0,88. Различия дельты между показателями В5 и В1 по группам не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Пациенты в ГИ имели более высокий растущий показатель в течение всего периода наблюдений по сравнению с пациентами КГ, однако его динамика не показала значимых отличий между группами (рис. 6).

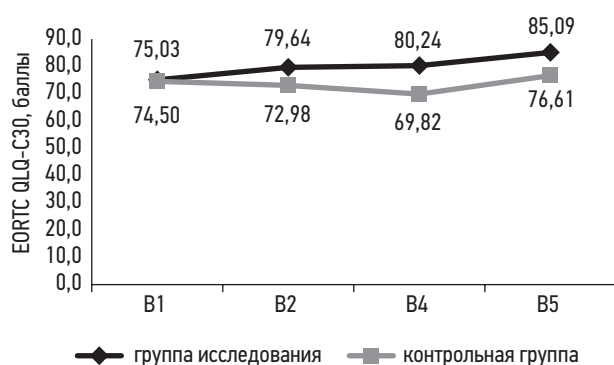


Рис. 2. Физическое функционирование пациентов по опроснику Quality of Life Questionnaire Core-30, динамика по визитам и группам.

Fig. 2. Patients' physical functioning by Quality of Life Questionnaire Core-30, dynamics by visits and groups.

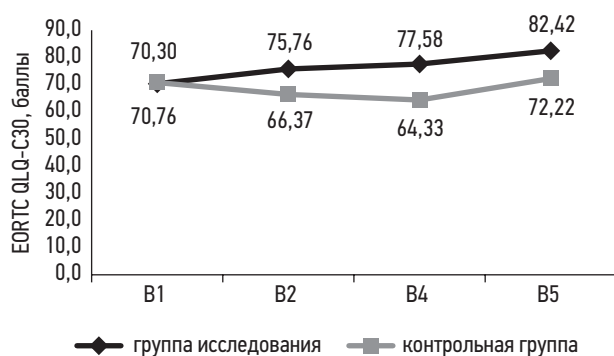


Рис. 3. Ролевое функционирование пациентов по опроснику Quality of Life Questionnaire Core-30, динамика по визитам и группам.

Fig. 3. Patients' role functioning by Quality of Life Questionnaire Core-30, dynamics by visits and groups.

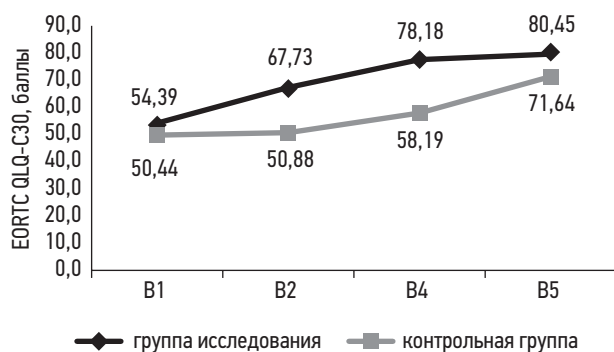


Рис. 4. Эмоциональное функционирование пациентов по опроснику Quality of Life Questionnaire Core-30, динамика по визитам и группам.

Fig. 4. Patients' emotional functioning by Quality of Life Questionnaire Core-30, dynamics by visits and groups.

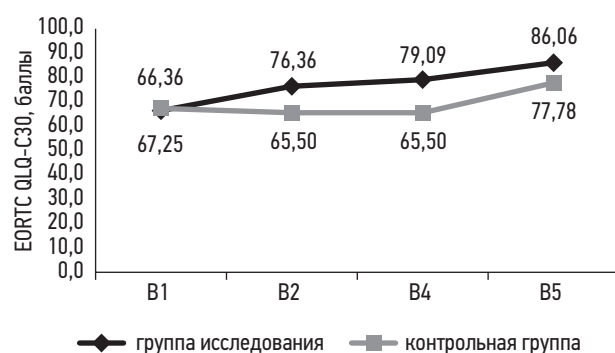


Рис. 5. Когнитивное функционирование пациентов по опроснику Quality of Life Questionnaire Core-30, динамика по визитам и группам.

Fig. 5. Patients' cognitive functioning by Quality of Life Questionnaire Core-30, dynamics by visits and groups.

Слабость

Начиная с этапа B2, показатель слабости в ГИ статистически достоверно был ниже (меньшее проявление симптома/отклонения) аналогичного параметра в КГ. Статистическое тестирование проводилось параметрическими и непараметрическими методами. На B5 статистическая значимость различий достигла $p < 0,0001$, power 1,00. Различия дельты между показателями B5 и B1 по группам также достигли статистической значимости ($p > 0,005$). Пациенты в ГИ имели более низкий показатель, снижающийся в течение всего периода наблюдений, по сравнению с пациентами КГ. Однако его динамика также обнаружила значимые отличия между группами с преимуществом в ГИ (рис. 7).

Тошнота и рвота

В ГИ этот показатель, начиная с этапа B2, статистически достоверно был ниже (меньшее проявление симптома/отклонения) аналогичного в КГ. Статистическое тестирование проводилось параметрическими и непараметрическими методами. На B5 статистическая значимость различий достигла $p < 0,05$, power 0,56. Однако различия дельты между показателями B5 и B1 по группам не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Пациенты в ГИ имели более низкий параметр в течение периода наблюдений по сравнению с пациентами КГ. Однако его динамика не обнаружила значимые отличия между группами (рис. 9).

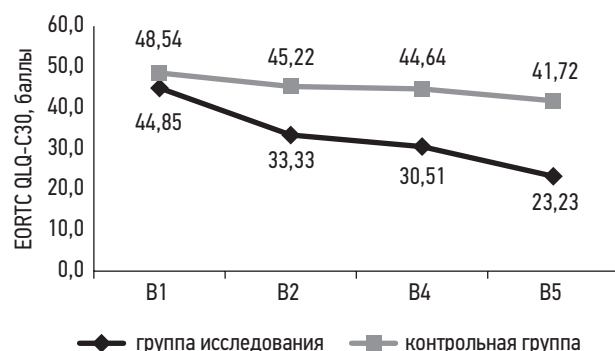


Рис. 7. Слабость (по опроснику Quality of Life Questionnaire Core-30), динамика по визитам и группам.

Fig. 7. Frailty (by Quality of Life Questionnaire Core-30), dynamics by visits and groups.

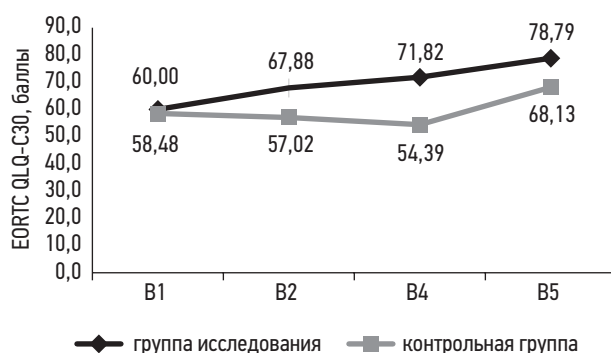


Рис. 6. Социальное функционирование пациентов по опроснику Quality of Life Questionnaire Core-30, динамика по визитам и группам.

Fig. 6. Patients' social functioning by Quality of Life Questionnaire Core-30, dynamics by visits and groups.

достигла $p < 0,0001$, power 0,99. Однако различия дельты между показателями B5 и B1 по группам не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Пациенты в ГИ имели более низкий индекс, снижающийся в течение всего периода наблюдений, по сравнению с пациентами КГ. Однако его динамика не обнаружила значимые отличия между группами (рис. 8).

Боль

В ГИ показатель боли статистически достоверно был ниже (меньшее проявление симптома/отклонения) аналогичного индекса в КГ, начиная с этапа B4. Статистическое тестирование проводилось параметрическими и непараметрическими методами. На B5 статистическая значимость различий достигла $p < 0,05$, power 0,56. Однако различия дельты между показателями B5 и B1 по группам не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Пациенты в ГИ имели более низкий параметр в течение периода наблюдений по сравнению с пациентами КГ. Однако его динамика не обнаружила значимые отличия между группами (рис. 9).



Рис. 8. Тошнота и рвота (по опроснику Quality of Life Questionnaire Core-30), динамика по визитам и группам.

Fig. 8. Nausea and vomiting (by Quality of Life Questionnaire Core-30), dynamics by visits and groups.

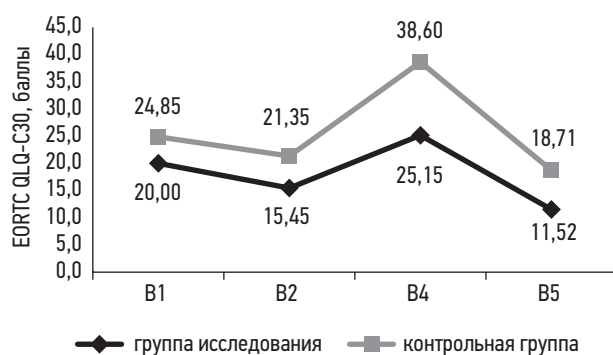


Рис. 9. Боль (по опроснику Quality of Life Questionnaire Core-30), динамика по визитам и группам.

Fig. 9. Pain (by Quality of Life Questionnaire Core-30), dynamics by visits and groups.

Одышка

В ГИ показатель одышки на этапе B4 статистически достоверно был ниже (меньшее проявление симптома/отклонения) аналогичного параметра в КГ. Однако на этапе B5 различия между группами не были выявлены ($p > 0,05$). Статистическое тестирование проводилось параметрическими и непараметрическими методами. Различия между показателями на этапах B5 и B1 по группам также не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). В целом значимых различий между группами по этому параметру не было выявлено, что, вероятно, говорит об иной, не связанной с физическим состоянием, природе одышки у пациентов исследования (рис. 10).

Инсомния

Начиная с этапа B2, показатель инсомнии в ГИ был статистически достоверно ниже (меньшее проявление симптома/отклонения) аналогичного индекса в КГ. Статистическое тестирование проводилось параметрическими и непараметрическими методами. На этапе B5 статистическая значимость различий достигла $p < 0,0001$, power 0,99.

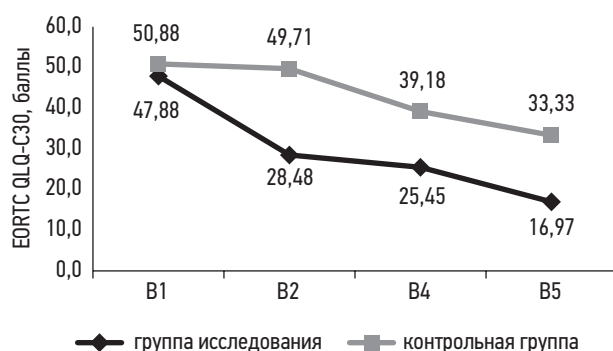


Рис. 11. Инсомния (по опроснику Quality of Life Questionnaire Core-30), динамика по визитам и группам.

Fig. 11. Insomnia (by Quality of Life Questionnaire Core-30), dynamics by visits and groups.

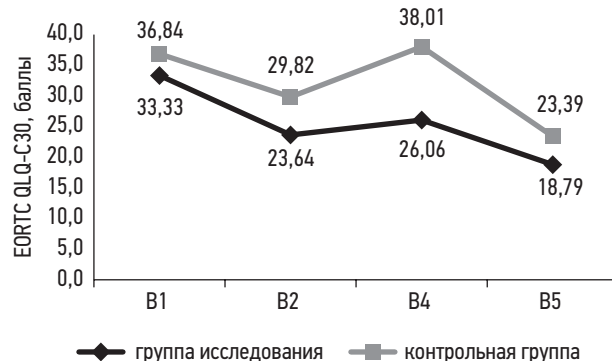


Рис. 10. Одышка (по опроснику Quality of Life Questionnaire Core-30), динамика по визитам и группам.

Fig. 10. Dyspnea (by Quality of Life Questionnaire Core-30), dynamics by visits and groups.

Различия между параметрами на этапах B5 и B1 по группам также достигли статистической значимости ($p > 0,05$, power 0,63). Пациенты в ГИ имели более низкий показатель, снижающийся в течение всего периода наблюдений, по сравнению с пациентами КГ. При этом его динамика также обнаружила значимые отличия между группами с преимуществом в ГИ (рис. 11).

Потеря аппетита

Начиная с этапа B2, этот показатель в ГИ был статистически достоверно ниже (меньшее проявление симптома/отклонения) аналогичного параметра в КГ. Статистическое тестирование проводилось параметрическими и непараметрическими методами. На B5 статистическая значимость различий достигла $p < 0,0001$, power 0,99. Однако различия дельты между показателями B5 и B1 по группам не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Пациенты в ГИ имели более низкий индекс, снижающийся в течение всего периода наблюдений, по сравнению с пациентами КГ. Однако его динамика не обнаружила значимые отличия между группами (рис. 12).

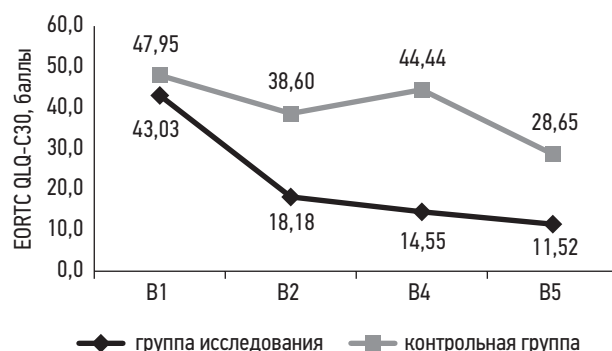


Рис. 12. Потеря аппетита (по опроснику Quality of Life Questionnaire Core-30), динамика по визитам и группам.

Fig. 12. Loss of appetite (by Quality of Life Questionnaire Core-30), dynamics by visits and groups.

Констипация

В ГИ частота запоров, начиная с этапа В2, была статистически достоверно ниже (меньшее проявление симптома/отклонения) аналогичного показателя в КГ. Статистическое тестирование проводилось параметрическими и непараметрическими методами. На В5 статистическая значимость различий достигла $p < 0,001$, power 0,93. Однако различия дельты между показателями В5 и В1 по группам не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Пациенты в ГИ имели более низкий индекс, снижающийся в течение всего периода наблюдений по сравнению с пациентами КГ. Однако его динамика не обнаружила значимые отличия между группами (рис. 13).

Диарея

В ГИ частота и выраженность диареи, начиная с В4, статистически были ниже (меньшее проявление симптома/отклонения) аналогичного показателя в КГ. Статистическое тестирование проводилось параметрическими и непараметрическими методами. На В5 статистическая значимость различий достигла $p < 0,05$, power 0,73. Однако

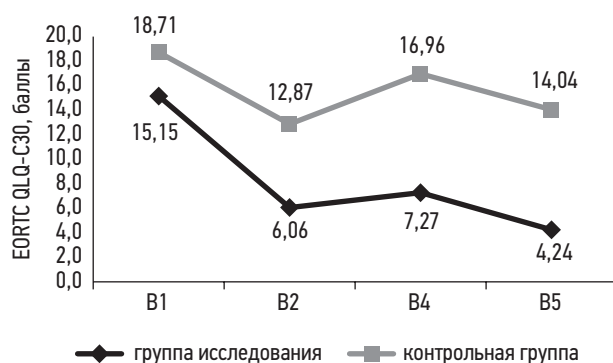


Рис. 13. Констипация (по опроснику Quality of Life Questionnaire Core-30), динамика по визитам и группам.

Fig. 13. Constipation (by Quality of Life Questionnaire Core-30), dynamics by visits and groups.

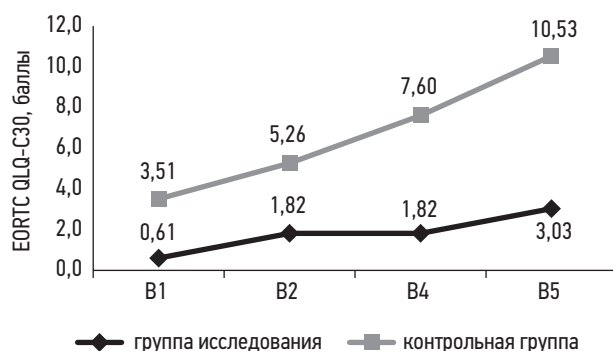


Рис. 14. Диарея (по опроснику Quality of Life Questionnaire Core-30), динамика по визитам и группам.

Fig. 14. Diarrhea (by Quality of Life Questionnaire Core-30), dynamics by visits and groups.

различия дельты между показателями В5 и В1 по группам не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Пациенты в ГИ имели более низкий индекс в течение всего периода наблюдений по сравнению с пациентами КГ. Однако его динамика не обнаружила значимые отличия между группами. При этом обращает на себя внимание нарастание этого симптома в обеих группах (рис. 14).

ОБСУЖДЕНИЕ

Самооценка качества жизни является весьма значимым индикатором результатов лечения онкологических больных. Лучшее физическое и психологическое состояние пациентов во многом определяют их комплаентность, подход к болезни и лечению, поскольку физическое благополучие оказывает огромное влияние на повседневное функционирование и способность осуществлять социальную и трудовую деятельность.

Злокачественное новообразование и его лечение влияют на состояние питания, изменяя обмен веществ и уменьшая потребление пищи. Исследования показывают, что недостаточность питания не только отрицательно влияет на результаты противоопухолевой терапии, но также оказывает существенное воздействие и на качество жизни больных НМРЛ. Симптомы, влияющие на физическое благополучие хирургических пациентов с НМРЛ, включая анорексию, диарею, инсомнию, усталость и депрессию, болевой синдром, утомляемость, одышку и кашель, отчасти могут быть связаны с нарушением питания или усиливаться такими нарушениями [9–12]. Существует прямая корреляция между физическим функционированием, нарушением сна, общим чувством бодрости, чувством тревоги и прогнозом лечения. На эту зависимость могут влиять провоспалительные цитокины (например, фактор некроза опухоли α), которые взаимосвязаны с вышеупомянутыми симптомами и теоретически могут снижать мотивацию к выполнению медицинских рекомендаций, в том числе связанных с изменением образа жизни. Недостаточную мотивацию и комплаентность нередко наблюдают у пациентов с низким качеством жизни. Нефармакологические факторы, которые потенциально могут улучшить ситуацию, включают физическую активность, время для отдыха, снижение стресса и соответствующую диету [13].

Большинству больных НМРЛ на ранних стадиях болезни показано хирургическое лечение [14]. Одним из факторов, предопределяющих результаты оперативного вмешательства, является функциональный статус больного, в том числе состояние питания. Исследования, проведенные на предоперационном этапе у пациентов РЛ, показали, что при имеющейся нутритивной недостаточности продолжительность жизни короче, а риск послеоперационных осложнений выше, чем при нормальном статусе питания или индексе массы тела $> 18,5 \text{ кг/м}^2$ [15]. Вероятно, это связано с ослаблением дыхательной мускулатуры

и подавлением иммунной системы, вызванным дефицитом питательных веществ, что может привести, например, к повышенному риску развития лёгочных инфекций.

Известно, что исходная нутритивная недостаточность характеризуется ухудшением качества жизни за счёт более низкого физического и ролевого функционирования, степени усталости, тяжести тошноты и рвоты, болевого синдрома, одышки, потери аппетита и наличия запоров [16]. Исследование взаимосвязи между нутритивным статусом и качеством жизни показало, что респонденты с хорошим питанием, согласно оценке по функциональным шкалам, более благополучны и демонстрируют меньшую тяжесть симптомов по опроснику QLQ-C30 и специальному опроснику для РЛ LC13, чем пациенты с недостаточностью питания. При одномерном анализе нутритивная недостаточность коррелирует со снижением качества жизни и интенсивностью симптомов в обеих анкетах. В многофакторном анализе нутритивная недостаточность была независимым фактором, определяющим снижение качества жизни в области физического функционирования ($\beta = -0,015$; $p < 0,001$) [17].

Следуя этой логике, коррекция нутритивного статуса должна улучшать физическое благополучие пациентов с НМРЛ. В этой связи в рамках исследования NUTRILUNC мы провели комплексную оценку качества жизни на основе опросника QLQ-C30. Очевидное улучшение общего статуса здоровья в ГИ в течение всего периода наблюдения и, начиная с этапа В2, статистически достоверное превышение аналогичного показателя в КГ ($p < 0,001$) доказывает положительное влияние нутритивной поддержки на качество жизни больных НМРЛ.

В частности, достоверная динамика по улучшению показателя физического функционирования отмечалась уже через 2 недели после начала проведения нутритивной поддержки. Эта тенденция сохранялась на всём протяжении исследования и соответствовала динамике показателей функционального статуса (теста шестиминутной ходьбы и кистевой динамометрии), которые были опубликованы нами ранее [7]. Возможно, хороший физический статус оказал положительное влияние на ролевое функционирование, которое также достоверно улучшилось в ГИ.

Несмотря на то, что пациенты в ГИ в течение всего периода наблюдений имели более высокие растущие показатели эмоционального, когнитивного и социального функционирования по сравнению с пациентами КГ, динамика этих показателей не показала значимых отличий между группами. Возможно, это объясняется состоянием тревоги и депрессии, характерного для популяции онкологических больных в целом и для больных НМРЛ в частности [18, 19]. Медленное улучшение этих параметров, возможно, говорит о тяжести психологического дистресса, характерного для данной когорты пациентов, и инертности этих факторов, зависящих от многих причин.

Интересно, что прослеживается определённая связь между эмоциональным статусом и когнитивным, социальным

функционированием, тяжестью одышки, слабостью и болью, беспокоивших пациентов. E.J. Morrison и соавт. также отметили эту особенность [20]. Их исследование показало, что более высокий уровень эмоциональных проблем напрямую связан с худшим качеством жизни (общим, психическим, социальным, духовным благополучием), а также с физиологическими проблемами, такими как частота и выраженность боли, приступы кашля, тяжесть одышки и слабость. Причём физиологические нарушения могут усиливать эмоциональные проблемы, и наоборот. Наши данные свидетельствуют о корреляции эмоциональных проблем и физического состояния пациентов. По-видимому, для создания эффективной программы реабилитации больных РЛ необходимы комплексные программы, неперенным компонентом которых будет стратегия решения психологических нарушений и эффективные концепции управления эмоциональными проблемами, вне зависимости от степени их выраженности.

Тщательный анализ психологического состояния больного может помочь в коррекции эмоционального статуса. Мы не можем повлиять на сам факт наличия злокачественного новообразования, однако, увеличивая уровень функционирования пациента, можем облегчить многие соматические проблемы. Достаточное питание и активное движение, как в нашем исследовании, повлекло за собой снижение числа послеоперационных осложнений и явилось толчком для улучшения эмоционального статуса, который показал явную положительную тенденцию. По-видимому, отсутствие недоедания и не ограничиваемая в представляемом исследовании дневная физическая активность способствовали нормализации циркадных ритмов и сна пациентов, о чем свидетельствует динамика инсомнии. В начале исследования статистически значимых различий между группами не было. Однако на этапе В2 нарушения сна в ГИ были выражены меньше, и затем, на протяжении всего периода наблюдения, этот параметр имел достоверно более низкие, снижающиеся показатели по сравнению с пациентами КГ. В свою очередь, хороший сон положительно сказался на повышении ролевого функционирования в ГИ.

Улучшению качества жизни пациентов в ГИ во многом способствовала хорошая переносимость «Нутридринк Компакт Протеин», поскольку его употребление не вызвало диспепсических явлений (частота тошноты, рвоты, констипации и диареи в группах исследования достоверно не различалась) или потери аппетита. Наоборот, разнообразие специально разработанных для онкологических больных вкусов энтерального питания позволяло сохранить комплаентность больных, что обеспечило проведение исследования в полном объёме. Сбалансированный состав макро- и микронутриентов, высокое содержание белка и энергии в малом объёме и инновационные вкусы явились залогом приверженности пациентов к употреблению «Нутридринк Компакт Протеин» в течение 4 недель, что позволило добиться хороших результатов лечения [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Периоперационное питание высокобелковым сипингом в течение 28 дней (14 дней перед оперативным вмешательством и 14 дней в раннем послеоперационном периоде) положительно влияет на качество жизни больных НМРЛ, повышая физическое и ролевое функционирование, способствуя улучшению эмоционального статуса и снижению физиологических проблем. Продолжительная периоперационная нутритивная поддержка энтеральной смесью с инновационными вкусами хорошо переносится, не вызывает отторжения в течение длительного срока и может быть рекомендована для широкого использования в реальной клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении) ООО «Нутриция».

Конфликт интересов. Спонсор публикации не принимал участия в подготовке статьи, поиске первоисточников и анализе данных, написании и правке рукописи, формировании выводов. 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 исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: О.А. Обухова — планирование, разработка концепции исследования, сбор фактического материала, анализ литературных данных, написание текста рукописи; И.А. Курмуков — анализ литературных данных, написание текста рукописи; Н.М. Егофаров — разработка концепции, техническая

организация исследования; М.Г. Колесниченко, Ю.В. Кириллов, С.С. Повага, Н.А. Беляева, Е.В. Гордеева, Ю.В. Перминов, А.А. Скороход, А.О. Нефёдов, Д.Н. Новицкий — сбор фактического материала, редактирование текста рукописи; Т.Н. Егофаров — обработка результатов исследования, редактирование рукописи.

Этический комитет. Исследование было одобрено решением Независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований. Выписка из протокола №10 от 10 июня 2022 г. (<https://narnis.ru>).

ADDITIONAL INFO

Funding source. The study was supported by Nutricia LLC.

Competing interests. The sponsor of the publication did not take part in preparing the article, searching for primary sources and analyzing data, writing and editing the manuscript, or drawing conclusions. 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. O.A. Obukhova — planning, development of the research concept, collection of factual material, analysis of literary data, writing the manuscript; I.A. Kurmukov — analysis of literary data, writing the text of the manuscript; N.M. Egofarov — concept development, technical organization of the study; M.G. Kolesnichenko, Yu.V. Kirillov, S.S. Povaga, N.A. Belyaeva, E.V. Gordeeva, Yu.V. Perminov, A.A. Skorokhod, A.O. Nefedov, D.N. Novitsky — collection of factual material, editing the text of the manuscript; T.N. Egofarov — processing of research results, editing the manuscript.

Ethics approval. The study was approved by the decision of the Independent Interdisciplinary Committee for Ethical Review of Clinical Research, Extract from protocol No. 10 dated June 10, 2022 (<https://narnis.ru>).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., и др. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации // Современная онкология. 2021. Т. 23, № 3. С. 369–402. doi: 10.26442/18151434.2021.3.201048
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. 2018. Vol. 68, N 6. P. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492
3. Janssen-Heijnen M.L., Smulders S., Lemmens V.E., et al. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer // Thorax. 2004. Vol. 59, N 7. P. 602–607. doi: 10.1136/thx.2003.018044
4. Cheng X. Effects of lung rehabilitation therapy in improving respiratory motor ability and alleviating dyspnea in patients with lung cancer after lobectomy: a clinical study // Altern Ther Health Med. 2022. Vol. 28, N 3. P. 18–23.
5. Sommer M.S., Staerkind M.E.B., Christensen J., et al. Effect of postsurgical rehabilitation programmes in patients operated for lung cancer: a systematic review and meta-analysis // J Rehabil Med. 2018. Vol. 50, N 3. P. 236–245. doi: 10.2340/16501977-2292
6. Chen H.L., Liu K., You Q.S. Self-efficacy, cancer-related fatigue, and quality of life in patients with resected lung cancer // Eur J Cancer Care. 2018. Vol. 27, N 6. P. e12934. doi: 10.1111/ecc.12934
7. Обухова О.А., Курмуков И.А., Егофаров Н.М., и др. Влияние периоперационной высокобелковой нутритивной поддержки на послеоперационные результаты лечения больных первичным раком лёгкого: российское проспективное многоцентровое сравнительное исследование (исследование NUTRILUNC) // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 3. С. 150–164. doi: 10.17816/clinutr625481
8. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology // J Natl Cancer Inst. 1993. Vol. 85, N 5. P. 365–376. doi: 10.1093/jnci/85.5.365
9. Shin J.A., Kosiba J.D., Traeger L., et al. Dyspnea and panic among patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer // J Pain Symptom Manage. 2014. Vol. 48. P. 465–470. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.10.021
10. Park S., Kang C.H., Hwang Y., et al. Risk factors for postoperative anxiety and depression after surgical treatment for lung cancer // Eur J Cardiothorac Surg. 2016. Vol. 49. P. 16–21. doi: 10.1093/ejcts/ezv336

11. Иванова А.С., Обухова О.А., Курмуков И.А., Вольф Л.Я. Обзор практических рекомендаций ESPEN-2021 для онкологических больных. Часть 1 // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 3. С. 140–152. doi: 10.17816/clinutr111900
12. Иванова А.С., Обухова О.А., Курмуков И.А., Вольф Л.Я. Обзор практических рекомендаций ESPEN-2021 для онкологических больных. Часть 2: частные вопросы нутритивной поддержки // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 4. С. 193–206. doi: 10.17816/clinutr119059
13. Kasprzyk A., Bilmin K., Chmielewska-Ignatowicz T., et al. The role of nutritional support in malnourished patients with lung cancer // *In Vivo*. 2021. Vol. 35, N 1. P. 53–60. doi: 10.21873/invivo.12231
14. Krzakowski M., Jassem J., Antczak A., et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum // *Oncol Clin Pract*. 2019. Vol. 15. P. 20–50. doi: 10.5603/OCP.2018.0056
15. Ramos R., Nadal E., Peiró I., et al. Preoperative nutritional status assessment predicts postoperative outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer // *Eur J Surg Oncol*. 2018. Vol. 44, N 9. P. 1419–1424. doi: 10.1016/j.ejso.2018.03.026
16. Landgrebe M., Tobberup R., Carus A., Rasmussen H.H. GLIM diagnosed malnutrition predicts clinical outcomes and quality of life in patients with non-small cell lung cancer // *Clin Nutr*. 2023. Vol. 42, N 2. P. 190–198. doi: 10.1016/j.clnu.2022.12.011

REFERENCES

1. Laktionov KK, Artamonova EV, Borisova TN, et al. Malignant neoplasm of the bronchi and lung: Russian clinical guidelines. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(3):369–402. doi: 10.26442/18151434.2021.3.201048
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492
3. Janssen-Heijnen ML, Smulders S, Lemmens VE, et al. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2004;59(7):602–607. doi: 10.1136/thx.2003.018044
4. Cheng X. Effects of lung rehabilitation therapy in improving respiratory motor ability and alleviating dyspnea in patients with lung cancer after lobectomy: a clinical study. *Altern Ther Health Med*. 2022;28(3):18–23.
5. Sommer MS, Staerkind MEB, Christensen J, et al. Effect of postsurgical rehabilitation programmes in patients operated for lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2018;50(3):236–245. doi: 10.2340/16501977-2292
6. Chen HL, Liu K, You QS. Self-efficacy, cancer-related fatigue, and quality of life in patients with resected lung cancer. *Eur J Cancer Care*. 2018;27(6):e12934. doi: 10.1111/ecc.12934
7. Obukhova OA, Kurmukov IA, Egofarov NM, et al. Impact of perioperative high-protein nutritional support on postoperative outcomes in the treatment of primary lung cancer: Russian prospective multicenter comparative study (NUTRILUNC-study). *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(3):150–164. doi: 10.17816/clinutr625481
8. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–376. doi: 10.1093/jnci/85.5.365
9. Shin JA, Kosiba JD, Traeger L, et al. Dyspnea and panic among patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48:465–470. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.10.021
10. Park S, Kang CH, Hwang Y, et al. Risk factors for postoperative anxiety and depression after surgical treatment for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:16–21. doi: 10.1093/ejcts/ezv336
11. Ivanova AS, Obukhova OA, Kurmukov IA, Volf LY. Review of ESPEN-2021 Practice Guidelines for Cancer Patients: Part 1. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(3):140–152. doi: 10.17816/clinutr111900
12. Ivanova AS, Obukhova OA, Kurmukov IA, Volf LY. Review of ESPEN-2021 Practice Guidelines for Patients with Cancer. Part 2: Interventions Relevant to Specific Patient Categories. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(4):193–206. doi: 10.17816/clinutr119059
13. Kasprzyk A, Bilmin K, Chmielewska-Ignatowicz T, et al. The role of nutritional support in malnourished patients with lung cancer. *In Vivo*. 2021;35(1):53–60. doi: 10.21873/invivo.12231
14. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract*. 2019;15:20–50. doi: 10.5603/OCP.2018.0056
15. Ramos R, Nadal E, Peiró I, et al. Preoperative nutritional status assessment predicts postoperative outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(9):1419–1424. doi: 10.1016/j.ejso.2018.03.026
16. Landgrebe M, Tobberup R, Carus A, Rasmussen H.H. GLIM diagnosed malnutrition predicts clinical outcomes and quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Nutr*. 2023;42(2):190–198. doi: 10.1016/j.clnu.2022.12.011
17. Polański J, Jankowska-Polańska B, Uchmanowicz I, et al. Malnutrition and Quality of Life in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1021:15–26. doi: 10.1007/5584_2017_23
18. Иванова А.С., Обухова О.А., Маркович А.А., Титова Т.А. Распространенность тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с нейроэндокринными неоплазиями, получающими лекарственное лечение // Вопросы онкологии. 2023. Т. 69, № 3S. С. 396–397. EDN: WRGHIY
19. Куприянова И.Е., Чойнзонов Е.Ц., Тузиков С.А., Гураль Е.С. Качество жизни и клинические характеристики пациентов, страдающих раком различной локализации (легких, желудка, кишечника) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2014. № 1 (82). С. 55–59. EDN: RZKSGX
20. Morrison E.J., Novotny P.J., Sloan J.A., et al. Emotional problems, quality of life, and symptom burden in patients with lung cancer // *Clin Lung Cancer*. 2017. Vol. 18, N 5. P. 497–503. doi: 10.1016/j.clcc.2017.02.008
21. De Haan J.J., Moshage Y., Renken R.J., 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

18. Ivanova AS, Obukhova OA, Markovich AA, Titova TA. Prevalence of anxiety and depressive disorders in patients with neuroendocrine neoplasia receiving drug treatment. *Problems in oncology*. 2023;69(3S):396–397. (In Russ). EDN: WRGHIY

19. Kupriyanova IE, Choinzonov ETs, Tuzikov SA, Gural ES. Quality of life and clinical characteristics of patients with cancer of various localizations (lungs, stomach, and intestine). *Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii*. 2014;(1(82)):55–59. EDN: RZKSGX

20. Morrison EJ, Novotny PJ, Sloan JA, et al. Emotional problems, quality of life, and symptom burden in patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(5):497–503. doi: 10.1016/j.clcc.2017.02.008

21. De Haan JJ, Moshage Y, Renken RJ, 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

*** Обухова Ольга Аркадьевна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 115478, г. Москва, ул. Каширское шоссе, 23;
ORCID: 0000-0003-0197-7721;
eLibrary SPIN: 6876-7701;
e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Курмуков Илдар Анварович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8463-2600;
eLibrary SPIN: 3692-5202;
e-mail: kurmukovia@gmail.com

Егофаров Наиль Мансорович;
ORCID: 0000-0001-5013-0231;
e-mail: nail.egofarov@danone.com

Колесниченко Мария Георгиевна, канд. мед. наук;
e-mail: maria_2182@mail.ru

Кириллов Юрий Владимирович;
eLibrary SPIN: 1186-9704;
e-mail: Yura-1992@mail.ru

Повага Светлана Сергеевна;
ORCID: 0000-0001-6606-606X;
e-mail: povaga1980@mail.ru

Беляева Наталья Аркадьевна;
ORCID: 0000-0001-9616-0030;
e-mail: n.makar1973@mail.ru

Гордеева Екатерина Владимировна;
eLibrary SPIN: 9814-3379;
e-mail: simmetria0@mail.ru

Перминов Юрий Викторович;
e-mail: iuriiperminov88@gmail.com

Скореход Андрей Андреевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-1819-7206;
eLibrary SPIN: 6609-6890;
e-mail: dr.skorokhod@mail.ru

Нефёдов Андрей Олегович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-6228-182X;
eLibrary SPIN: 2365-9458;
e-mail: herurg78@mail.ru

Новицкий Дмитрий Николаевич;
e-mail: dnn1978@gmail.com

Егофаров Тимур Наильевич;
ORCID: 0009-0007-3620-7811;
e-mail: tim7903@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Olga A. Obukhova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 23 Kashirskoe highway Str., Moscow, 115478, Russia;
ORCID: 0000-0003-0197-7721;
eLibrary SPIN: 6876-7701;
e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Ildar A. Kurmukov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-8463-2600;
eLibrary SPIN: 3692-5202;
e-mail: kurmukovia@gmail.com

Nail M. Egofarov;
ORCID: 0000-0001-5013-0231;
e-mail: nail.egofarov@danone.com

Mariya G. Kolesnichenko, MD, Cand. Sci. (Medicine);
e-mail: maria_2182@mail.ru

Yuriy V. Kirillov;
eLibrary SPIN: 1186-9704;
e-mail: Yura-1992@mail.ru

Svetlana S. Povaga;
ORCID: 0000-0001-6606-606X;
e-mail: povaga1980@mail.ru

Natal'ya A. Belyaeva;
ORCID: 0000-0001-9616-0030;
e-mail: n.makar1973@mail.ru

Ekaterina V. Gordееva;
eLibrary SPIN: 9814-3379;
e-mail: simmetria0@mail.ru

Yuriy V. Perminov;
e-mail: iuriiperminov88@gmail.com

Andrey A. Skorokhod, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-1819-7206;
eLibrary SPIN: 6609-6890;
e-mail: dr.skorokhod@mail.ru

Andrey O. Nefedov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-6228-182X;
eLibrary SPIN: 2365-9458;
e-mail: herurg78@mail.ru

Dmitriy N. Novitsky;
e-mail: dnn1978@gmail.com

Timur N. Egofarov;
ORCID: 0009-0007-3620-7811;
e-mail: tim7903@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr633384>

Фармакогенетические особенности метаболизма трамадола, влияющие на качество послеоперационной анальгезии в сосудистой хирургии

Д.А. Соколов^{1, 2}, А.Н. Ганерт^{1, 2}, П.А. Любошевский^{1, 2}¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия;² Областная клиническая больница, Ярославль, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. На сегодняшний день проблема эффективности и безопасности послеоперационного обезболивания не решена. Недостаточная анальгезия — один из основных факторов риска развития послеоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Одним из препаратов, который часто применяют для послеоперационного обезболивания операций малой и средней травматичности, является трамадол. В его метаболизме существенную роль играет наличие полиморфизмов гена *CYP2D6* (G1846A и C100T), которые существенно замедляют биотрансформацию данного лекарства. У таких пациентов можно ожидать снижения качества послеоперационной анальгезии и, как следствие, рост кардиальных осложнений.

Цель — оценить эффективность схемы послеоперационного обезболивания на основе трамадола и количество кардиальных осложнений при сосудистых операциях в зависимости от наличия/отсутствия полиморфизмов гена *CYP2D6*, изофермента цитохрома P-450.

Материалы и методы. Обследовали 109 плановых сосудистых больных. Оценивали частоту встречаемости полиморфизмов G1846A и C100T гена *CYP2D6*. У всех пациентов фиксировали выраженность послеоперационного болевого синдрома в покое и при активизации по визуально-аналоговой шкале в течение первых суток после операции. Регистрировали осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, возникшие в период нахождения больных в стационаре. Для оценки вегетативной нервной системы пациентам проводили кардиоинтервалографию.

Результаты. Полиморфизм G1846A был выявлен у 28 (25,7%) пациентов, C100T — у 4 (3,7%). Пациенты без полиморфизмов составили 1-ю группу ($n=77$), а больных с полиморфизмами объединили во 2-ю группу ($n=32$). Болевой синдром в покое и при активизации был выше во 2-й группе ($p < 0,05$). Индекс напряжения до операции в группах не отличался, а после операции также был выше во 2-й группе ($p < 0,001$). Кардиальные осложнения выявили у 9,1% пациентов 1-й группы и у 18,8% 2-й группы ($p=0,20$).

Заключение. Частота встречаемости полиморфизмов G1846A и C100T гена *CYP2D6* у пациентов сосудистого профиля составила 29,4%. У таких больных выявили более интенсивный болевой синдром. Частота кардиальных осложнений в группах пациентов значимо не отличалась.

Ключевые слова: послеоперационная анальгезия; послеоперационное обезболивание; трамадол; *CYP2D6*; генетический полиморфизм.

Как цитировать:

Соколов Д.А., Ганерт А.Н., Любошевский П.А. Фармакогенетические особенности метаболизма трамадола, влияющие на качество послеоперационной анальгезии в сосудистой хирургии // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 4. С. 223–230. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr633384>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr633384>

Pharmacogenetic features of tramadol metabolism affecting the quality of postoperative analgesia in vascular surgery

Dmitry A. Sokolov^{1, 2}, Andrey N. Ganert^{1, 2}, Pavel A. Lyuboshevskiy^{1, 2}

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

² Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The issue of the efficacy and safety of medications employed for postoperative analgesia has not been resolved to date. Insufficient analgesia constitutes one of the primary risk factors for developing cardiovascular complications postoperatively. Tramadol is a medication that is frequently used for postoperative pain relief following minor and moderately traumatic operations. The biotransformation of this drug is considerably slowed by the presence of *CYP2D6* gene polymorphisms G1846A and C100T, which play a significant role in its metabolism. In such patients, a decrease in the quality of postoperative analgesia can be anticipated, which will consequently lead to an increase in cardiac complications.

AIM: To assess the efficacy of a postoperative analgesia regimen based on tramadol and the incidence of cardiac complications during vascular operations depending on the presence/absence of polymorphisms of the *CYP2D6* gene polymorphisms, an isoenzyme of cytochrome P-450.

MATERIALS AND METHODS: An examination of 109 patients undergoing planned vascular surgery was conducted. The frequency of occurrence of polymorphisms G1846A and C100T of the *CYP2D6* gene was determined. All patients were assessed for the severity of postoperative pain syndrome during activity and at rest using a visual analog scale on the first day following surgery. Cardiovascular complications that arose while the patients were in the hospital were documented. To assess the autonomic nervous system, patients underwent cardiointervalography.

RESULTS: Polymorphism G1846A was detected in 28 (25.7%), while C100T was detected in four (3.7%) patients. Patients without polymorphisms were included in group 1 ($n=77$). Patients with polymorphisms were assigned to group 2 ($n=32$). Pain syndrome at rest and during activity was higher in group 2 patients ($p < 0.05$). The tension index before surgery did not differ between the groups; however, it was greater in group 2 patients after surgery ($p < 0.001$). Cardiac complications were identified in 9.1% of group 1 and 18.8% of group 2 patients ($p=0.20$).

CONCLUSION: The frequency of polymorphisms G1846A and C100T of the *CYP2D6* gene in patients who underwent vascular surgery was 29.4%. Such patients experienced pain syndrome of greater severity. The patient groups did not exhibit any significant differences in the frequency of cardiac complications.

Keywords: postoperative analgesia; postoperative pain relief; tramadol; *CYP2D6*; genetic polymorphism.

To cite this article:

Sokolov DA, Ganert AN, Lyuboshevskiy PA. Pharmacogenetic features of tramadol metabolism affecting the quality of postoperative analgesia in vascular surgery. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(4):223–230. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr633384>

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос адекватности послеоперационной анальгезии по-прежнему привлекает пристальное внимание клиницистов [1, 2]. Возможным способом его решения является персонифицированный подход к послеоперационному обезболиванию, который позволяет рационально, безопасно и эффективно подойти к данной проблеме [3, 4]. В статьях отечественных анестезиологов описывается снижение эффективности от применения наркотических анальгетиков при наличии у больного полиморфизмов генов опиоидных (μ -/ μ о-) рецепторов и фермента COMT (Catechol-O-methyl transferase) [5–7]. Генетические особенности пациента влияют на биотрансформацию препаратов с участием цитохрома P-450, CYP2D6, в частности трамадола [8]. Данный препарат широко используется на территории России, включён в большинство схем отечественных клинических рекомендаций для послеоперационного обезбоживания и применяется при операциях малой и средней травматичности [2]. Препарат, традиционно относящийся к опиоидным анальгетикам, обладает ещё целым рядом действий: серотонинергическим, адренергическим, противовоспалительным, местноанестезирующим [9]. В результате биотрансформации трамадола под воздействием изофермента CYP2D6 происходит его деметилирование с образованием O-десметилтрамадола. Данный активный метаболит обладает существенно более высоким сродством к μ о-опиоидным рецепторам и практически лишён всех прочих эффектов трамадола [8, 10]. По литературным данным, наличие полиморфизмов гена CYP2D6 (G1846A и C100T) существенно замедляет биотрансформацию трамадола и снижает плазменную концентрацию O-десметилтрамадола [11]. У таких пациентов следует ожидать снижения качества анальгезии в послеоперационном периоде [8, 12] и стоит задуматься об индивидуальном подходе к фармакотерапии [13].

Большинство операций на периферических сосудах относятся к средней или низкой травматичности, но при этом сопровождаются значительным болевым синдромом [14]. Важно отметить, что неадекватное обезбоживание после операции — основной фактор риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как инфаркт миокарда, миокардиальное повреждение, инсульт, тромбоэмболия лёгочной артерии и нарушение ритма сердца [15–18]. Исследований по ассоциированности недостаточной послеоперационной анальгезии и числа кардиальных осложнений в отечественной клинической практике нет. Всё вышеописанное сформулировало цель нашей работы.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность схемы послеоперационного обезбоживания на основе трамадола и количество кардиальных осложнений при сосудистых операциях в зависимости от наличия/отсутствия полиморфизмов гена CYP2D6, изофермента цитохрома P-450.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с сентября 2022 по май 2023 года мы провели одноцентровое наблюдательное исследование. Работа выполнена на базе отделения сосудистой хирургии Ярославской областной клинической больницы. Этическая экспертиза проведена на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 48 от 15 октября 2021 года).

Критерии включения: наличие показаний для плановой реконструктивной операции на позвоночных артериях или каротидной эндартэктомии у пациентов старше 45 лет с индексом массы тела от 18,5 до 35 кг/м².

Критерии исключения:

- отказ от подписания информированного согласия на участие в исследовании;
 - наличие острой или декомпенсированной хронической сопутствующей патологии;
 - установленный алкогольный/наркотический анамнез.
- Учитывая критерии включения/исключения, для исследования были отобраны 109 пациентов.

Спектр оперативных вмешательств состоял из 38 реконструктивных операций на позвоночных артериях и 71 каротидной эндартэктомии. Возраст пациентов варьировал от 45 до 73 лет (61 [56–67]), индекс массы тела — от 19,3 до 34,1 кг/м² (28,3 [25,1–31,4]), продолжительность анестезии — от 160 до 265 минут (180 [180–210]). Больные, которым были выполнены операции на сонных артериях, были старше и имели больший индекс массы тела, однако статистически достоверных различий между ними не было.

Методика интраоперационного ведения всех больных состояла в следующем:

- премедикация: диазепам (0,16 мг/кг);
- индукция и обеспечение интубации трахеи: пропофол (2 мг/кг), фентанил (1,4 мкг/кг), рокуроний (0,6 мг/кг).

После интубации трахеи проводилась искусственная вентиляция лёгких в принудительном режиме. Для поддержания анестезии использовали севофлюран, фентанил и рокуроний в стандартных, рекомендованных производителем дозировках. В течение первых послеоперационных суток все больные находились в отделении реанимации, где проводился комплекс мер интенсивной терапии и наблюдения.

Схема анальгезии после операции у обследованных больных была одинакова, опиралась на принцип мультимодальности [2]:

- парацетамол внутрь в дозе 1000 мг каждые 6 часов;
- внутривенное введение кеторолака в дозе 30 мг каждые 8 часов;
- внутривенное введение трамадола в дозе 100 мг каждые 6 часов.

В реанимации был проведён стандартный мониторинг витальных показателей (артериальное давление, частота дыхательных движений, пульсоксиметрия, термометрия).

Для индивидуальной оценки выраженности болевого синдрома использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ, мм). Измерения проводили каждые 3 часа в покое и при активизации больных (кашель, глубокое дыхание, попытка сесть на кровати).

Для оценки исходного состояния пациентов рассчитывали пересмотренный индекс кардиального риска (Lee) и определяли функциональный класс по ASA.

В периоперационном периоде (от разреза до выписки из лечебного учреждения) регистрировали негативные исходы и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы: кардиальная смерть, острый инфаркт миокарда, переходящая ишемия миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и тромбоэмболия лёгочной артерии.

Всем больным до (в 18:00) и после (в 18:00) оперативно-го вмешательства проводили кардиоинтервалографию с помощью аппарата ВНС-Спектр (ООО «Нейрософт», Россия).

Забор цельной крови для проведения ДНК-исследования выполняли до операции, однако данные анализировались ретроспективно по мере накопления проб. Применяли детектирующий амплификатор DTLite 5 (ООО «ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ», Россия). Для определения полиморфизмов гена *CYP2D6* (C100T и G1846A) использовали набор реагентов «SNP-Скрин» (ООО «СИНТОЛ», Россия).

Для хранения и обработки данных использовали базу, сформированную в программе Microsoft Office Excel (Microsoft Inc., США). Статистический анализ проводили в программе MedCalc, версия 15 (MedCalc Software Ltd., Бельгия). Характер распределения данных оценивали

с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для описания данных использовали медиану (Me) [25–75 перцентили], для сравнения групп использовались методы непараметрической статистики: для количественных признаков — критерий Вилкоксона и U-критерий Манна–Уитни, для качественных — точный критерий Фишера. Уровень значимости p во всех расчётах был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди изучаемых полиморфизмов наиболее часто встречалась замена гуанина на аденин в позиции 1846, реже была замена цитозина на тимин в 100-й позиции (табл. 1). У таких пациентов следует ожидать существенное снижение активности изофермента *CYP2D6* и, как следствие, скорости образования О-десметилтрамадола.

По результатам генетического тестирования выделили 2 группы больных:

- 1-я группа — 77 (70,6%) больных без полиморфизмов;
- 2-я группа — 32 (29,4%) больных с выявленными полиморфизмами.

В группах не зафиксировали различий по возрасту, гендерному составу, состоянию, виду, продолжительности оперативных вмешательств и прочим показателям (табл. 2).

Интенсивность послеоперационной боли была умеренно выраженная у большей части пациентов. Тем не менее при оценке её выраженности в покое и при активизации больных выявили значимые отличия между группами. В 1-й группе болевой синдром был ниже, чем у пациентов во 2-й группе на протяжении всех измеряемых временных интервалов ($p < 0,05$) (рис. 1).

Оценивая побочные эффекты применения трамадола, получили следующие данные:

- послеоперационная тошнота — у 32 (41,6%) пациентов 1-й группы и у 6 (18,8%) пациентов 2-й группы ($p=0,044$);
- рвота — у 22 (28,6%) пациентов в 1-й группе и у 4 (12,5%) пациентов во 2-й группе ($p=0,09$).

Таблица 1. Результаты генетического типирования больных

Table 1. Results of genetic typing of patients

Полиморфизм гена <i>CYP2D6</i>	N (%)
G1846A	28 (25,7%)
C100T	4 (3,7%)

Таблица 2. Характеристики пациентов в исследуемых группах

Table 2. Characteristics of patients in the study groups

Характеристика	1-я группа	2-я группа	p
Возраст, годы	66 [60–69]	65 [58–69]	0,65
Мужчины/женщины, n	52/25	20/12	0,63
Индекс массы тела, кг/м ²	25,3 [22,7–26,4]	25,8 [23,1–26,9]	0,85
Индекс кардиального риска Lee, баллы	2 [1–2]	2 [1–2]	0,83
Класс по ASA	2 [2–3]	2 [2–3]	0,78
Вид операции (ПА/КЭАЭ)	28/49	10/22	0,35
Длительность анестезии, мин	155 [145–195]	160 [140–200]	0,45
Объём кровопотери, мл	100 [50–150]	100 [50–150]	0,88

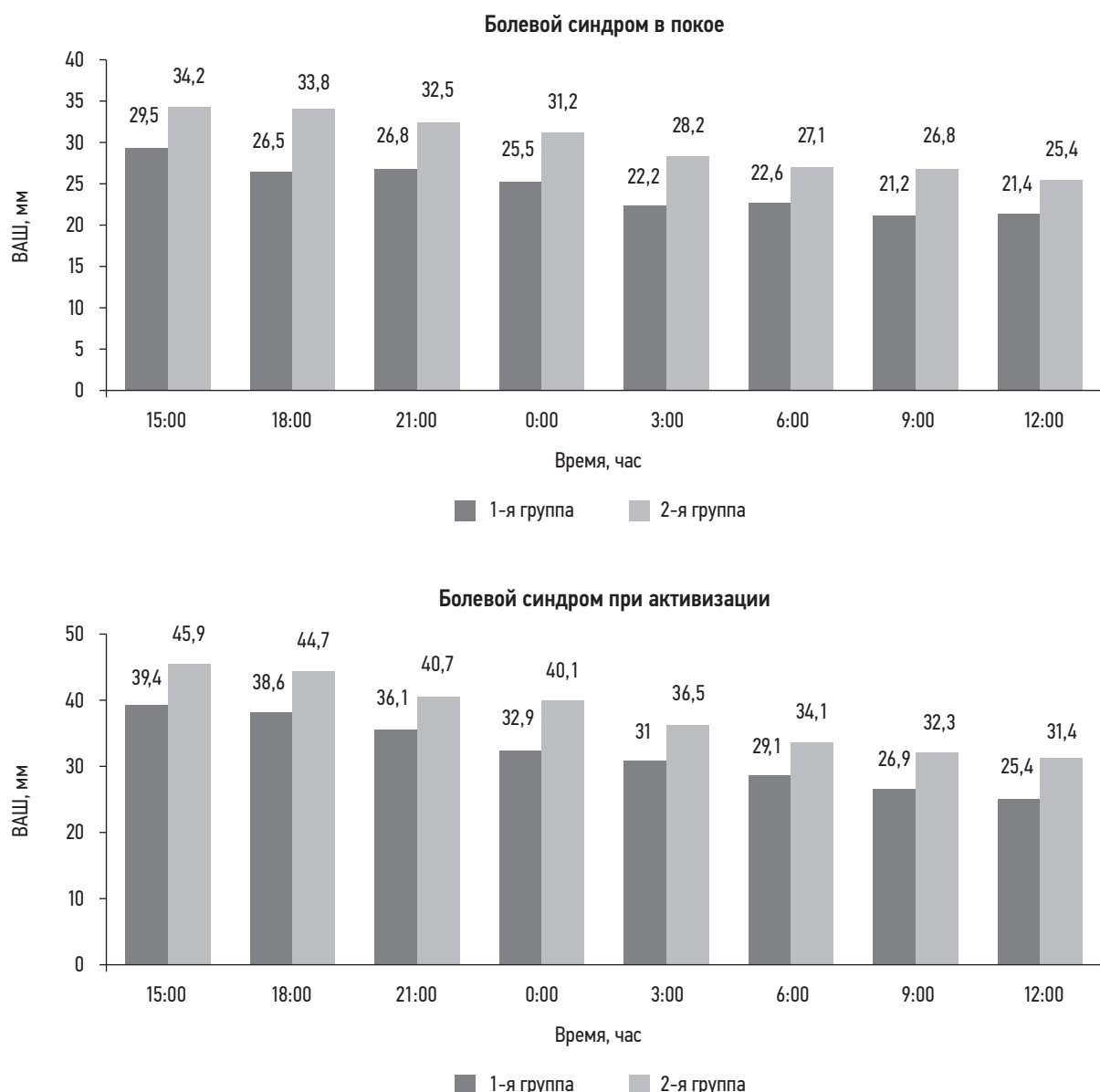


Рис. 1. Выраженность послеоперационного болевого синдрома в покое и при активизации пациентов. БАШ — визуально-аналоговая шкала.

Fig. 1. Severity of postoperative pain syndrome at rest (top) and during patient activation (bottom). BAШ — mm visual analogue scale.

Значение индекса напряжения до операции в 1-й группе составило 195 [165–246] ед., во 2-й группе — 194 [169–241] ед. ($p=0,96$). После операции были выявлены значимые изменения данного показателя у пациентов во 2-й группе: он составил 295 [207–241] ед., по сравнению с 181 [134–255] ед. в 1-й группе ($p < 0,001$). Эти данные, вероятно, связаны с более выраженной симпатикотонией у пациентов в группе с полиморфизмами, предположительно на фоне недостаточной анестезии. У таких пациентов можно ожидать более выраженный хирургический стресс-ответ на хирургическое вмешательство [19, 20].

При оценке осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы всего в общей выборке было выявлено 13 (11,9%) кардиальных осложнений. Эти цифры несколько

ниже, чем в наших предыдущих работах [21, 22], что, вероятно, связано с тем, что выбранные нами операции относятся к низкому и среднему кардиальному риску [15]. Спектр кардиальных осложнений внутри групп пациентов представлен в табл. 3. В группах не было зафиксировано летальных исходов, наиболее часто встречающимся осложнением являлась преходящая ишемия миокарда. Несмотря на то, что в группе пациентов с выявленными полиморфизмами процент кардиальных осложнений был выше более чем в два раза, статистической значимости выявлено не было.

Мы установили, что частота встречаемости полиморфизмов гена *CYP2D6*, снижающих активность изофермента, у сосудистых пациентов весьма значительна, и в целом

Таблица 3. Выявленные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в группах**Table 3.** Identified complications from the cardiovascular system in groups

Осложнение	1-я группа (N=77) n (%)	2-я группа (N=32) n (%)	p
Кардиальная смерть	–	–	–
Острый инфаркт миокарда	1 (1,3)	1 (3,1)	0,50
Преходящая ишемия миокарда (по данным электрокардиографии)	4 (3,9)	2 (6,3)	1,00
Острое нарушение мозгового кровообращения	2 (2,6)	2 (6,3)	0,58
Тромбозмболия лёгочной артерии	–	1 (3,1)	0,29
Всего	7 (9,1)	6 (18,8)	0,20

полученные данные соотносятся с литературными [10]. В такой клинической ситуации можно ожидать уменьшения обезболивающего эффекта трамадола (существенно уменьшается скорость образования его активного метаболита, О-десметилтрамадола). Недостаточно эффективная анальгезия может сопровождаться более выраженной реакцией симпатической нервной системы. На примере нашей выборки у пациентов с полиморфизмами количество кардиальных осложнений было выше в процентном соотношении, но статистически значимость данного факта не подтвердилась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность анальгезии после операции зависит от индивидуальных особенностей генотипа пациентов. Наличие полиморфизмов G1846A и C100T гена *CYP2D6* у пациентов сосудистого профиля на базе Ярославской областной клинической больницы составила 29,4%. У таких больных было хуже качество послеоперационной анальгезии, выше симпатикотония, меньше побочных эффектов (послеоперационной тошноты и рвоты). Количество кардиальных осложнений у пациентов с полиморфизмами было больше, но значимость отличий не достигла уровня 0,05.

Необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках больных (возможно, более высокого

кардиального риска) для выявления связи некачественного обезболивания и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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 исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

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. 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. Овечкин А.М., Политов М.Е. Послеоперационное обезболивание с точки зрения доказательной медицины // Вестник интенсивной терапии. 2016. № 2. С. 51–60. EDN: WEZMIX
2. Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019. № 4. С. 9–33. doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33
3. Сычев Д.А., Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Ших Е.В. Эффективность и безопасность фармакотерапии послеоперационной боли в кардиохирургии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 3. С. 2683. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2683
4. Ko T.M., Wong C.S., Wu J.Y., Chen Y.T. Pharmacogenomics for personalized pain medicine // Acta anaesthesiologica Taiwanica. 2016. Vol. 54, N 1. P. 24–30. doi: 10.1016/j.aat.2016.02.001
5. Спасова А.П., Барышева О.Ю., Тихова Г.П. Полиморфизм гена катехол-О-метилтрансферазы и боль // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2017. Т. 11, № 1. С. 6–12. doi: 10.18821/1993-6508-2017-11-1-6-12
6. Потапов А.Л., Бояркина А.В. Полиморфизм генов мю1-опиоидного рецептора и катехол-о-метилтрансферазы влияет на предоперационное психологическое состояние пациентов и эффективность послеоперационной анальгезии наркотически-

ми анальгетиками // Анестезиология и реаниматология. 2015. Т. 60, № 3. С. 48–51. EDN: TXIOCN

7. Женило В.М., Махарин О.А. Влияние полиморфизма гена OPRM1 118A/G на перцепцию боли и фармакодинамику наркотических анальгетиков // Общая реаниматология. 2014. Т. 10, № 1. С. 66–75. doi: 10.15360/1813-9779-2014-1-58-67

8. Соколов Д.А., Любошевский П.А., Ганерт А.Н. Влияние полиморфизмов гена цитохрома P450 на основной и побочные эффекты трамадола // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2017. Т. 11, № 4. С. 240–246. doi: 10.18821/1993-6508-2017-11-4-240-246

9. de Oliveira Junior J.O., de Freitas M.F., Bullara de Andrade C., et al. Local analgesic effect of tramadol is mediated by opioid receptors in late postoperative pain after plantar incision in rats // Journal of pain research. 2016. Vol. 9. P. 797–802. doi: 10.2147/JPR.S117674

10. McGraw J., Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2012. Vol. 8, N 3. P. 371–382. doi: 10.1517/17425255.2012.657626

11. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and Opioid Analgesics: Clinical Implications // International journal of genomics. 2015. Vol. 2015. doi: 10.1155/2015/368979

12. Мурадян А.А., Сычёв Д.А., Благовестнов Д.А. Эффективность и безопасность послеоперационной аналгезии кеторолаком и трамадолом в зависимости от наличия полиморфизмов CYP2D6 и CYP2C9 // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2020. № 2. С. 14–15. doi: 10.37489/2588-0527-2020-2-14-15

13. Ruano G., Kost J.A. Fundamental Considerations for Genetically-Guided Pain Management with Opioids Based on CYP2D6 and OPRM1 Polymorphisms // Pain physician. 2018. Vol. 21, N 6. P. E611–E621.

14. Gerbershagen H.J., Aduckathil S., van Wijck A.J.M., et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures // Anesthesiology. 2013. Vol. 118, N 4. P. 934–944. doi: 10.1097/ALN.0b013e31828866b3

15. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S., et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular

assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery // Eur Heart J. 2022. Vol. 43, N 39. P. 3826–3924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270

16. Ломиворотов В.В., Ломиворотов В.Н. Периоперационное повреждение и инфаркт миокарда // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019. Т. 16, № 2. С. 51–56. doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-51-56

17. Ключевский В.В., Комаров А.С., Соколов Д.А., Ганерт А.Н. Высокочувствительный тропонин в диагностике повреждения миокарда у больных гипертонической болезнью при травме бедра // Политравма. 2021. № 1. С. 67–73. doi: 10.24411/1819-1495-2020-10008

18. Комаров А.С., Соколов Д.А., Любошевский П.А., Ганерт А.Н. Миокардиальное повреждение у пациентов с гипертонической болезнью при остеосинтезе бедра и спинальной анестезии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2022. Т. 16, № 1. С. 79–86. doi: 10.17816/1993-6508-2022-16-1-79-86

19. So V., Klar G., Leitch J., et al. Association between postsurgical pain and heart rate variability: protocol for a scoping review // BMJ Open. 2021. Vol. 11, N 4. P. e044949. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044949

20. Любошевский П.А., Овечкин А.М. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2014. Т. 8, № 4. С. 5–21. EDN: TBFETV

21. Соколов Д.А., Козлов И.А. Информативность расчетных гематологических индексов в оценке кардиального риска при онкологических операциях // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 19, № 5. С. 6–13. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-6-13

22. Соколов Д.А., Козлов И.А. Информативность различных предикторов периоперационных сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2023. Т. 20, № 2. С. 6–16. doi: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-6-16

REFERENCES

1. Ovechkin AM, Polotov ME. Postoperative pain management from an evidence-based medicine perspective. *Vestnik intensivnoi terapii*. 2016;(2):51–60. (In Russ). EDN: WEZMIX

2. Ovechkin AM, Bayalieva AZ, Ezhevskaya AA, et al. Postoperative analgesia. Guidelines. *Vestnik intensivnoi terapii imeni A.I. Saltanova*. 2019;(4):9–33. doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33

3. Sychev DA, Morozova TE, Shatskiy DA, Shikh EV. Efficiency and safety of pharmacotherapy for postoperative pain in cardiac surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2683. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2683

4. Ko TM, Wong CS, Wu JY, Chen YT. Pharmacogenomics for personalized pain medicine. *Acta anaesthesiologica Taiwanica*. 2016;54(1):24–30. doi: 10.1016/j.aat.2016.02.001

5. Spasova AP, Barysheva OY, Tikhova GP. The polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and pain. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management)*. 2017;11(1):6–12. doi: 10.18821/1993-6508-2017-11-1-6-12

6. Potapov AL, Boiarkina AV. μ 1-opioid receptor and catechol-o-metiltransferase genes polymorphism effects on perioperative

psychological condition of the patients and the effectiveness of postoperative analgesia with opioids. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2015;60(3):48–51. EDN: TXIOCN

7. Zhenilo VM, Makharin OA. The Influence of Gene Polymorphism OPRM1 118A/G on the Perception of Pain and Pharmacodynamics of Narcotic Analgesics. *General Reanimatology*. 2014;10(1):66–75. doi: 10.15360/1813-9779-2014-1-58-67

8. Sokolov DA, Lyuboshevskiy PA, Ganert An. influence of cytochrome p-450 genetic polymorphisms on the main and side effects of tramadol in the postoperative period. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2017;11(4):240–246. doi: 10.18821/1993-6508-2017-11-4-240-246

9. de Oliveira Junior JO, de Freitas MF, Bullara de Andrade C, et al. Local analgesic effect of tramadol is mediated by opioid receptors in late postoperative pain after plantar incision in rats. *Journal of pain research*. 2016;9:797–802. doi: 10.2147/JPR.S117674

10. McGraw J, Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2012;8(3):371–382. doi: 10.1517/17425255.2012.657626

11. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and Opioid Analgesics: Clinical Implications. *International journal of genomics*. 2015;2015. doi: 10.1155/2015/368979
12. Muradyan AA, Sychev DA, Blagovestnov DA. Efficacy and safety of postoperative analgesia with ketorolac and tramadol depending on the presence of CYP2D6 and CYP2C9 polymorphisms. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2020;(2):14–15. (In Russ). doi: 10.37489/2588-0527-2020-2-14-15
13. Ruano G, Kost JA. Fundamental Considerations for Genetically-Guided Pain Management with Opioids Based on CYP2D6 and OPRM1 Polymorphisms. *Pain physician*. 2018;21(6):E611–E621.
14. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM, et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934–944. doi: 10.1097/ALN.0b013e31828866b3
15. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3826–3924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270
16. Lomivorotov VV, Lomivorotov VN. Peri-operative injury and myocardial infarction. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2019;16(2):51–56. doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-51-56
17. Klyuchevskiy VV, Komarov AS, Sokolov DA, Ganert AN. High-sensitive troponin in diagnostics of myocardial injury in hypertensive patients with femoral fractures. *Polytrauma*. 2021;(1):67–73. doi: 10.24411/1819-1495-2020-10008
18. Komarov AS, Sokolov DA, Ganert AN, Lyuboshevskii PA. Myocardial injury in patients with hypertonic disease at osteosynthesis of the hip and spinal anesthesia. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2022;16(1):79–86. doi: 10.17816/1993-6508-2022-16-1-79-86
19. So V, Klar G, Leitch J, et al. Association between postsurgical pain and heart rate variability: protocol for a scoping review. *BMJ Open*. 2021;11(4):e044949. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044949
20. Lyuboshevskiy PA, Ovechkin AM. Possibilities for assessment and correction of stress response in major surgery. *Regional anesthesia and acute pain management*. 2014;8(4):5–21. EDN: TBFETV
21. Sokolov DA, Kozlov IA. Information value of calculated hematological indices in the assessment of cardiac risk in oncological surgery. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2022;19(5):6–13. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-6-13
22. Sokolov DA, Kozlov IA. Informativeness of various predictors of perioperative cardiovascular complications in non-cardiac surgery. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2023;20(2):6–16. doi: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-6-16

ОБ АВТОРАХ

* **Соколов Дмитрий Александрович**, канд. мед. наук, доцент; адрес: Россия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID: 0000-0002-8186-8236; eLibrary SPIN: 9298-7683; e-mail: d_inc@mail.ru

Ганерт Андрей Николаевич, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-5816-4620; eLibrary SPIN: 8682-9270; e-mail: anest08@mail.ru

Любошевский Павел Александрович, д-р. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-7460-9519; eLibrary SPIN: 6991-9946; e-mail: pal_ysma@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Dmitry A. Sokolov**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; address: 5 Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia; ORCID: 0000-0002-8186-8236; eLibrary SPIN: 9298-7683; e-mail: d_inc@mail.ru

Andrey N. Ganert, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0001-5816-4620; eLibrary SPIN: 8682-9270; e-mail: anest08@mail.ru

Pavel A. Lyuboshevskiy, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-7460-9519; eLibrary SPIN: 6991-9946; e-mail: pal_ysma@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr633943>

Клиническая эффективность и безопасность парентерального питания при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования

М.А. Кучер¹, Н.Г. Салтыкова¹, Т.А. Быкова¹, Ю.Ю. Власова¹, О.В. Паина¹, Б.И. Смирнов²,
О.А. Слесарчук¹, Л.С. Зубаровская¹, А.Д. Кулагин¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. При трансплантации гемопоэтических стволовых клеток часто требуется нутритивная терапия. При этом толерантность и безопасность парентерального питания недостаточно изучены (за исключением корреляции с инфекционными осложнениями).

Цель — проанализировать влияние парентерального питания на показатели нутритивного статуса и взаимосвязь с осложнениями в раннем периоде после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. В 2019–2020 гг. в исследование было включено 125 реципиентов аутологичной ($n=38$) и аллогенной ($n=87$) трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, медиана возраста — 20 лет (2–65). Среди них были пациенты с лейкозами ($n=67$), солидными опухолями ($n=32$), дисплазиями ($n=15$) и лимфопролиферативными заболеваниями ($n=11$). Контрольную группу ($n=55$) составили пациенты, не нуждавшиеся в нутритивной терапии. В основной группе ($n=70$) использовали парентеральное питание с жировыми эмульсиями II поколения ($n=22$) и III поколения ($n=24$), а при наличии противопоказаний — парентеральное питание без жировых эмульсий ($n=24$). В целях снижения риска побочных эффектов, стартовая доза парентерального питания составляла 50% запланированной дозы, с достижением целевых показателей к третьим суткам терапии.

Результаты. Показанием к парентеральному питанию в 95,7% случаев был мукозит. Продолжительность терапии составила от 2 до 31 сут, медиана — 11 сут. В 58,6% случаев парентеральное питание инициировали на фоне тошноты и рвоты. В 7,1% случаев отмечено усиление тошноты во время эскалации дозы парентерального питания. Побочные эффекты выявлены в 22,9% случаев: гипергликемия ($n=7$), рвота ($n=6$) и гипертриглицеридемия ($n=3$). Парентеральное питание было прекращено в 20% случаев ($n=14$), из них у 4 больных — в результате развития осложнений, связанных с парентеральным питанием. Критерий клинической эффективности — индекс массы тела — снижался в каждой группе наблюдения, но восстанавливался к 28-му дню после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и не отличался в группах сравнения: контрольная группа — от $22,7 \pm 6,4$ до $21,7 \pm 6,1$ кг/м² ($p=0,42$); группа «2 в 1» — от $23,4 \pm 6,1$ до $21,6 \pm 4$ кг/м² ($p=0,56$); группа «3 в 1» (с жировыми эмульсиями II поколения) — от $1,8 \pm 4,9$ до $18,7 \pm 4,4$ кг/м² ($p=0,72$); группа «3 в 1» (с жировыми эмульсиями III поколения) — от $18,6 \pm 4,2$ до $18,3 \pm 3,5$ кг/м² ($p=0,84$). Встречаемость фебрильной нейтропении составила 75,2% и не отличалась в контрольной группе и в группах сравнения ($p=0,54$). Частота сепсиса составила 24,8% и не зависела от факта применения парентерального питания ($p=0,07$). Кроме того, вероятность сепсиса была выше при использовании парентерального питания в группе «2 в 1» по сравнению со схемой с жировыми эмульсиями ($p=0,002$). Общая частота острой реакции «трансплантат против хозяина» составила 16,1% и не различалась в группах сравнения ($p=0,65$).

Заключение. На примере представленной когорты больных, получивших лечение методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, схемы парентерального питания с жировыми эмульсиями II и III поколения (при ступенчатом увеличении дозы) отличались приемлемой толерантностью, инфекционной и иммунологической безопасностью, а также эффективно поддерживали показатели нутритивного статуса.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; парентеральное питание.

Как цитировать:

Кучер М.А., Салтыкова Н.Г., Быкова Т.А., Власова Ю.Ю., Паина О.В., Смирнов Б.И., Слесарчук О.А., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д. Клиническая эффективность и безопасность парентерального питания при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 4. С. 231–245. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr633943>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr633943>

Clinical efficacy and safety of parenteral nutrition in hematopoietic stem cell transplantation: results of a single-center randomized controlled study

Maxim A. Kucher¹, Natalia G. Saltykova¹, Tatyana A. Bykova¹, Julia J. Vlasova¹, Olesya V. Paina¹, Boris I. Smirnov², Olga A. Slesarchuk¹, Ludmila S. Zubarovskaya¹, Alexander D. Kulagin¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Hematopoietic stem cell transplantation frequently necessitates nutritional support. However, the safety and tolerance of parenteral nutrition have not been adequately examined, except for its association with infectious complications.

AIM: To evaluate the impact of parenteral nutrition on nutritional status and its correlation with complications during the early period following hematopoietic stem cell transplantation.

MATERIALS AND METHODS: From 2019–2020, 125 recipients of autologous ($n=38$) and allogeneic ($n=87$) hematopoietic stem cell transplantation were included in the study with a median age of 20 years (2–65). The chosen cohort included patients with leukemia ($n=67$), solid tumors ($n=32$), dysplasia ($n=15$) and lymphoproliferation ($n=11$). The control group ($n=55$) was composed of patients who did not depend on nutritional support. Parenteral nutrition was administered to the primary group ($n=70$) using second-generation ($n=22$) and third-generation ($n=24$) fat emulsions. In the event of contraindications, parenteral nutrition was administered without fat emulsions ($n=24$). To mitigate the risk of side effects, the initial dose of parenteral nutrition was 50%, with the achievement of the complete dose by the third day of therapy.

RESULTS: In 95.7% of cases, mucositis was the indication for parenteral nutrition. The duration of parenteral nutrition was 2–31 days (median, 11 days). In 58.6% of cases, parenteral nutrition was initiated against the background of nausea and vomiting. During the escalation of the parenteral nutrition dose, increased nausea was observed in 7.1% of patients. Side effects were noted in 22.9% of cases: hyperglycemia ($n=7$), vomiting ($n=6$) and hypertriglyceridemia ($n=3$). Four patients developed complications associated with parenteral nutrition, and nutritional therapy was discontinued in 20% of cases ($n=14$). After hematopoietic stem cell transplantation, the primary clinical efficacy criterion, body mass index, was observed to decline in each observation group. However, it recovered by day 28 and did not differ between the comparison groups as follows: the control group — from 22.7 ± 6.4 to 21.7 ± 6.1 kg/m², ($p=0.42$); group “2 in 1” — from 23.4 ± 6.1 to 21.6 ± 4 kg/m², ($p=0.56$); group provided with parenteral nutrition employing second-generation fat emulsions — from 18.8 ± 4.9 to 18.7 ± 4.4 kg/m², ($p=0.72$); group administered parenteral nutrition with third-generation fat emulsions — from 18.6 ± 4.2 to 18.3 ± 3.5 kg/m², ($p=0.84$). The febrile neutropenia rate was 75.2% and did not vary in the control and comparison groups ($p=0.54$). The incidence of sepsis was 24.8% and was not influenced by the use of parenteral nutrition ($p=0.07$). Furthermore, sepsis risk was higher when administering parenteral nutrition “2 in 1” compared to fat emulsions-containing parenteral nutrition ($p=0.002$). The overall frequency of acute graft versus host disease was 16.1% and was similar in the comparison groups ($p=0.65$).

CONCLUSION: In the cohort of patients treated with hematopoietic stem cell transplantation, parenteral nutrition regimens supplemented with second- and third-generation fat emulsions with a stepwise dose increase varied in acceptable tolerance, infection-related complications, and immunological safety, as well as effectively maintained nutritional status parameters.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation; parenteral nutrition.

To cite this article:

Kucher MA, Saltykova NG, Bykova TA, Vlasova JJ, Paina OV, Smirnov BI, Slesarchuk OA, Zubarovskaya LS, Kulagin AD. Clinical efficacy and safety of parenteral nutrition in hematopoietic stem cell transplantation: results of a single-center randomized controlled study. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(4):231–245. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr633943>

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) часто сопровождается развитием недостаточности питания в результате посттрансплантационных осложнений, что требует проведения нутриционной поддержки (НП) [1]. Формирование или усугубление исходной белково-энергетической недостаточности, дефицит макро- и микронутриентов, приводят к увеличению частоты и степени тяжести осложнений при ТГСК, а также к увеличению летальности. Это происходит в результате нарушения энергетического и субстратного обеспечения базовых процессов жизнедеятельности, репаративных процессов, восстановления донорского кроветворения и иммунной системы [2].

При ТГСК неоднократно подтверждена чёткая взаимосвязь недостаточности питания со сниженной эффективностью лечения за счёт повышенного риска инфекционных и иммунных осложнений, отсроченного приживления трансплантата и, как следствие, негативного влияния на общую выживаемость [3]. В связи с этим, согласно рекомендациям Европейского общества по трансплантации костного мозга, мониторинг нутритивного статуса и НП при ТГСК должны являться неотъемлемой частью сопроводительной терапии [4].

По мере развития метода ТГСК подходы к реализации нутриционной терапии претерпевают изменения. В частности, происходит переориентирование на более физиологичные методы с приоритетным применением сипинга и энтерального питания по сравнению с парентеральным питанием (ПП) [2, 5]. При аллогенной ТГСК это стало возможным преимущественно за счёт тенденций, направленных на снижение цитотоксического эффекта препаратов режима кондиционирования, применения новых лекарств для профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с большей эффективностью и профилем клинической безопасности. При аутологичной ТГСК — в большей степени данный подход связан с совершенствованием антиэметической терапии и анальгезией мукозита. Уменьшение токсических влияний на органы и ткани организма, в том числе участвующих в процессах пищеварения, находит отражение в снижении риска развития недостаточности питания при ТГСК [6].

В совокупности с либерализацией ограничений в низкомикробной диете, повышением комплаентности употребления смесей для сипинга, создаются предпосылки для поддержания более полноценного и длительного естественного приёма пищи, тем самым снижая потребность в ПП. Приоритетность использования и клиническая значимость ПП при ТГСК меняется: от основного до резервного метода НП [7, 8]. Показаниями к применению ПП традиционно остаются мукозит, РТПХ с поражением кишечника, синдром мальдигестии и мальабсорбции различного генеза.

Тем не менее, вопросы толерантности и безопасности ПП, за исключением влияния на частоту инфекционных осложнений, недостаточно освещены в современной литературе, что в ряде случаев приводит к необоснованным спекуляциям относительно НП и снижает лечебный потенциал методов клинического питания. Как правило, факторами, ограничивающими применение ПП, являются случаи сниженной толерантности к его компонентам, метаболические побочные эффекты и инфекционные осложнения.

Таким образом, в попытке подтвердить или опровергнуть безопасность ПП, в настоящем исследовании проанализирована переносимость различных схем ПП, влияние на изменение показателей нутритивного статуса и течение раннего периода после ТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли пациенты, госпитализированные в Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой (клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации). Возраст пациентов — ≥ 2 лет; период госпитализации — с марта 2019 по апрель 2020 года; причина госпитализации — онкогематологические заболевания, требующие выполнения аутологичной или аллогенной ТГСК. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 214 от 17.12.2018, зарегистрировано в ClinicalTrials.gov, ID NCT04425642, 06.05.2020.

Контрольную группу составили пациенты ($n=55$), не нуждавшиеся в нутриционной терапии до ТГСК и во время раннего посттрансплантационного периода. Пациенты (или их представители), подписавшие информированное согласие, в случае необходимости в НП проходили рандомизацию методом конвертов для определения схемы ПП:

- основная группа 1 — «2 в 1» ($n=24$) — раствор глюкозы и аминокислот;
- основная группа 2 — «3 в 1» ($n=46$) — в комбинации с жировыми эмульсиями (ЖЭ) (рис. 1).

Различия аминокислотного состава в растворах при проведении краткосрочного ПП считали незначительными (табл. 1).

Критерием начала ПП было обеспечение естественным путём менее 50% необходимых суточных потребностей в энергии в течение 3 последовательных дней согласно «методу тарелки» в составе пищевых дневников, которые



Рис. 1. Дизайн исследования. ЖЭ — жировые эмульсии; ИМТ — индекс массы тела. Из 46 участников основной группы 2, 24 пациента получали жировые эмульсии III поколения.

Fig. 1. Study design. ЖЭ — fat emulsions; ИМТ — body mass index. Of the 46 participants in the main group 2, 24 patients received third-generation fat emulsions.

Таблица 1. Препараты парентерального питания, используемые в исследовании
Table 1. Parenteral nutrition solutions used in the study

Препарат/группа пациентов	Объём, мл	Ограничения по возрасту
Основные группы 1 и 2		
Глюкоза 20%	500	с рождения
Аминокислоты для парентерального питания (Аминовен инфант® 10%)	100	с рождения
Аминокислоты для парентерального питания (Аминовен® 10%)	500	>2 лет
Аминокислоты для парентерального питания (Аминовен® 15%)	500	>18 лет
Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты (Нутрифлекс® 48/150)	1000	>2 лет
Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты (Нутрифлекс® 70/240)	1500	>2 лет
Основная группа 2		
Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты (Нутрифлекс липид® 70/180)*	625	>2 лет
Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты (СМОФКабивен®)**	1477	>2 лет
Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты (СМОФлипид® 20%)**	100, 500	с рождения

* жировая эмульсия II поколения: комбинация средне- и длинноцепочечных триглицеридов (МСТ/LCT); ** жировая эмульсия III поколения: комбинация средне- и длинноцепочечных триглицеридов, омега-3 жирных кислот (МСТ/LCT/ω3).

* second-generation fat emulsion: a combination of medium- and long-chain triglycerides (MCT/LCT); ** third-generation fat emulsion: a combination of medium- and long-chain triglycerides, omega-3 fatty acids (MCT/LCT/ω3).

® Торговое название лекарственного средства.

заполняли пациенты, или в первый день развития тяжёлых осложнений, затрагивающих функционирование пищеварительной системы. Критерием прекращения ПП было усвоение естественным путём >50% необходимых суточных потребностей в энергии.

При наличии противопоказаний к использованию ЖЭ и/или сниженной толерантности пациент исключался из основной группы наблюдения 2 и включался в основную группу 1 — ПП без ЖЭ.

Пациентам всех групп до начала режима кондиционирования и далее еженедельно в динамике проводилось измерение показателей нутритивного статуса, включающее массу тела, рост, индекс массы тела (ИМТ). Кроме того, дополнительно у детей проводился расчёт центильного интервала с помощью программы WHO Anthro и WHO Anthro plus, а также биоимпедансометрия у пациентов старше 6 лет (весы Tanita BC-418 MA; TANITA, Япония).

Субъективную фиксацию частоты и степени тяжести тошноты и рвоты пациенты детского возраста осуществляли с использованием шкалы PeNAT (pediatric nausea assessment tool), пациенты взрослого возраста — согласно шкале интенсивности тошноты и рвоты (табл. 2). Проявления синдрома желудочно-кишечной токсичности оценивали согласно рубриктору побочных явлений противоопухолевого лечения CTCAE ver. 5.0. (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [9].

Для анализа частоты инфекционных осложнений применяли микробиологическое исследование крови из центрального венозного катетера.

Потребность в суточной энергии у взрослых рассчитывали на идеальную массу тела согласно уравнению Харриса–Бенедикта и с учётом факторов, повышающих или понижающих энергетические потребности организма. В среднем потребность составила 25–30 ккал/(кг×сут), что соответствует рекомендациям Европейского общества по трансплантации костного мозга [4].

Потребность в энергии у детей 2–16 лет и с массой тела <75 кг определяли исходя из уровня энергии основного обмена согласно уравнению Seashore, умноженного на коэффициент 1,4–1,6 или 1,3–1,4 для пациентов 16–18 лет и массой тела >75 кг [12].

Потребность в белке прежде всего зависела от возраста пациента и составила:

- 2–6 лет — 2,5–3 г/(кг×сут);
- 7–10 лет — 2,4 г/(кг×сут);
- 11–14 лет — 2 г/(кг×сут);
- 15–18 лет — 1,8 г/(кг×сут);
- взрослые — 1,5 г/(кг×сут) [12].

С целью повышения толерантности и снижения побочных явлений ПП, целевой объём достигался на третьи сутки терапии согласно следующей схеме:

- 1-е сутки — 50% объёма;
- 2-е сутки — 75%;
- 3-и сутки — 100%.

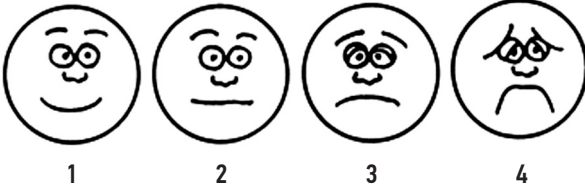
Для профилактики гипергликемии, связанной с ПП, проводилась терапия инсулином короткого действия в составе ПП из расчёта 1 ед. инсулина на 10 г глюкозы для поддержания нормогликемии [13]. Гипергликемией во время проведения ПП считали значение глюкозы сыворотки крови >7 ммоль/л.

Значение гипертриглицеридемии у взрослых на фоне ПП классифицировали как >4,2 ммоль/л, что связано с циркуляцией в кровеносном русле хиломикронов ЖЭ [14]. Паузу перед забором образцов крови для биохимического анализа не выполняли.

Лимитирующими факторами данного исследования являются неоднородность групп сравнения по ряду параметров и недостижение целевого значения по энергетическому обеспечению ПП практически у каждого второго пациента. Прежде всего эта тенденция связана с ограничением объёма ПП из-за риска волеимической перегрузки на фоне полипрагмазии, риска метаболических нарушений при наличии органной токсичности.

Таблица 2. Шкалы оценки тошноты и рвоты

Table 2. Nausea and vomiting assessment scales

Шкала оценки интенсивности тошноты и рвоты PeNAT [10]				
				
Шкала оценки интенсивности рвоты у взрослых [11]				
Симптом	0 — Нет	I степень — Слабая	II степень — Умеренная	III степень — Сильная
Тошнота	—	приём пищи незначительно снижен	количество пищи снижено в 2 раза	практически нет приёма пищи
Рвота	—	1–2 раз/сут	2–8 раз/сут	>8 раз/сут

Статистический анализ

При планировании исследования статистическая гипотеза не рассчитывалась, за основу был выбран период рекрутирования равный 12 месяцам. Статистическая программа — SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM, США). Для сравнения однородности групп (более 2) номинальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона, для количественных нормально распределенных переменных — классический дисперсионный анализ (ANOVA), для ненормальных количественных и порядковых переменных — тест Краскела–Уоллиса с последующим применением апостериорных вариантов для однородных и неоднородных выборок. Для 2 групп использованы соответственно тесты Фишера, Стьюдента и Манна–Уитни. Описание выборок зависит от нормальности распределений. Для нормальных переменных достаточно среднего, стандартного отклонения и размера выборки, для ненормальных переменных более предпочтительно использование медианы, квартилей и размера выборки. Для оценки общей выживаемости применяли тест Каплана–Мейера с использованием критериев log-rank и Бреслау.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 125 реципиентов аутологичной ($n=38$) и аллогенной ($n=87$) ТГСК, медиана возраста — 20 лет (2–65 лет). Группы сравнения имели неоднородное распределение по возрасту, диагнозу и виду ТГСК и были сопоставимы по размеру выборки, статусу заболевания на момент начала исследования, режиму кондиционирования, источнику трансплантата, HLA-совместимости в паре «донор–реципиент» и исходному нутритивному статусу (табл. 3).

В контексте оценки влияния вида НП на показатели нутритивного статуса важным параметром является

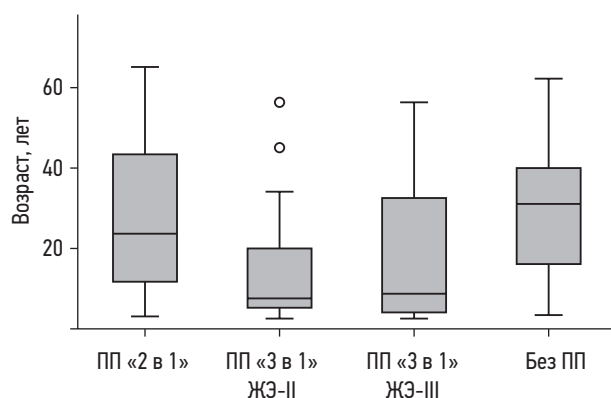


Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту в группах сравнения. ПП — парентеральное питание; ЖЭ-II — жировые эмульсии II поколения; ЖЭ-III — жировые эмульсии III поколения.

Fig. 2. Patients' distribution by age in comparison groups. ПП — parenteral nutrition; ЖЭ-II — second-generation fat emulsion; ЖЭ-III — third-generation fat emulsion.

возраст (рис. 2), медиана которого отличалась в группах сравнения и определяла разные значения ИМТ на момент начала исследования.

Так или иначе, фактор возраста не оказывал влияния на характер динамики ИМТ в раннем посттрансплантационном периоде — поверхностного, но интегрального показателя нутритивного статуса. Клиническую эффективность ПП определяли на основании ИМТ, который равномерно снижался в каждой группе наблюдения от 7-го дня до ТГСК к 21-му дню после ТГСК, но восстанавливался к 28-му дню и не отличался в группах сравнения (табл. 4).

Синдром желудочно-кишечной токсичности и другие осложнения

Среди всех пациентов в подавляющем большинстве случаев развивались нарушения аппетита, мукозит, проявления синдрома желудочно-кишечной токсичности в виде тошноты, рвоты и диареи, а также фебрильная нейтропения (табл. 5). Менее частым побочным явлением была изолированная органотоксичность. Синдром полиорганной недостаточности ($n=15$) в рамках последствий комплексных осложнений развивался у каждого второго пациента с сепсисом ($n=31$).

Показания, основные характеристики и переносимость парентерального питания

Спектр посттрансплантационных осложнений был достаточно типичным для метода ТГСК и определял необходимость начала ПП в большей степени из-за невозможности адекватной алиментации на фоне мукозита (95,7% случаев, $n=67$) и анорексии (4,3% случаев, $n=3$).

В 58,6% случаев ($n=41$) ПП инициировали на фоне тошноты и рвоты (из них у 36,6% больных эти осложнения были в тяжелой степени). Данный аспект важно учитывать при оценке переносимости ПП, принимая во внимание, что его инициация, как правило, происходит на пике или продолжающейся эскалации проявлений синдрома желудочно-кишечной токсичности, что затрудняет идентификацию факторов сниженной толерантности.

В основной группе наблюдения у 28 больных потребовалось полное ПП, у 42 — частичное. В среднем начало ПП приходилось на 7 день после ТГСК, (от дня 0 до дня 16), а продолжительность составила 2–31 сут (медиана — 11 сут).

В 7,1% случаев ($n=5$) отмечено усиление интенсивности тошноты и рвоты в дебюте и во время эскалации дозы ПП. При этом однозначно утверждать о ведущей роли факта ПП в генезе рвоты достаточно сложно, учитывая наличие других не менее значимых факторов, например, таких как усугубление степени тяжести мукозита, применение циклофосамида в рамках профилактики РТПХ в 3 и 4 день после ТГСК, начало антибактериальной, противогрибковой и анальгетической терапии опиоидными анальгетиками, обладающими эметогенными свойствами (табл. 6).

Таблица 3. Характеристики пациентов**Table 3.** Patients' characteristics

Показатель/Группа	Контрольная (n=55)	Основная 1 «2 в 1» (n=24)	Основная 2 «3 в 1» (n=46)	p
Размер группы, n (муж/жен)	26/29	14/10	24/22	0,54
Возраст, лет (медиана); соотношение <18/≥18 лет	32 (3–62); 15/40	30 (3–65); 9/15	6 (2–45); 32/14	0,001
Диагноз				0,046
Лейкозы (ОМЛ, ОЛЛ, ХМЛ, ЮММЛ), n=67	35	13	19	0,039
Дисплазии (МДС, АА, МФ), n=15	8	4	3	0,49
Лимфопролиферация (ЛХ, НХЛ, ЛБ, ММ), n=11	5	3	3	0,78
Солидные опухоли (МБ, НБ, ЭмЦНС, СЮ, АТРО, Гермо), n=32	7	4	21	0,001
Стадия				
ремиссия/стабилизация	26	12	31	0,094
рецидив/прогрессия	29	12	14	
Вид ТГСК				0,008
аутологичная	10	6	22	–
аллогенная:	45	18	24	–
родственная	8	8	6	–
неродственная	19	3	7	–
гаплоидентичная	18	7	11	–
Кондиционирование				0,335
МАК	42	19	29	–
РИК	13	12	10	–
Источник трансплантата				
ПСКК/КМ	41/15	17/7	31/15	0,08
HLA-совместимость				0,09
полная	24	9	11	–
частичная	21	9	13	–
Исходный НС				0,51
эутрофия	37	17	39	–
гипотрофия	8	3	5	–
ожирение	10	4	2	–

Примечание. ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ЮММЛ — ювенильный миеломоноцитарный лейкоз; МДС — миелодиспластический синдром; АА — апластическая анемия; МФ — первичный миелофиброз; ЛХ — лимфома Ходжкина; НХЛ — неходжкинская лимфома; ЛБ — лимфома Беркитта; ММ — множественная миелома; МБ — медуллобластома; НБ — нейробластома; ЭмЦНС — эмбриональная опухоль центральной нервной системы; СЮ — саркома Юинга; АТРО — атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль; Гермо — герминогенная опухоль; МАК — миелоаблативный режим кондиционирования; РИК — режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз; ПСКК — периферические стволовые клетки крови; КМ — костный мозг.

Note. ОМЛ — acute myeloid leukemia; ОЛЛ — acute lymphoblastic leukemia; ХМЛ — chronic myeloid leukemia; ЮММЛ — juvenile myelomonocytic leukemia; МДС — myelodysplastic syndrome; АА — aplastic anemia; МФ — primary myelofibrosis; ЛХ — Hodgkin's lymphoma; НХЛ — non-Hodgkin's lymphoma; ЛБ — Burkitt's lymphoma; ММ — multiple myeloma; МБ — medulloblastoma; НБ — neuroblastoma; ЭмЦНС — embryonic tumor of the central nervous system; СЮ — Ewing's sarcoma; АТРО — atypical teratoid-rhabdoid tumor; Гермо — germinogenic tumor; МАК — myeloablative conditioning regimen; РИК — conditioning regimen with reduced dose intensity; ПСКК — peripheral blood stem cells; КМ — bone marrow.

Таблица 4. Динамика индекса массы тела за период от 7 дней до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток до 28 дней после
Table 4. Dynamics of body mass index during the period from 7 days before hematopoietic stem cell transplantation to 28 days after

Группа/Параметр	Mean	SD	p
Контрольная/ИМТ			
Д-7	22,6	6,37	0,416
Д+21	20,9	6,57	
Д+28	21,7	6,08	
ПП «3 в 1» (ЖЭ II поколения)			
Д-7	18,8	4,92	0,726
Д+21	17,7	4,26	
Д+28	18,7	4,41	
ПП «3 в 1» (ЖЭ III поколения)			
Д-7	18,6	4,21	0,841
Д+21	17,9	3,58	
Д+28	18,2	3,49	

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ЖЭ — жировые эмульсии; Mean — среднее; SD — выборочное стандартное отклонение среднего; ПП — парентеральное питание; Д-7 — 7 дней до трансплантации; Д+21 — 21-е сутки после трансплантации; Д+28 — 28-е сутки после трансплантации.

Note. IMT — body mass index; ЖЭ — fat emulsions; SD — standard deviation; ПП — parenteral nutrition; Д-7 — 7 days before transplantation; Д+21 — 21 days after transplantation; Д+28 — 28 days after transplantation.

Побочные эффекты ПП выявлены в 22,9% случаев и включали гипергликемию, рвоту и гипертриглицеридемию.

ПП было прекращено в 20% случаев ($n=14$) в результате развития осложнений, не связанных с ПП ($n=7$), и при которых реализация нутриционной терапии противопоказана: отёк легких ($n=3$), септический шок ($n=2$), судорожный синдром ($n=1$), веноокклюзионная болезнь печени ($n=1$). А кроме того — в результате осложнений, связанных с ПП в виде клинически значимого усиления эметического синдрома ($n=7$).

Взаимосвязь парентерального питания с осложнениями

В ходе анализа, направленного на выявление побочных явлений ПП и риска инфекционных и иммунных осложнений, важно отметить, что пациенты группы контроля имели меньшую частоту и интенсивность проявлений токсичности препаратов режима кондиционирования. Так, у пациентов, получавших ПП, априори было большее количество случаев нарушения аппетита вплоть до анорексии по сравнению с пациентами с естественной алиментацией — 85,7% против 65,5% соответственно ($p=0,008$, $\chi^2=7,095$) (табл. 7).

Частота тошноты не отличалась в основной и контрольной группах — 58,6% и 56,4% соответственно ($p=0,8$, $\chi^2=0,061$). Эпизоды рвоты были одним из показаний к инициации ПП, и потому были ожидаемо чаще у пациентов, получающих ПП: 45,7% против 23,6% случаев соответственно ($p=0,011$, $\chi^2=6,516$).

В основной группе ожидаемо было больше случаев поражений слизистой рта в виде мукозита — 97% против 78,2% ($p=0,002$, $\chi^2=5,147$).

Частота диареи, развившейся до ТГСК на фоне режима кондиционирования, не отличалась в группах сравнения: 24,3% и 14,5% ($p=0,17$, $\chi^2=1,826$). В то время как диарея любой этиологии чаще развивалась в основной группе: 70% против 41,8% ($p=0,002$, $\chi^2=10,016$).

При анализе влияния ЖЭ в составе ПП по сравнению со схемой «2 в 1», не было обнаружено различий в частоте и выраженности таких проявлений, как:

- нарушения аппетита — 91,3% и 75% ($p=0,06$; $\chi^2=3,424$);
- тошнота — 52,2% и 70,8 ($p=0,13$; $\chi^2=2,263$);
- рвота — 41,3% и 54,2% ($p=0,3$; $\chi^2=1,051$);
- диарея до ТГСК — 21,8% и 12,5% ($p=0,09$; $\chi^2=2,759$);
- диарея любой этиологии в раннем посттрансплантационном периоде — 67,4% и 75% ($p=0,51$; $\chi^2=0,435$).

Стоит отметить, что в основной группе наблюдения значительно чаще требовалась терапия 20% раствором альбумина для коррекции гипоальбуминемии: 27,1% против 9,1% ($p=0,011$; $\chi^2=6,470$).

При осуществлении ПП может увеличиваться количество случаев катетер-ассоциированной инфекции кровотока (за счёт необходимости более частого взаимодействия среднего медицинского персонала с линиями центрального венозного катетера), контаминации растворов, неблагоприятного влияния гипергликемии. Соответственно, одним из критериев безопасности ПП была оценка частоты инфекционных осложнений.

Таблица 5. Основные осложнения в раннем периоде трансплантации гемопоэтических стволовых клеток**Table 5.** The main complications in the early period after hematopoietic stem cell transplantation

Осложнение	Частота
Нарушение аппетита	76,8% (n=96)
Тошнота:	57,6% (n=72)
I степени	58,3% (n=42)
II степени	27,8% (n=20)
III степени	13,9% (n=10)
Рвота:	36% (n=45)
I степени	66,7% (n=30)
II степени	20% (n=9)
III степени	13,3% (n=6)
Диарея, развившаяся на фоне режима кондиционирования (длительность: 1–43 сут, в среднем 9,5 сут)	20% (n=25)
Мукозит:	88% (n=110)
I–II степени	70% (n=77)
III–IV степени	30% (n=33)
Энтеропатия различного генеза	57,6% (n=72)
Фебрильная нейтропения	75,2% (n=94)
Сепсис	24,8% (n=31)
Острая реакция «трансплантат против хозяина»	16,1% (n=14)
Органная токсичность:	26,4% (n=33)
гепатотоксичность	51,5% (n=17)
нефротоксичность	15,2% (n=5)
нейротоксичность	12,1% (n=4)
острая кишечная недостаточность	9,0% (n=3)
кардиотоксичность	6,1% (n=2)
пульмотоксичность	6,1% (n=2)
Синдром полиорганной недостаточности	12% (n=15)
из них, в рамках осложнения сепсиса	48,4%

Таблица 6. Основные характеристики и побочные эффекты парентерального питания**Table 6.** The main parenteral nutrition characteristics and side effects

Показатель	Основная группа 1 «2 в 1» (n=24)	Основная группа 2 «3 в 1» (n=46)
Продолжительность ПП, сут (среднее)	3–28 (10)	2–31 (11,9)
Энергетическая ценность ПП, ккал/кг (среднее)	5,7–17,7 (12,3)	5,9–31,1 (16,3)
Энергетическая ценность ПП от расчётной суточной потребности, %	41%	54,3%
Усиление эметического синдрома	3	4
Гипергликемия	3	4
Гипертриглицеридемия	0	3

Примечание. ПП — парентеральное питание.

Note. ПП — parenteral nutrition.

Таблица 7. Проявления синдрома желудочно-кишечной токсичности**Table 7.** Manifestations of gastrointestinal toxicity syndrome

Параметр/Группа	Контрольная	Основная 1 «2 в 1»	Основная 2 «3 в 1»	ПП все группы	p
Гипорекия	65,5% (n=36)	75% (n=18)	91,3 (n=42)	85,7% (n=60)	0,008
Тошнота	56,4% (n=31)	70,8% (n=17)	52,2% (n=24)	58,6% (n=41)	0,8
Рвота	23,6% (n=13)	54,2% (n=13)	41,3% (n=19)	45,7% (n=32)	0,011
Диарея до ТГСК	14,5% (n=8)	12,5% (n=3)	21,8% (n=10)	24,3 (n=13)	0,17
Мукозит	78,2% (n=43)	не применимо	не применимо	97% (n=63)	0,002
Энтеропатия любой этиологии	41,8% (n=23)	75% (n=18)	67,4% (n=31)	70% (n=49)	0,002

Примечание. ПП — парентеральное питание; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. ПП — parenteral nutrition; ТГСК — hematopoietic stem cell transplantation.

Таблица 8. Взаимосвязь парентерального питания и инфекционных осложнений**Table 8.** The relationship between parenteral nutrition and infectious complications

Показатель	Контрольная группа (n=55)	Основная группа 1 «2 в 1» (n=24)	Основная группа 2 «3 в 1» (n=46)
Фебрильная нейтропения	40	19	35
Сепсис:	14	11	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	6	1
<i>Escherichia coli</i>	2	0	1
<i>Streptococcus viridans</i>	4	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1	2
<i>Bacillus spp.</i>	1	0	0
<i>Enterobacter spp.</i>	1	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	1	0
<i>Staphylococcus spp.</i>	2	1	0
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	1
Без инфекционного агента	0	2	1
Кандидемия	0	0	0
Виремия:	8	2	0
ВПГ-1,2	6	1	—
ЦМВ	4	1	—
ЭБВ	1	—	—

Примечание. ВПГ-1,2 — вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа; ЦМВ — цитомегаловирус; ЭБВ — вирус Эпштейна–Барр.

Note. ВПГ-1,2 — herpes simplex virus types 1 and 2; ЦМВ — cytomegalovirus; ЭБВ — Epstein–Barr virus.

Общая встречаемость фебрильной нейтропении составила 75,2% (n=94) и не отличалась в контрольной группе (72,7%; n=40) и при использовании ПП (77,1%; n=54), $p=0,54$, $\chi^2=0,366$ (табл. 8).

Частота сепсиса составила 24,8% (n=31) и не зависела от факта применения ПП ($p=0,07$). Кроме того, вероятность сепсиса была выше при использовании ПП «2 в 1» по сравнению со схемой с ЖЭ ($p=0,002$), и отношение шансов развития

сепсиса было выше в 5,64 раза (рис. 3). Расчёт относительных шансов пар переменных производился по формуле:

$$(OR)=\text{odds}(BT=0)/\text{odds}(BT=1)=13/40/(11/6)=0,325/1,833=0,177.$$

Для интерпретации полученной оценки взята обратная величина: $1/0,177=5,64$.

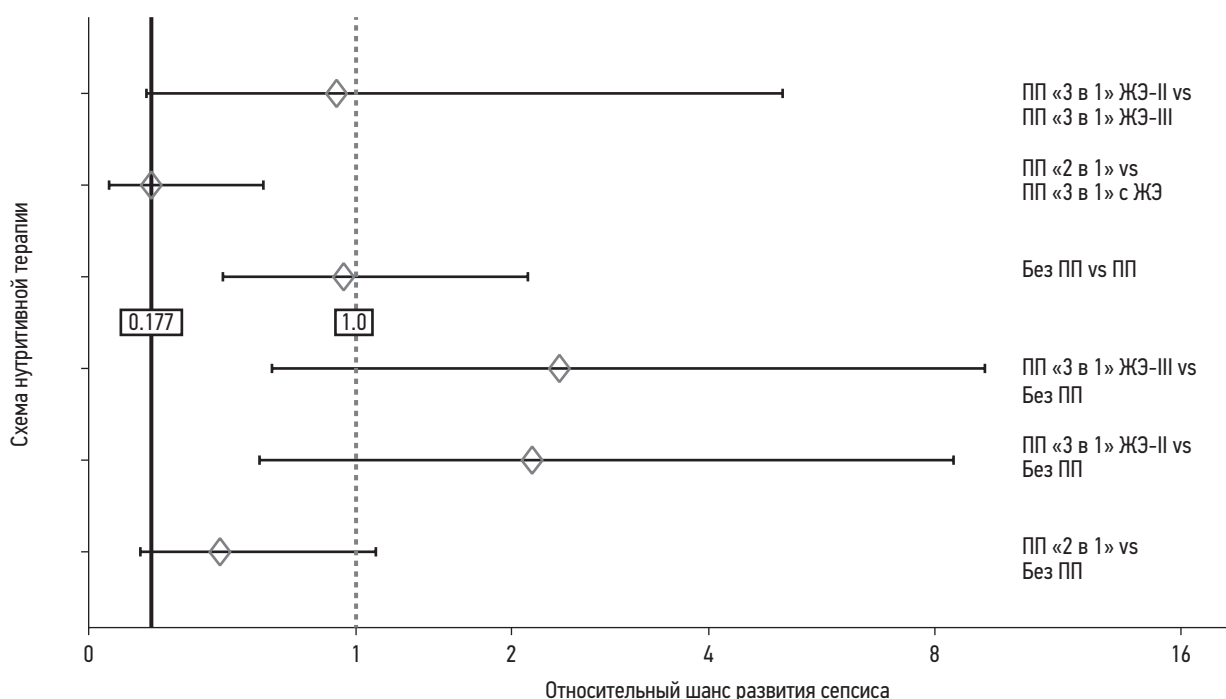


Рис. 3. Шанс развития сепсиса в зависимости от схемы парентерального питания. ПП — парентеральное питание; ЖЭ II — жировые эмульсии II поколения; ЖЭ III — жировые эмульсии III поколения. Пунктирная линия отражает неразличимость шансов.

Fig. 3. Sepsis chance development depending on the parenteral nutrition regimen. ПП — parenteral nutrition; ЖЭ-II — second-generation fat emulsion; ЖЭ-III — third-generation fat emulsion.

Частота развития острой РТПХ в общей когорте больных составила 16,1% ($n=14$) и не различалась в контрольной группе ($n=8$) и в группах с ПП ($n=6$); $p=0,65$. При этом все случаи острой РТПХ, кроме одного, были I–II степени. Межгрупповой анализ также не выявил различий в частоте данного осложнения ($p=0,196$, $\chi^2=0,658$). Таким образом, ПП не оказывало влияния на частоту и степень тяжести РТПХ.

Взаимосвязь парентерального питания с общей выживаемостью

Общая выживаемость Д+100 составила 87,2% ($n=109$).

По группам:

- в контрольной группе — 85,5% ($n=47$; $p=0,2$);
- в группе ПП «2 в 1» — 75% ($n=18$; $p=0,2$);
- в группе ПП с ЖЭ II поколения — 100% ($p=0,01$);
- в группе ПП с ЖЭ III поколения — 91,7% ($n=22$; $p=0,1$).

При объединении групп пациентов, нуждавшихся в ПП, не было выявлено различий в общей выживаемости Д+100 в зависимости от факта использования ПП по сравнению с контрольной группой: 85,5% и 88,6% соответственно; $p=0,503$, $\chi^2=0,449$ (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные методы энтерального и парентерального питания — это неотъемлемая часть сопроводительной терапии при ТГСК, однако важной проблемой

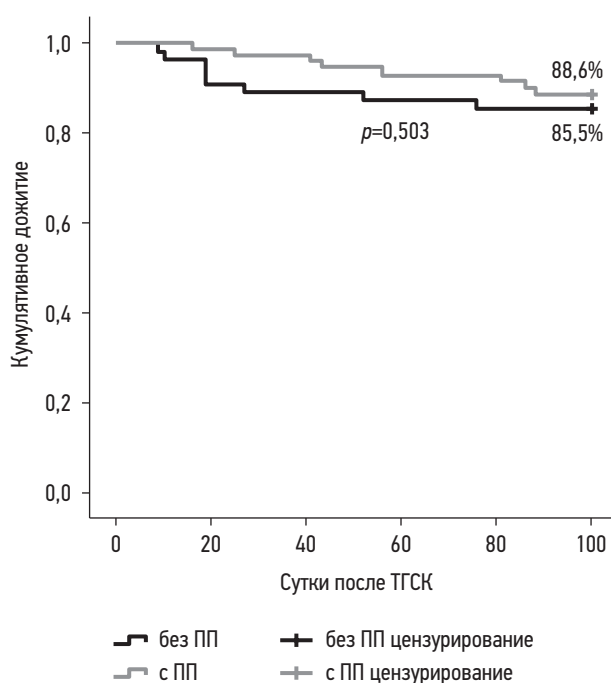


Рис. 4. Общая выживаемость к дню 100 после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от факта применения парентерального питания. ПП — парентеральное питание; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 4. Day 100 overall survival after hematopoietic stem cell transplantation depending on the parenteral nutrition implementation. ПП — parenteral nutrition; ТГСК — hematopoietic stem cell transplantation.

у определённой группы пациентов остаётся сниженная переносимость компонентов клинического питания и недостаточная эффективность существующей НП.

В данном аспекте особое значение приобретает комплексность и общность сопроводительной и нутриционной терапии, направленной на сглаживание побочных явлений режима кондиционирования и повышение удобства и комплаентности питания. Это, в свою очередь, позволяет максимально длительно сохранять возможность естественного питания и/или сипинга, прибегая к ПП в меньшем объёме. Первичным компонентом является антиэметическая и анальгетическая терапия. Второй аспект — повышение толерантности к методам нутриционной терапии за счёт оценки противопоказаний, рационального выбора дозы препаратов, скорости введения, своевременного мониторинга и коррекции метаболических нарушений. В основе эффективности и безопасности ПП лежит определение действительного расхода энергии. На основании накопленного опыта, Европейское общество по трансплантации костного мозга рекомендует принять в качестве стандарта энергетические потребности в диапазоне 25–30 ккал/(кг×сут), что соотносится с результатами расчётных формул.

Так или иначе, место и значение внутривенного питания в составе НП при ТГСК действительно меняется в сторону альтернативного варианта, однако в целом ряде случаев ПП остаётся ведущим методом обеспечения пациента энергией и макронутриентами.

В настоящем исследовании у нуждавшихся в ПП реципиентов гемопоэтических стволовых клеток основной показатель нутритивного статуса — ИМТ — в динамике в точках до ТГСК и к 28-му дню после ТГСК существенно не изменился. При более детальном анализе (учитывая, что группы сравнения отличались неравномерным распределением по возрасту) отмечены схожие тенденции в динамике массы тела: максимальное снижение на 21 день с частичным восстановлением к 28-му дню. Эти тенденции могут указывать на достаточность самостоятельной алиментации и сипинга в контрольной группе и ПП в основной группе.

В то же время у 40% пациентов в посттрансплантационном периоде определялась гипоальбуминемия, которая в 19,2% случаев требовала коррекции раствором 20% альбумина, что (помимо алиментарного фактора) указывает и на другие причины развившегося дефицита: гемодилюцию на фоне массивной инфузионной терапии, капиллярную утечку в результате эндотелиопатии, снижение белковосинтетической функции печени, катаболический эффект глюкокортикостероидов.

Учитывая тот факт, что ПП при ТГСК (наряду с неполной HLA-совместимостью между донором гемопоэтических стволовых клеток и реципиентом и наличием РТПХ) несёт в себе риск развития гепато-ассоциированных осложнений [15], нами были предприняты дополнительные меры,

направленные на снижение вероятности побочных реакций при использовании ПП.

Прежде всего — это отказ от использования ЖЭ первого поколения на основе длинноцепочечных триглицеридов, обладающих сниженной усвояемостью и провоспалительным потенциалом. Второй подход заключался в постепенном достижении целевой дозы ПП за счёт дробного увеличения объёма ПП, тем самым профилируя риск гипергликемии и жировой перегрузки печени.

Согласно общим терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (СТСАЕ), чётко определены значения гипертриглицеридемии, однако на фоне ПП эти значения могут являться некорректными, так как необходимая пауза длительностью 12 часов перед забором образцов крови рутинно не выполняется из-за круглосуточного введения ПП. Кроме того, стоит учитывать, что некоторые лекарства, применяемые в гематологии, могут повышать (циклоsporин, такролимус, диазепам) или понижать (L-аспарагиназа) уровень триглицеридов.

Инсулиноterapia в контексте ПП важна не только с целью достижения нормогликемии, но и для предотвращения/снижения гипертриглицеридемии. Избыточная углеводная нагрузка, которая характерна для ПП, не содержащего ЖЭ, приводит к увеличению интенсивности липогенеза и повышению уровня триглицеридов в сыворотке крови [16]. На примере пациентов хирургического профиля доказана взаимосвязь гипертриглицеридемии с повышенной частотой инфекционных осложнений и летальностью [17]. В то же время, профилактическая инсулиноterapia при проведении ПП, содержащего ЖЭ, способствует снижению степени выраженности гипертриглицеридемии на 25–30% и снижает смертность от инфекционных осложнений [18].

Согласно данным исследования, не подтвердились опасения о негативном влиянии ПП на риск развития инфекционных и иммунных осложнений. При этом невозможно не учитывать и другие факторы, которые позволяют снизить возможные осложнения ПП: например, совершенствование видов и материалов центральных венозных катетеров, фиксирующих повязок, средств для ухода за кожей для профилактики адгезивно-вызванного повреждения кожи (MARSI) [19], технология ПП «3 в 1», отказ от ЖЭ первого поколения, доступный лабораторный мониторинг.

При использовании схемы ПП «2 в 1» отмечены высокая частота сепсиса и сниженная общая выживаемость, что может указывать на неполноценность состава ПП за счёт развития дефицита энергии и жирных кислот (в частности ω -3), обладающих широким функциональным спектром, включая противовоспалительный потенциал. Однако к интерпретации полученных результатов стоит относиться крайне взвешенно, учитывая многофакторность влияния на частоту развития инфекционных осложнений и неоднородность групп сравнения по отдельным параметрам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере представленной когорты больных с онкогематологическими заболеваниями, получивших лечение методом ТГСК, схемы ПП с ЖЗ второго и третьего поколения при ступенчатом увеличении дозы отличались приемлемой толерантностью и эффективно поддерживали показатели нутритивного статуса.

Использование ПП не способствует повышению риска развития инфекционных и иммунных осложнений при ТГСК. ПП не является действенным методом коррекции дефицита сывороточного альбумина.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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: М.А. Кучер — разработка дизайна исследования, реализация исследования, написание рукописи; Н.Г. Салтыкова — анализ пищевых дневников, выполнение

методов оценки нутритивного статуса; Т.А. Быкова, Ю.Ю. Власова, О.В. Паина, О.А. Слесарчук — реализация исследования и курация пациентов; Б.И. Смирнов — математический анализ; Л.С. Зубаровская, А.Д. Кулагин — общее руководство и координация исследования.

Благодарности. Авторы благодарят медицинский персонал, пациентов и их родственников за участие в исследовании.

ADDITIONAL INFO

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

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. M.A. Kucher — study design and implementation, manuscript writing; N.G. Saltykova — food diaries analysis, nutritional status assessment; T.A. Bykova, J.J. Vlasova, O.V. Paina, O.A. Slesarchuk — research implementation and patient supervision; B.I. Smirnov — mathematical analysis; L.S. Zubarovskaya, A.D. Kulagin — general management and study coordination.

Acknowledgements. Authors thank the hospital staff, the patients, and their families for participating in this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Casirati A., Salcedo I., Cereda E., et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) roadmap and perspectives to improve nutritional care in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation on behalf of the Cellular Therapy and Immunobiology Working Party (CTIWP) and the Nurses Group (NG) of the EBMT // *Bone Marrow Transplant.* 2023. Vol. 58, N 9. P. 965–972. doi: 10.1038/s41409-023-02018-z
2. Arends J., Bachmann P., Baracos V., et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // *Clinical Nutrition.* 2017. Vol. 36. P. 11–48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015
3. Baumgartner A., Bargetzi A., Zueger N., et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation — a systematic review // *Bone Marrow Transplant.* 2017. Vol. 52. P. 506–513. doi: 10.1038/bmt.2016.310
4. Baumgartner A., Schuetz P. Nutritional support. In: Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N., editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies.* Cham (CH) : Springer, 2019. P. 171–176. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5
5. Baumgartner A., Hoskin K., Schuetz P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2018. Vol. 21, N 3. P. 152–158. doi: 10.1097/MCO.0000000000000461
6. Skaarud K.J., Veierød M.B., Lergenmuller S., et al. Body weight, body composition and survival after 1 year: follow-up of a nutritional intervention trial in allo-HSCT recipients // *Bone Marrow Transplantation.* 2019. Vol. 54, N 12. P. 2102–2109. doi: 10.1038/s41409-019-0638-6
7. Reese M.K., Hewlings S. Enteral versus parenteral use in adult patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation // *Clinical Journal of Oncology Nursing.* 2019. Vol. 23, N 2. P. 173–179. doi: 10.1188/19.CJON.173-179
8. Skaarud K.J., Hjermsstad M.J., Bye A., et al. Effects of individualized nutrition after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following myeloablative conditioning; a randomized controlled trial // *Clinical Nutrition ESPEN.* 2018. Vol. 28. P. 59–66. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.08.002
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). B: Myeloma UK [Internet]. 2017. Режим доступа: https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2015/04/CTCAE_v5.pdf Дата обращения: 26.07.2024.
10. Dupuis L.L., Taddio A., Kerr E.N., Kelly A., MacKeigan L. Development and validation of a pediatric nausea assessment tool (PeNAT) for use by children receiving antineoplastic agents // *Pharmacotherapy.* 2006. Vol. 26. P. 1221–1231. doi: 10.1592/phco.26.9.1221
11. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б., и др. Профилактика тошноты и рвоты в онкологии // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2016. Т. 9, № 1. С. 75–83. EDN: VTIPHT
12. Seattle Cancer Care Alliance. Hematopoietic stem cell transplantation nutrition care criteria. 2nd ed. Seattle, Wash : Seattle Cancer Care Alliance, 2002.
13. Клиническое питание больных в интенсивной медицине: практическое руководство / под ред. Луфта В.М., Багненко С.Ф.,

Щербука Ю.А. Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2010.

14. Лейдерман И.Н., Ярошецкий А.И., Кокарев Е.А., Мазурок В.А. Парентеральное питание: Вопросы и ответы: Руководство для врачей. Санкт-Петербург : Онли-Пресс, 2016.

15. Thorvaldson L., Remberger M., Winiarski J., et al. HLA, GVHD, and parenteral nutrition are risk factors for hepatic complications in pediatric HSCT // *Pediatr Transplant*. 2016. Vol. 20. P. 96–104. doi: 10.1111/petr.12623

16. Chascione C., Elwyn D.H., Davila M., et al. Effect of carbohydrate intake on de novo lipogenesis in human adipose tissue // *Am J Physiol*. 1987. Vol. 253 (6 Pt 1). P. 664–669. doi: 10.1152/ajpendo.1987.253.6.E664

17. Visschers R.G.J., Olde Damink S.W.M., Schreurs M., et al. Development of hypertriglyceridemia in patients with enterocutaneous fistulas // *Clin Nutr*. 2009. Vol. 28, N 3. P. 313–317. doi: 10.1016/j.clnu.2009.03.001

18. 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

19. Gogoleva T.A., Kucher M.A., Bogomolnyi M.P. Silicone medical adhesive removal for central venous catheter care optimization in patients with haematology diseases // *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. 2023. Vol. 12, N 1. P. 46–50. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2023-12-1-46-50

REFERENCES

1. Casirati A, Salcedo I, Cereda E, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) roadmap and perspectives to improve nutritional care in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation on behalf of the Cellular Therapy and Immunobiology Working Party (CTIWP) and the Nurses Group (NG) of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(9):965–972. doi: 10.1038/s41409-023-02018-z

2. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2017;36:11–48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015

3. Baumgartner A, Bargetzi A, Zueger N, et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation — a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:506–513. doi: 10.1038/bmt.2016.310

4. Baumgartner A, Schuetz P. Nutritional support. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*. Cham (CH): Springer; 2019. P:171–176. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5

5. Baumgartner A, Hoskin K, Schuetz P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2018;21(3):152–158. doi: 10.1097/MCO.0000000000000461

6. Skaarud KJ, Veierød MB, Lergenmuller S, et al. Body weight, body composition and survival after 1 year: follow-up of a nutritional intervention trial in allo-HSCT recipients. *Bone Marrow Transplantation*. 2019;54(12):2102–2109. doi: 10.1038/s41409-019-0638-6

7. Reese MK, Hewlings S. Enteral versus parenteral use in adult patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2019;23(2):173–179. doi: 10.1188/19.CJON.173-179

8. Skaarud KJ, Hjermstad MJ, Bye A, et al. Effects of individualized nutrition after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following myeloablative conditioning; a randomized controlled trial. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2018;28:59–66. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.08.002

9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). In: Myeloma UK [Internet]. 2017 [cited 2024 Jul 26].

Available from: https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2015/04/CTCAE_v5.pdf

10. Dupuis LL, Taddio A, Kerr EN, Kelly A, MacKeigan L. Development and validation of a pediatric nausea assessment tool (PeNAT) for use by children receiving antineoplastic agents. *Pharmacotherapy*. 2006;26:1221–1231. doi: 10.1592/phco.26.9.1221

11. Snegovoi AV, Larionova VB, Kononenko IB, et al. Prevention of nausea and vomiting in oncology. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2016;9(1):75–83. EDN: VTIPHT

12. Seattle Cancer Care Alliance. *Hematopoietic stem cell transplantation nutrition care criteria. 2nd ed*. Seattle, Wash: Seattle Cancer Care Alliance; 2002.

13. Luft VM, Bagnenko SF, Shcherbuk YuA, editors. *Clinical nutrition of patients in intensive care medicine: a practical guide*. Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskii NII skoroi pomoshchi im. I.I. Dzhanelidze; 2010. (In Russ).

14. Leiderman IN, Yaroshetskii AI, Kokarev EA, Mazurok VA. *Parenteral nutrition: Questions and answers: A guide for clinicians*. Saint Petersburg: Only-Press; 2016. (In Russ).

15. Thorvaldson L, Remberger M, Winiarski J, et al. HLA, GVHD, and parenteral nutrition are risk factors for hepatic complications in pediatric HSCT. *Pediatr Transplant*. 2016;20:96–104. doi: 10.1111/petr.12623

16. Chascione C, Elwyn DH, Davila M, et al. Effect of carbohydrate intake on de novo lipogenesis in human adipose tissue. *Am J Physiol*. 1987;253(6 Pt 1):664–669. doi: 10.1152/ajpendo.1987.253.6.E664

17. Visschers RGJ, Olde Damink SWM, Schreurs M, et al. Development of hypertriglyceridemia in patients with enterocutaneous fistulas. *Clin Nutr*. 2009;28(3):313–317. doi: 10.1016/j.clnu.2009.03.001

18. 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

19. Gogoleva TA, Kucher MA, Bogomolnyi MP. Silicone medical adhesive removal for central venous catheter care optimization in patients with haematology diseases. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. 2023;12(1):46–50. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2023-12-1-46-50

ОБ АВТОРАХ

*** Кучер Максим Анатольевич**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 192029, г. Санкт-Петербург,
пр. Елизарова, д. 18, кв. 53;
ORCID: 0000-0001-6114-3214;
eLibrary SPIN: 5741-2412;
e-mail: doctorkucher@yandex.ru

Салтыкова Наталья Григорьевна;
e-mail: nata.saltykova2014@yandex.ru

Быкова Татьяна Александровна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-4456-2369;
eLibrary SPIN: 4985-1202;
e-mail: dr.bykova@mail.ru

Власова Юлия Юрьевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-7762-0107;
eLibrary SPIN: 1523-6692;
e-mail: jj_vlasova@mail.ru

Паина Олеся Владимировна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-7263-4326;
eLibrary SPIN: 4430-3147;
e-mail: paina@mail.ru

Смирнов Борис Иванович, канд. техн. наук;
e-mail: mdandmcandapl@mail.ru

Слесарчук Ольга Александровна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6007-3899;
eLibrary SPIN: 3341-3884;
e-mail: slesarchuk_oa@mail.ru

Зубаровская Людмила Степановна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-2594-7703;
eLibrary SPIN: 1853-2906;
e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru

Кулагин Александр Дмитриевич, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-9589-4136;
eLibrary SPIN: 2667-4966;
e-mail: kulagingem@rambler.ru

AUTHORS' INFO

*** Maxim A. Kucher**, MD, Dr. Sci. (Medicine);
address: 18 Elizarova ave., ap. 53, 192029,
Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0000-0001-6114-3214;
eLibrary SPIN: 5741-2412;
e-mail: doctorkucher@yandex.ru

Natalya G. Saltykova;
e-mail: nata.saltykova2014@yandex.ru

Tatyana A. Bykova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-4456-2369;
eLibrary SPIN: 4985-1202;
e-mail: dr.bykova@mail.ru

Julia J. Vlasova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-7762-0107;
eLibrary SPIN: 1523-6692;
e-mail: jj_vlasova@mail.ru

Olesya V. Paina, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-7263-4326;
eLibrary SPIN: 4430-3147;
e-mail: paina@mail.ru

Boris I. Smirnov, Cand. Sci. (Engineering);
e-mail: mdandmcandapl@mail.ru

Olga A. Slesarchuk, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-6007-3899;
eLibrary SPIN: 3341-3884;
e-mail: slesarchuk_oa@mail.ru

Ludmila S. Zubarovskaya, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-2594-7703;
eLibrary SPIN: 1853-2906;
e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru

Alexander D. Kulagin, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-9589-4136;
eLibrary SPIN: 2667-4966;
e-mail: kulagingem@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr633216>

Недостаточность питания у пациентов с церебральным инсультом

В.И. Ершов¹, И.Н. Лейдерман², А.С. Добрынин¹¹ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия;² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Острое нарушение мозгового кровообращения характеризуется высокой распространённостью и летальностью. Недостаточность питания — частый синдром у данной категории пациентов, оказывающий значительное влияние на течение и исходы церебрального инсульта.

Цель — провести анализ распространённости и влияния недостаточности питания на течение и исход тяжёлого церебрального инсульта у пациентов при проведении искусственной вентиляции лёгких.

Материалы и методы. Под эгидой Федерации анестезиологов и реаниматологов России проведено многоцентровое обсервационное клиническое исследование «Регистр респираторной терапии у пациентов с ОНМК (RETAS)». В исследовании участвовало 14 центров, включено 1289 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, которым проводили респираторную поддержку.

Результаты. Отсутствие недостаточности питания у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения тяжестью менее 14 баллов по шкале National Institutes of Health Stroke Scale при осуществлении искусственной вентиляции лёгких ассоциировалось с большей вероятностью позитивного исхода по шкале Glasgow Outcome Scale (4 и 5) в сравнении с пациентами, имеющими признаки недостаточности питания ($p=0,000002$).

Недостаточность питания ассоциируется с пролонгацией пребывания пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения на искусственной вентиляции лёгких ($p < 0,0001$). При этом для группы пациентов с длительным пребыванием на искусственной вентиляции лёгких была характерна большая распространённость пролежней, гипопротеинемии, гипоальбуминемии и снижение массы тела на $\geq 10\%$ ($p < 0,0001$).

Наличие недостаточности питания сопровождалось повышенным риском развития вентилятор-ассоциированного трахеобронхита у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения ($p < 0,0001$).

Заключение. Недостаточность питания значимо влияет на течение и исход тяжёлого церебрального инсульта у пациентов при проведении искусственной вентиляции лёгких.

Ключевые слова: инсульт; респираторная поддержка; недостаточность питания; трахеобронхит.

Как цитировать:

Ершов В.И., Лейдерман И.Н., Добрынин А.С. Недостаточность питания у пациентов с церебральным инсультом // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 4. С. 246–255. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr633216>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr633216>

Malnutrition in patients with cerebral stroke

Vadim I. Ershov¹, Ilia N. Leiderman², Aleksey S. Dobrynin¹

¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia;

² Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Acute cerebral circulatory failure is distinguished by high prevalence and mortality. The course and outcome of stroke are significantly influenced by malnutrition.

AIM: To examine the prevalence and effect of malnutrition on the course and outcome of severe cerebral stroke in patients on ventilatory support.

MATERIALS AND METHODS: This multicenter observational clinical trial entitled "Registry of Respiratory Therapy in Patients with Acute Cerebral Circulatory Failure (RETAS)" was conducted under the auspices of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators of Russia. The study included 14 centers and 1289 acute cerebral circulatory failure patients who received respiratory support.

RESULTS: Acute cerebral circulatory failure patients with a National Institutes of Health Stroke Scale score <14 on ventilatory support who did not exhibit malnutrition were more likely to experience a positive outcome on the Glasgow Outcome Scale (4 and 5) compared to patients with evidence of malnutrition ($p=0.000002$).

Malnutrition was associated with an extended duration of ventilatory support in patients with acute cerebral circulatory failure ($p < 0.0001$). The patients requiring prolonged ventilatory support experienced a higher prevalence of pressure sores, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, and body weight loss by $\geq 10\%$ ($p < 0.0001$).

Malnutrition was linked to an increased risk of developing ventilator-associated tracheobronchitis in patients with acute cerebral circulatory failure ($p < 0.0001$).

CONCLUSION: Malnutrition substantially affects the course and outcome of severe cerebral stroke in patients on respiratory support (ventilator).

Keywords: stroke; respiratory support; malnutrition; tracheobronchitis.

To cite this article:

Ershov VI, Leiderman IN, Dobrynin AS. Malnutrition in patients with cerebral stroke. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(4):246–255.

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr633216>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на достижения науки и систем здравоохранения, церебральный инсульт остаётся одной из ведущих проблем. Сохраняется высокая заболеваемость, смертность, а также стойкая инвалидизация при данной патологии [1–4].

Последние годы во многих странах, включая Российскую Федерацию, активным образом развиваются программы интенсивной терапии и ранней реабилитации данной категории пациентов. Важнейшим элементом лечебных и реабилитационных мероприятий в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) является, как известно, нутритивная поддержка [5, 6].

Современная парадигма тяжёлого церебрального инсульта такова, что его целесообразно рассматривать как заболевание всего организма в условиях развившихся церебро-висцеральных синдромов и осложнений. Сформировавшейся синдром полиорганной недостаточности серьёзным образом влияет на течение и исходы заболевания [7]. Одним из компонентов полиорганной недостаточности является недостаточность питания (НП), проявляющаяся снижением содержания белка, альбуминов, глобулинов и числа лейкоцитов, а также снижением массы тела [8].

При церебральном инсульте в острейшем и остром периодах заболевания формируется во многом специфичный комплекс факторов риска развития НП, включающий большие потери через трахеобронхиальную систему, высокий уровень катаболических процессов, нейрогенную и постэкстубационную дисфагию. При развитии инфекционных осложнений и системного воспаления присоединяется феномен «капиллярной утечки» [9].

Известно, что сформировавшаяся НП при критических состояниях различного генеза, включая тяжёлый инсульт, сама по себе приводит к росту числа гнойно-септических осложнений и летальности, а также длительности искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) и пребывания в ОРИТ [10, 11].

Исследования последних лет показывают, что НП существенно влияет на реабилитационный потенциал при инсульте [12, 13].

В связи с этим, представляется важным изучение распространённости и влияния НП при инсульте на исходы заболевания.

ЦЕЛЬ

Провести анализ распространённости и влияния НП на течение и исход тяжёлого церебрального инсульта при проведении ИВЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение вопросов НП проходило в рамках мультицентрового обсервационного клинического исследования

по изучению острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов, находящихся на ИВЛ. Исследование проведено при поддержке Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Протокол одобрен Комитетом по клиническим рекомендациям и многоцентровым исследованиям Федерации анестезиологов и реаниматологов, а также локальными этическими комитетами. Исследование проводилось в 14 центрах Российской Федерации в период с 2018 по 2020 год.

Критерии включения:

- верифицированный церебральный инсульт;
- возраст от 18 до 90 лет;
- необходимость проведения ИВЛ;
- наличие клинических и параклинических признаков НП: гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, снижение массы тела более чем на 10% и/или индекс массы тела менее 19 кг/м², наличие пролежней.

Критерии не включения:

- беременность;
- гистологически подтверждённые злокачественные новообразования;
- заболевания сердечно-сосудистой системы (3–4 классы по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA);
- цирроз печени (терминальный);
- хроническая болезнь почек V стадии (пациент на гемодиализе).

Протокол формировался путём заполнения анкеты с использованием компьютерной программы: «Программа регистра респираторной терапии больных с острым нарушением мозгового кровообращения» [14].

Изучали распространённость НП при различных типах инсульта, кратковременной и продлённой ИВЛ, а также связь НП с развитием инфекционных осложнений, исходами заболевания и длительностью пребывания в ОРИТ и стационаре. Исходы ОНМК оценивали на 28-е сутки по шкале исходов Глазго (Glasgow Outcome Scale, GOS).

В регистр было включено 1289 пациентов. Полное соответствие критериям исследования имело место у 1144 пациентов. Мужчин было 53,23%, женщин — 46,77%.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли в соответствии с общепринятыми методиками вариационной статистики в программе STATISTICA 10.0 (TIBCO Software, США). Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Для определения достоверности различий летальности между группами применяли критерий χ^2 Пирсона. Для определения влияния изучаемого фактора на риск летального исхода применяли логистическую регрессию, результаты представлены в виде отношения шансов с 95% доверительным интервалом: ОШ (95% ДИ). Определяющее значение имела статистическая сопоставимость групп по возрасту, полу, тяжести инсульта при госпитализации

и старте ИВЛ. В части исследования по определению сопоставимости групп, а также при анализе численных данных результаты представлены в виде медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей — Me (Q1; Q3) — при непараметрическом распределении. Для проверки отсутствия достоверных различий групп по тяжести инсульта применяли критерий Манна–Уитни. Различия между группами признавались достоверными при $p < 0,05$.

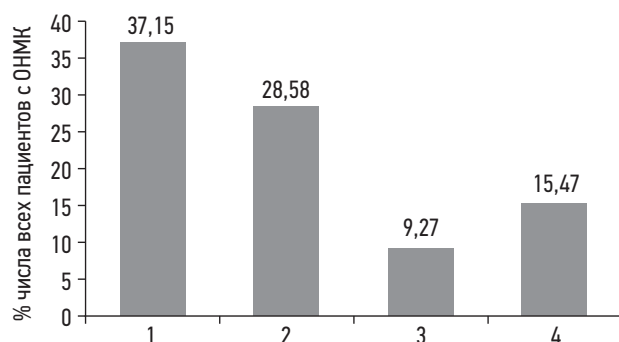


Рис. 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от признаков недостаточности питания: 1 — доля пациентов, имеющих признаки белково-энергетической недостаточности; 2 — доля пациентов, имевших гипопроотеинемия, гипоальбуминемия; 3 — доля пациентов, имевших снижение массы тела более чем на 10%; 4 — доля пациентов, имевших пролежни. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Fig. 1. Distribution of patients depending on the signs of protein-energy malnutrition: 1 — the proportion of patients with signs of protein-energy malnutrition; 2 — the proportion of patients with hypoproteinemia, hypoalbuminemia; 3 — the proportion of patients with a decrease of body weight more than 10%; 4 — the proportion of patients with bedsores. ОНМК — acute cerebrovascular accident.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 79,37% пациентов нутритивная поддержка осуществлялась стандартными энтеральными смесями, у 0,61% — парентеральными смесями, у 16,26% пациентов было комбинированное питание, и лишь 3,76% больных получали «больничный стол».

На рис. 1 представлена распространённость белково-энергетической недостаточности, а также гипопроотеинемии, гипоальбуминемии, снижения массы тела более чем на 10% и пролежней у пациентов с ОНМК при осуществлении ИВЛ.

В табл. 1 представлена распространённость НП и её клинико-параклинических признаков при ишемическом инсульте, геморрагическом инсульте и субарахноидальном кровоизлиянии. Так, при ишемическом и геморрагическом инсульте в сравнении с субарахноидальным кровоизлиянием гипопроотеинемия и гипоальбуминемия встречались чаще ($p < 0,05$), а распространённость НП была выше ($p < 0,05$).

Развившаяся белково-энергетическая недостаточность при ОНМК у пациентов, находящихся на ИВЛ, значимо влияла на клинические исходы заболевания, включая летальный исход (табл. 2).

Развившаяся НП при церебральном инсульте у пациентов, находящихся на ИВЛ, значимо влияла на исходы заболевания.

Было доказано, что отсутствие НП у пациентов с ОНМК ассоциировалось с большей вероятностью позитивного исхода (GOS 4 и 5) в сравнении с пациентами, имеющими признаки белково-энергетической недостаточности для группы с оценкой по Шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS) менее 14 баллов ($p=0,000002$) при сопоставимости групп ($p=0,61$; ОШ 0,203; 95% ДИ 0,1–0,413).

Таблица 1. Сравнительная характеристика недостаточности питания при различных типах острого нарушения мозгового кровообращения

Table 1. Comparative characterization of malnutrition in different types of acute cerebral circulatory failure

	ИИ (n=613) IS (n=613)	ГИ (n=454) HS (n=454)	САК (n=77) SAH (n=77)	p
Гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, n (%) Hypoproteinemia, hypoalbuminemia [n (%)]	168 (27,4)	145 (31,9)	9 (11,7)	ИИ и ГИ — 0,1079 ИИ и САК — 0,0029 ГИ и САК — 0,0002
Снижение массы тела более чем на 10% и/или ИМТ менее 19 кг/м ² , n (%) Weight loss of more than 10% and/or BMI less than 19 kg/m ² [n (%)]	51 (8,3)	45 (9,9)	10 (12,9)	ИИ и ГИ — 0,3688 ИИ и САК — 0,1738 ГИ и САК — 0,4128
Наличие пролежней, n (%) Presence of pressure sores [n (%)]	103 (16,8)	59 (13,0)	15 (19,5)	ИИ и ГИ — 0,0866 ИИ и САК — 0,5563 ГИ и САК — 0,1286
НП не было, n (%) No ND [n (%)]	390 (63,6)	263 (57,9)	58 (75,3)	ИИ и ГИ — 0,0592 ИИ и САК — 0,0425 ГИ и САК — 0,0039

Примечание. ИИ — ишемический инсульт; ГИ — геморрагический инсульт; САК — субарахноидальное кровоизлияние; ИМТ — индекс массы тела; НП — недостаточность питания.

Note. IS — ischemic stroke; HS — hemorrhagic stroke; SAH — subarachnoid hemorrhage; BMI — body mass index; ND — nutritional deficiencies.

Таблица 2. Структура исходов по шкале исходов Глазго в зависимости от признаков недостаточности питания**Table 2.** The structure of outcomes on the Glasgow Outcome Scale depending on the signs of malnutrition

Баллы по шкале исходов Глазго Glasgow Outcome Scale scores	Гипопротеинемия, гипоальбуминемия, г/л (<i>n</i> =322) Hypoproteinemia, hypoalbuminemia (g/l) (<i>n</i> =322)	Снижение массы тела более, чем на 10% и/или ИМТ менее 19 кг/м ² (<i>n</i> =104) Weight loss of more than 10% and/or BMI less than 19 kg/m ² (<i>n</i> =104)	Пролежни (<i>n</i> =177) Bedsore (<i>n</i> =177)	Нет признаков НП (<i>n</i> =711) No signs of ND (<i>n</i> =711)	Всего (<i>n</i> =1144) Total (<i>n</i> =1144)
1	71,12	73,08	74,58	60,34	64,34
2	5,59	15,38	11,30	4,78	5,24
3	16,15	7,69	7,91	14,06	14,42
4	4,97	1,92	0,56	15,89	11,36
5	2,17	1,92	5,65	4,92	4,63

Примечание. ИМТ — Индекс массы тела; НП — недостаточность питания.

Note. BMI — body mass index; ND — nutritional deficiencies.

Таблица 3. Недостаточность питания у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения при различной длительности пребывания на искусственной вентиляции лёгких**Table 3.** Malnutrition in stroke patients with varying duration of ventilation

Признак Sign	Всего (<i>n</i> =1080) Total (<i>n</i> =1080)	До 14 суток (<i>n</i> =885) Up to 14 days (<i>n</i> =885)	14 и более суток (<i>n</i> =195) 14 and more days (<i>n</i> =195)	<i>p</i>
Наличие признаков НП Presence of signs of NP	387 (35,83)	280 (31,64)	107 (54,87)	<0,0001
Гипопротеинемия, гипоальбуминемия, <i>n</i> (%) Hypoproteinemia, hypoalbuminemia [<i>n</i> (%)]	276 (25,5)	206 (23,28)	70 (35,9)	0,000255
Снижение массы тела более, чем на 10% и/или ИМТ менее 19 кг/м ² , <i>n</i> (%) Weight loss of more than 10% and/or BMI less than 19 kg/m ² [<i>n</i> (%)]	106 (9,81)	67 (7,57)	39 (20,0)	<0,0001
Наличие пролежней, <i>n</i> (%) Presence of pressure sores [<i>n</i> (%)]	171 (15,83)	106 (11,98)	65 (33,3)	<0,0001

Примечание. ИМТ — Индекс массы тела; НП — недостаточность питания.

Note. BMI — body mass index; NP — nutritional deficiencies.

В табл. 3 представлен анализ распространённости НП у пациентов с длительностью ИВЛ более 14 суток и менее 14 суток. НП ассоциируется с пролонгацией пребывания пациентов с ОНМК на ИВЛ ($p < 0,0001$). Кроме того, для группы с длительной ИВЛ была характерна большая распространённость пролежней, гипопротеинемии и гипоальбуминемии, а также снижение массы тела на $\geq 10\%$ ($p < 0,0001$).

Наличие недостаточности питания значимо ассоциировалось с повышенным риском развития инфекционных осложнений у пациентов с ОНМК при осуществлении ИВЛ.

Наличие НП у пациентов с ОНМК ассоциировано с большей вероятностью развития как вентилятор-ассоциированного трахеобронхита (в сравнении с пациентами, у которых признаки НП отсутствовали), так и вентилятор-ассоциированной пневмонии ($p < 0,0001$), при сопоставимости групп по NIHSS ($p=0,5254$; ОШ 2,775; 95% ДИ 2,109–3,651) (табл. 4.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью пациентов нейрореанимационного профиля является длительно сохраняющееся критическое

Таблица 4. Распространённость гнойно-септических осложнений у пациентов с недостаточностью питания при остром нарушении мозгового кровообращения**Table 4.** Prevalence of purulent-septic complications in patients with malnutrition in stroke

Общая группа	Всего (n=1144) Total (n=1144)	С НП (n=433) With ND (n=433)	Без НП (n=711) Without ND (n=711)	p
Вентилятор-ассоциированная пневмония, n (%) Ventilator-associated pneumonia [n (%)]	273 (23,86)	139 (32,1)	134 (18,85)	<0,0001
Вентилятор-ассоциированный трахеобронхит, n (%) Ventilator-associated tracheobronchitis [n (%)]	286 (25)	161 (37,18)	125 (17,58)	<0,0001
Всего инфекционных осложнений Total infectious complications	448 (39,2)	254 (56,7)	194 (43,3)	<0,0001

Примечание. НП — недостаточность питания.

Note. ND — nutritional deficiencies.

состояние в виде преобладающих острой церебральной и острой дыхательной недостаточностей. Причины НП у таких пациентов принципиально отличаются от таковых для других когорт. Высокий уровень катаболизма и большие потери белка через трахеобронхиальную систему создают предпосылки для формирования НП уже на первой неделе заболевания. Ситуацию могут усугубить такие факторы риска, как возраст пациента, деменция и другие неврологические расстройства, имевшие место до инсульта, а также различные коморбидные соматические патологии, характерные для пациентов старших возрастных групп. Особую настороженность вызывают пациенты с риском НП по шкале Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) более 4 баллов. Кроме того, имеет значение неадекватное восполнение потерь в связи с рядом объективных и субъективных причин. Прогрессирующая слабость дыхательной мускулатуры и развитие миопалинейропатии создают дополнительные сложности при отлучении пациентов от респиратора. После завершения продлённой ИВЛ на первое место выходят факторы риска НП, связанные с наличием постэкстубационной дисфагии.

Постэкстубационная дисфагия является хорошо известным осложнением длительной вентиляции легких в ОРИТ, ассоциированным с повышенным риском аспирации и, как следствие, с развитием аспирационной пневмонии, НП, обезвоживанием, а также с большей продолжительностью пребывания как в ОРИТ, так и в стационаре. Модифицированные диетические текстуры и другие компенсаторные методы могут повысить безопасность акта глотания у пациентов, находящихся в ОРИТ. Мультидисциплинарный подход полезен при скрининге, диагностике и лечении постэкстубационной дисфагии, поскольку позволяет обеспечить безопасную и адекватную нутритивную поддержку [15].

Результатом НП и особенно не восполнения потерь белка является ухудшение транспортных функций плазмы и снижение как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Ситуация может усугубляться некачественным уходом за ротовой полостью и трахеобронхиальной системой. Всё это создаёт предпосылки для развития инфекционных бронхолегочных осложнений — вентилятор-ассоциированных трахеобронхита и пневмонии. В тяжёлых случаях развивается системное воспаление и сепсис. Развившиеся инфекционные осложнения инсульта в свою очередь усугубляют явления НП за счёт ещё более высокого катаболизма и феномена «капиллярной утечки». Формируется порочный круг: НП — пролонгация ИВЛ — инфекционные осложнения — усугубление явлений НП.

НП оказывает влияние на течение процессов и в самой центральной нервной системе. Так, согласно данным Y. Kim и соавт., у пациентов с признаками НП после проведения тромболитической терапии чаще развивалась геморрагическая трансформация ишемического очага [16]. Белковое обеспечение больных с сепсисом должно быть в объёме не менее чем 1,2 г/(кг×сут), так как меньшее потребление белка сопровождается достоверным увеличением летальности. Наилучшие показатели выживаемости пациентов с сепсисом наблюдаются при обеспечении их белком в количестве >1,5 г/(кг×сут) [17].

Эффективность НП может быть повышена за счёт реабилитационных мероприятий, включающих дозированную физическую нагрузку и электрическую стимуляцию скелетной мускулатуры, при этом реабилитационные мероприятия в ОРИТ у больных могут быть эффективными только в условиях адекватной доставки белка и энергии [18]. Доказанность влияния НП при церебральном инсульте — на исходы в целом и на позитивные исходы церебрального инсульта в частности — кос-

венно свидетельствует о снижении реабилитационного потенциала.

Наше исследование подтверждает литературные данные об очевидной связи НП с повышенным риском развития осложнений у пациентов с тяжёлым инсультом [19–21].

Многими исследователями отмечено, что дефицит питания коррелировал с длительностью пребывания в ОРИТ [9, 11, 22]. По результатам нашего исследования была доказана связь НП с пролонгацией пребывания пациентов с ОНМК на ИВЛ и, как следствие, более длительного пребывания в ОРИТ. Для пациентов с длительной ИВЛ (более 14 суток) была характерна большая распространённость пролежней, гипопроотеинемии и гипоальбуминемии, а также снижение массы тела на $\geq 10\%$.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают значение НП как одного из важнейших компонентов терапевтических стратегий у пациентов нейрореанимационного профиля вообще и церебрального инсульта в частности. Сложившийся консенсус свидетельствует о важности раннего старта нутритивной поддержки с использованием специализированных энтеральных смесей [23, 24]. Особое значение имеет мониторинг массы тела, концентрации общего белка, альбуминов и лимфоцитов [25, 26]. Формирование неблагоприятных тенденций должно явиться сигналом для усиления нутритивной поддержки и профилактики возможных осложнений [27, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие НП у пациентов с ОНМК тяжестью менее 14 баллов по шкале NIHSS при осуществлении ИВЛ ассоциировалось с большей вероятностью позитивного исхода (GOS 4 и 5) в сравнении с пациентами, имеющими признаки НП ($p=0,000002$).

НП ассоциируется с пролонгацией пребывания пациентов с ОНМК на ИВЛ ($p < 0,0001$). При этом для группы пациентов с длительной ИВЛ была характерна большая

распространённость пролежней, гипопроотеинемии и гипоальбуминемии, а также снижение массы тела на $\geq 10\%$ ($p < 0,0001$).

Наличие НП сопровождалось повышенным риском развития вентилятор-ассоциированного трахеобронхита у пациентов с ОНМК ($p < 0,0001$).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении научно-исследовательской работы.

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 исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: В.И. Ершов — организация, формирование концепции, написание статьи, подбор литературных источников; И.Н. Лейдерман — формирование концепции, написание статьи, подбор литературных источников; А.С. Добрынин — редактирование статьи, перевод на английский язык.

ADDITIONAL INFO

Funding source. The authors state that there was no external funding in conducting the research work.

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. The greatest contribution is distributed as follows: V.I. Ershov — organization, concept formation, article writing, literature sources selection; I.N. Leiderman — concept formation, article writing, literature sources selection; A.S. Dobrynin — article editing, translation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. Москва : Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2020. EDN: KEYYSO doi: 10.33029/9704-5782-5-STR2-2020-1-288
2. Balami J.S., Chen R.L., Grunwald I.Q., Buchan A.M. Neurological complications of acute ischaemic stroke // *Lancet Neurol.* 2011. Vol. 10, N 4. P. 357–371. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70313-6
3. Heuschmann P.U., Wiedmann S., Wellwood I., et al. Three month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators // *Neurology.* 2011. Vol. 76, N 2. P. 159–165. doi: 10.1212/WNL.0b013e318206ca1e
4. Kumar S., Selim M.H., Caplan L.R. Medical complications after stroke // *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9, N 1. P. 105–118. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70266-2
5. Robertson S.T., Grimley R.S., Anstey C., Rosbergen I.C. Acute stroke patients not meeting their nutrition requirements: investigating nutrition within the enriched environment // *Clin. Nutr.* 2020. Vol. 39, N 5. P. 1470–1477. doi: 10.1016/j.clnu.2019.06.009
6. Obara H., Ito N., Doi M. Nutrition and critical care in very elderly stroke patients diet and nutrition in critical care. In: Rajendram R., Preedy V.R., Patel V.B., editors. Diet and Nutrition in Critical Care. New York : Springer, 2015. P. 753–767. doi: 10.1007/978-1-4614-7836-2_31

7. Силкин В.В., Голубкина А.А. Полиорганная недостаточность как прогностический фактор исхода госпитализации пациентов с тяжелым ишемическим инсультом // Альманах молодой науки. 2021. № 3 (42). С. 16–22. EDN: SDRMRW
8. Каншаов Н.З., Лейдерман И.Н., Маричев А.О. Белково-энергетический обмен и нутритивная поддержка у пациентов на экстракорпоральной мембранной оксигенации: систематический обзор // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2023. № 1. С. 56–70. EDN: FORHXF doi: 10.21320/1818-474X-2023-1-56-70
9. Ершов В.И., Лейдерман И.Н., Белкин А.А., и др. Распространенность и влияние белково-энергетической недостаточности на осложнения и исход тяжелого инсульта, требующего респираторной поддержки: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2024. № 1. С. 58–68. EDN: IVYANG doi: 10.21320/1818-474X-2024-1-58-68
10. Dávalos A., Ricart W., Gonzalez-Huix F., et al. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome // Stroke. 1996. Vol. 27, N 6. P. 1028–1032. doi: 10.1161/01.str.27.6.1028
11. Ершов В.И., Белкин А.А., Заболотских И.Б., и др. Российское многоцентровое обсервационное клиническое исследование «Регистр респираторной терапии у пациентов с ОНМК (RETAS)»: сравнительный анализ исходов ОНМК при осуществлении ИВЛ // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2020. № 4. С. 28–41. doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-28-41
12. Mulherin D.W., Cogle S.V. Updates in nutrition support for critically ill adult patients // Hosp. Pharm. 2017. Vol. 52, N 1. P. 17–26. doi: 10.1310/hpj5201-17
13. Aller M.A., Arias J.I., Alonso-Poza A., Arias J. A review of metabolic staging in severely injured patients // Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. 2010. Vol. 18. P. 27. doi: 10.1186/1757-7241-18-27
14. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2019619217/ 21.05.19. Грицан А.И., Горбачев В.И., Ершов В.И., и др. Программа регистра респираторной терапии больных с острым нарушением мозгового кровообращения. EDN: XJKPCE
15. Пасечник И.Н., Сирота А.Е., Новикова Т.В. Постэкстубационная дисфагия, или дисфагия, приобретенная в отделении реанимации и интенсивной терапии // Анестезиология и реаниматология. 2022. № 6. С. 115–121. EDN: QPSDHQ doi: 10.17116/anaesthesiology2022061115
16. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., и др. Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при проведении длительной искусственной вентиляции легких. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Анестезиология и реаниматология. 2022. № 5. С. 6–17. doi: 10.17116/anaesthesiology20220516
17. Луфт В.М., Шляпников С.А., Демко А.Е., и др. Особенности энергетического и белкового обеспечения больных при сепсисе: ретроспективное наблюдательное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022. № 4. С. 101–110. doi: 10.21320/1818-474X-2022-4-101-110
18. Пасечник И.Н., Закревский А.И. Нутритивная поддержка и реабилитация в отделениях реанимации и интенсивной терапии больных пожилого и старческого возраста. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021. Т. 2. С. 94–102. doi: 10.21320/1818-474X-2021-2-94-102
19. Kim Y., Lee M., Mo H.J., et al. The association between malnutrition status and hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke receiving intravenous thrombolysis // BMC Neurol. 2023. Vol. 23, N 1. P. 106. doi: 10.1186/s12883-023-03152-3
20. FOOD Trial Collaboration. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial // Stroke. 2003. Vol. 34, N 6. P. 1450–1456. doi: 10.1161/01.STR.0000074037.49197.8C
21. Zheng T., Zhu X., Liang X., et al. Impact of early enteral nutrition on short term prognosis after acute stroke // J. Clin. Neurosci. 2015. Vol. 22, N 9. P. 1473–1476. doi: 10.1016/j.jocn.2015.03.028
22. Хошбоняни П.А., Исмаилов И.С., Лейдерман И.Н. Ключевые проблемы при проведении нутритивной поддержки у пациентов с ишемическим инсультом и нетравматическим внутримозговым кровоизлиянием // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 59–68. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10066
23. Kondrup J., Allison S.P., Elia M., et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 // Clinical Nutrition. 2003. Vol. 22, N 4. P. 415–421. doi: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0
24. Sungurtekin H., Sungurtekin U., Oner O., Okke D. Nutrition assessment in critically ill patients // Nutrition in Clinical Practice. 2008. Vol. 23, N 6. P. 635–641. doi: 10.1177/0884533608326137
25. Wada A., Kawakami M., Otsuka T., et al. Nitrogen balance in patients with hemiparetic stroke during the subacute rehabilitation phase // J Hum Nutr Diet. 2017. Vol. 30, N 3. P. 302–308. doi: 10.1111/jhn.12457
26. Arsava E.M., Aydoğdu I., Güngör L., Işıkey C.T., Yaka E. Nutritional approach and treatment in patients with stroke, an expert opinion for Turkey // Turk. J. Neurol. 2018. Vol. 24. P. 226–242. doi: 10.4274/tnd.92603
27. Hoffer L.J., Bistran B.R. Nutrition in critical illness: a current conundrum // F1000Research. 2016. Vol. 5. P. 2531. doi: 10.12688/f1000research.9278.1
28. Wirth R., Smoliner C., Jager M., et al. Guideline clinical nutrition in patients with stroke // Exp Transl Stroke Med. 2013. Vol. 5, N 1. P. 14. doi: 10.1186/2040-7378-5-14

REFERENCES

1. Piradov MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. *Stroke: step-by-step instructions*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ). EDN: KEYYSC doi: 10.33029/9704-5782-5-STR2-2020-1-288
2. Balami JS, Chen RL, Grunwald IQ, Buchan AM. Neurological complications of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):357–371. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70313-6

3. Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I, et al. Three month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *Neurology*. 2011;76(2):159–165. doi: 10.1212/WNL.0b013e318206ca1e
4. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):105–118. doi: 10.1016/S11474-4422(09)70266-2
5. Robertson ST, Grimley RS, Anstey C, Rosbergen IC. Acute stroke patients not meeting their nutrition requirements: investigating nutrition within the enriched environment. *Clin. Nutr*. 2020;39(5):1470–1477. doi: 10.1016/j.clnu.2019.06.009
6. Obara H, Ito N, Doi M. Nutrition and critical care in very elderly stroke patients diet and nutrition in critical care. In: Rajendram R, Preedy VR, Patel VB, editors. *Diet and Nutrition in Critical Care*. New York: Springer; 2015. P:753–767. doi: 10.1007/978-1-4614-7836-2_31
7. Silkin VV, Golubkina AA. Poliorgan failure as a prognostic factor in the outcome of hospitalization of patients with severe ischemic stroke. *Al'manakh molodoi nauki*. (In Russ). 2021;(3(42)):16–22. EDN: SDRMRW
8. Kanshaov NZ, Leyderman IN, Marichev AO. Protein-energy metabolism and nutritional support in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review. *Annals of Critical Care*. 2023;(1):56–70. EDN: FORHFX doi: 10.21320/1818-474X-2023-1-56-70
9. Ershov VI, Leyderman IN, Belkin AA, et al. Protein-energy malnutrition prevalence and influence on complications and outcome of severe stroke, requiring mechanical ventilation: a multicenter prospective observational trial. *Annals of Critical Care*. 2024;(1):58–68. EDN: IVYANG doi: 10.21320/1818-474X-2024-1-58-68
10. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, et al. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke*. 1996;27(6):1028–1032. doi: 10.1161/01.str.27.6.1028
11. Ershov VI, Belkin AA, Zabolotskikh IB, et al. Russian multicenter observational clinical study “Register of respiratory therapy for patients with stroke (RETAS)”: a comparative analysis of the outcomes of stroke during mechanical ventilation. *Annals of Critical Care*. 2020;(4):28–41. doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-28-41
12. Mulherin DW, Cogle SV. Updates in nutrition support for critically ill adult patients. *Hosp. Pharm*. 2017;52(1):17–26. doi: 10.1310/hpj5201-17
13. Aller MA, Arias JI, Alonso-Poza A, Arias J. A review of metabolic staging in severely injured patients. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med*. 2010;18:27. doi: 10.1186/1757-7241-18-27
14. Certificate of state registration of the computer program № RU 2019619217/ 21.05.19. Gritsan AI, Gorbachev VI, Ershov VI, et al. *Respiratory therapy registry program for patients with acute cerebral circulatory failure*. (In Russ). EDN: XJKPCE
15. Pasechnik IN, Sirota AE, Novikova TV. Postextubation dysphagia, or icu-acquired swallowing dysfunction. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology (Anesteziologiya i Reanimatologiya)*. 2022;(6):115–121. EDN: QPSDHQ doi: 10.17116/anaesthesiology2022061115
16. Leiderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, et al. Metabolic monitoring and nutritional support following long-term mechanical ventilation. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;(5):6–17. doi: 10.17116/anaesthesiology20220516
17. Luft VM, Shlyapnikov SA, Demko AY, et al. Features of energy and protein supply in patients with sepsis: a retrospective observational study. *Annals of Critical Care*. 2022;(4):101–110. doi: 10.21320/1818-474X-2022-4-101-110
18. Pasechnik IN, Zakrevsky AI. Nutritional support and rehabilitation in intensive care units for elderly and senile patients. Review. *Annals of Critical Care*. 2021;2:94–102. doi: 10.21320/1818-474X-2021-2-94-102
19. Kim Y, Lee M, Mo HJ, et al. The association between malnutrition status and hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke receiving intravenous thrombolysis. *BMC Neurol*. 2023;23(1):106. doi: 10.1186/s12883-023-03152-3
20. FOOD Trial Collaboration. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke*. 2003;34(6):1450–1456. doi: 10.1161/01.STR.0000074037.49197.8C
21. Zheng T, Zhu X, Liang X, et al. Impact of early enteral nutrition on short term prognosis after acute stroke. *J. Clin. Neurosci*. 2015;22(9):1473–1476. doi: 10.1016/j.jocn.2015.03.028
22. Khoshbonyani PA, Ismayilov IS, Leyderman IN. Key problems of nutritional support in patients with ischemic stroke and nontraumatic intracranial hemorrhage. *Vopr Pitan*. 2020;89(5):59–68. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10066
23. Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clinical Nutrition*. 2003;22(4):415–421. doi: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0
24. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Oner O, Okke D. Nutrition assessment in critically ill patients. *Nutrition in Clinical Practice*. 2008;23(6):635–641. doi: 10.1177/0884533608326137
25. Wada A, Kawakami M, Otsuka T, et al. Nitrogen balance in patients with hemiparetic stroke during the subacute rehabilitation phase. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(3):302–308. doi: 10.1111/jhn.12457
26. Arsava EM, Aydoğdu I, Güngör L, Işıkey CT, Yaka E. Nutritional approach and treatment in patients with stroke, an expert opinion for Turkey. *Turk. J. Neurol*. 2018;24:226–242. doi: 10.4274/tnd.92603
27. Hoffer LJ, Bistran BR. Nutrition in critical illness: a current conundrum. *F1000Research*. 2016;5:2531. doi: 10.12688/f1000research.9278.1
28. Wirth R, Smoliner C, Jager M, et al. Guideline clinical nutrition in patients with stroke. *Exp Transl Stroke Med*. 2013;5(1):14. doi: 10.1186/2040-7378-5-14

ОБ АВТОРАХ

*** Ершов Вадим Иванович**, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-9150-0382;
eLibrary SPIN: 2400-1759;
e-mail: ervad2010@yandex.ru

Лейдерман Илья Наумович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-8519-7145;
eLibrary SPIN: 7118-6680;
e-mail: inl230970@gmail.com

Добрынин Алексей Сергеевич;
ORCID: 0009-0002-6757-5389;
eLibrary SPIN: 1592-4884;
e-mail: aleksey.dobrynin.Or@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Vadim I. Ershov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-9150-0382;
eLibrary SPIN: 2400-1759;
e-mail: ervad2010@yandex.ru

Ilia N. Leiderman, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-8519-7145;
eLibrary SPIN: 7118-6680;
e-mail: inl230970@gmail.com

Aleksey S. Dobrynin;
ORCID: 0009-0002-6757-5389;
eLibrary SPIN: 1592-4884;
e-mail: aleksey.dobrynin.Or@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr633193>

Нутритивная поддержка онкологических пациентов в процессе химиолучевого лечения

М.Ю. Кукош¹, О.А. Обухова², А.С. Иванова³, М.Д. Тер-Ованесов⁴¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия;³ Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих, Москва, Россия;⁴ Российский университет медицины, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

С целью оценки влияния нутритивной поддержки на переносимость химиолучевого лечения выполнен анализ публикаций по теме в медицинских базах eLibrary, PubMed, Medline (за период 2005–2024 гг). На основании полученных данных показано, что проведение химиолучевой терапии ассоциировано с высоким риском развития белково-энергетической недостаточности. В свою очередь, исходный нутритивный дефицит и саркопения приводят либо к отказу от введения химиопрепаратов в пользу проведения только лучевого лечения, либо к вынужденной редукции дозы цитостатика, либо нарушают непрерывность курса химиолучевой терапии. В «красной зоне» риска развития белково-энергетической недостаточности находятся пациенты со злокачественными опухолями головы и шеи, которым проводится химиолучевое лечение с предшествующей индукционной химиотерапией. Одним из инструментов, повышающих возможность реализации лечения и снижающих риск лекарственной и лучевой токсичности, является нутритивная поддержка.

Ключевыми принципами нутритивной поддержки при химиолучевой терапии являются: своевременное назначение, адекватность, состав специализированной смеси, выбор максимально физиологичного пути её проведения. Сопровождение нутритивной поддержки посильной силовой физической нагрузкой стимулирует синтез белка в скелетных мышцах, увеличивает чувствительность мышц к анаболическим свойствам аминокислот и снижает инсулино-резистентность.

Ключевые слова: белково-энергетическая недостаточность; нутритивная поддержка; саркопения; химиолучевая терапия.

Как цитировать:

Кукош М.Ю., Обухова О.А., Иванова А.С., Тер-Ованесов М.Д. Нутритивная поддержка онкологических пациентов в процессе химиолучевого лечения // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 4. С. 256–264. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr633193>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr633193>

Nutritional support for cancer patients during chemoradiation treatment

Mariya Yu. Kukosh¹, Olga A. Obukhova², Anastasia S. Ivanova³, Mikhail D. Ter-Ovanesov⁴

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³ State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia;

⁴ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

An analysis of publications in the medical databases e-Library, PubMed, and Medline (2005–2024) was conducted to evaluate the impact of nutritional support on the tolerability of antitumor chemoradiotherapy. Based on the data collected, it was revealed that chemoradiotherapy is linked to a high risk of developing protein-energy malnutrition. Consequently, the initial nutritional deficiency and sarcopenia result in either a refusal to administer chemotherapy in favor of radiation treatment alone, a forced reduction in the dose of a cytostatic medication, or the disruption of the chemoradiotherapy course. Patients with malignancies of the head and neck who have received chemoradiotherapy with previous induction chemotherapy are in the “red zone” for the risk of developing protein-energy malnutrition. Nutritional support is one of the instruments that enhances the likelihood of treatment implementation and mitigates the risk of drug and radiation toxicity.

The fundamental principles of nutritional support during chemoradiotherapy include timely prescription, adequacy, composition of a specialized mixture, and the choice of the most physiological way of its implementation. Supplementing nutritional support with feasible strength physical exercise triggers protein synthesis in skeletal muscles, increases muscular sensitivity to the anabolic properties of amino acids, and mitigates insulin resistance.

Keywords: malnutrition; nutritional support; sarcopenia; chemoradiotherapy.

To cite this article:

Kukosh MYu, Obukhova OA, Ivanova AS, Ter-Ovanesov MD. Nutritional support for cancer patients during chemoradiation treatment. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(4):256–264. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr633193>

Submitted: 04.06.2024

Accepted: 19.07.2024

Published online: 26.09.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Первая четверть XXI века характеризуется бурным прогрессом как в лекарственном противоопухолевом лечении, так и в радиотерапии. С одной стороны, протоколы лечения модернизируются и становятся всё более мультимодальными, пополняются новыми лекарственными препаратами. Кроме того, радиотерапевты, имея в своём распоряжении высокотехнологичное современное оснащение, стремятся эскалировать подводимые дозы ионизирующего излучения. С другой стороны, неуклонно увеличивается средний возраст онкологических пациентов, возрастает их коморбидность, что потенциально увеличивает риск нежелательных явлений [1]. При этом частота развития белково-энергетической недостаточности (БЭН) у онкологических пациентов остаётся стабильно высокой. Так, БЭН у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) головы и шеи наблюдается в 60% случаев до начала противоопухолевой терапии, а в процессе лечения прогрессирует до 75–95% независимо от метода лечения [2].

В настоящее время в лечении целого ряда нозологических форм произошла замена протоколов лучевой терапии химиолучевой модальностью, где в качестве радиомодификаторов выступают алкилирующие агенты или таргетные препараты. В ряде случаев (например, для местнораспространённых плоскоклеточных опухолей головы и шеи) наиболее эффективной лечебной опцией является индукционная химиотерапия с последующим проведением непрерывного курса химиолучевого лечения (ХЛЛ) в конкурентном режиме [3–5]. Безусловно, непременным условием воплощения таких потенциально токсичных протоколов является хороший функциональный и нутритивный статус (НС) пациента [4, 6].

При этом доказано, что исходная БЭН и саркопения у пациента — это те факторы, которые приводят либо к отказу от химиотерапии, либо к вынужденной редукции дозы и/или нарушению непрерывности курса лучевой терапии [7, 8]. Потеря тощей (безжировой) массы тела в настоящее время расценивается как независимый предиктор токсичности системной лекарственной терапии, ограничивающий дозы химиопрепаратов, увеличивающий сроки госпитализации, ухудшающий безрецидивную и общую выживаемость, а также качество жизни [6, 9–13].

Более того, низкая мышечная масса — фактор риска повышенной токсичности при применении относительно новых групп противоопухолевых агентов — таргетных препаратов, а именно мультикиназных ингибиторов (в настоящее время в клинической практике их насчитывается около 50), а снижение массы тела является распространённым нежелательным эффектом этого метода лечения [14].

Реализуемое ХЛЛ негативно влияет на НС, поскольку вызывает болевой синдром в области лучевого воздействия, провоцирует эметические реакции, а также дисфагию, диарею, мукозиты, дисгевзию и аносмии в среднем у 50% пациентов [12].

В «красной зоне» риска развития БЭН находятся пациенты с ЗНО головы и шеи, которым проводится ХЛЛ с предшествующей индукционной химиотерапией. Так, до 100% пациентов страдают от ксеростомии, более чем у 95% пациентов регистрируется мукозит ротовой полости, а дисфагия той или иной степени выраженности наблюдается почти у двух третей пациентов [15, 16]. Такие токсические реакции, безусловно, влияют на потребление питательных веществ, усугубляя уже существующую БЭН вплоть до развития кахексии.

Кроме того, распространённый опухолевый процесс, сопровождающийся хронической системной воспалительной реакцией, является триггером сдвига метаболизма в сторону гиперкатаболизма и реализации отдельных негативных метаболических эффектов [13, 17, 18].

Всё это в совокупности способствует нарастанию токсичности ХЛЛ, что прерывает лечебный курс, вынуждает редуцировать дозы химиотерапии и деэскалировать суммарные очаговые дозы, а в отдельных случаях приводит к отказу от продолжения противоопухолевого лечения [7].

При этом редукция суммарной очаговой дозы и/или дозы химиотерапевтических агентов негативно сказывается на результатах лечения. Так, на модели плоскоклеточного рака головы и шеи показано, что при подведённой дозе менее 50 Гр снижается эффективность облучения. Нарушение непрерывности курса лучевой терапии увеличивает общую продолжительность лечения и, главное, является причиной утраты контроля над популяцией опухолевых клеток, что также негативно сказывается на ответе опухоли на облучение [19, 20].

Более высокая еженедельная доза цисплатина в процессе ХЛЛ ассоциируется с лучшей выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью [21]. Рекомендуемые кумулятивные дозы цисплатина в программе конкурентного ХЛЛ превышают 200 мг/м² [20]. Доказано, что редукция дозы цитостатиков даже на 20% приводит к ухудшению лечебных исходов примерно на 50% [22].

Снижение интенсивности лечения (обеих составляющих: облучения и химиотерапии) ухудшает объективный ответ опухоли и показатели долгосрочной выживаемости, что наблюдается в 41–61% случаев у пациентов с ЗНО головы и шеи [20, 23–25].

Цель данного литературного обзора — оценить влияние нутритивной поддержки на переносимость ХЛЛ на основании анализа современных данных (медицинские базы e-Library, PubMed, Medline; период 2005–2024 гг).

ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ

Одним из инструментов, повышающих возможность реализации лечения и снижающих риск лекарственной и лучевой токсичности, является нутритивная поддержка (НП), но только своевременно начатая и адекватная. Что мы подразумеваем под этими понятиями?

Ведущие практические руководства и собственный клинический опыт свидетельствуют, что НП эффективнее, если назначается на старте химиолучевой терапии или при постановке диагноза [24–26]. Необходим определённый временной период для реализации эффекта от её назначения. В клиническом исследовании Y.W. Но и соавт. сравнивались 3 группы: «раннее начало НП», «позднее начало НП» и «без НП». Результаты демонстрируют значительную разницу в динамике массы тела и частоте случаев прерывания химиотерапии. Кроме того, наблюдаются отличия дозиротирующей токсичности ХЛЛ в зависимости от времени назначения НП в пользу той группы пациентов, которым НП назначались в первые 2 недели от начала ХЛЛ [27].

Понятие «адекватность НП» подразумевает выбор наиболее физиологичного пути её осуществления, последовательный и обоснованный переход от естественного метода питания к более «искусственным» (рис. 1), назначение специализированного питания с соблюдением общепринятых норм нутриентного обеспечения (ежесуточно: белка — выше 1,0 г, при возможности — до 1,5 г/кг массы тела; энергии — от 25 до 30 ккал/кг массы тела) и максимально возможную индивидуализацию как по объёму восполнения дефицита питания, так и по приверженности пациента к определённому пищевому поведению [24, 25, 28–30].

Немаловажным залогом успешности НП является также правильный выбор продукта специализированного питания. Принципиально важно, чтобы НП онкологических пациентов проводилась профильными продуктами, предназначенными для этой потребительской категории. При этом ни детские смеси, ни спортивные белковые изоляты не являются адекватным выбором в решении вопроса субстратного обеспечения онкологического пациента [31].

Мнения о том, каким должен быть продукт для проведения сипинговой НП у онкологических пациентов, разноречивы, и на сегодняшний день золотого стандарта не существует. Основываясь на результатах систематического обзора и мета-анализа M.A.E. De van der Schueren и соавт., при проведении ХЛЛ можно говорить о наибольшем положительном влиянии

сипинга с высоким содержанием белка, обогащённого омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами. Именно такие характеристики обеспечивают стабильность массы тела по сравнению с контрольной группой [32]. Авторы считают, что опухоль-ассоциированная кахексия, по-видимому, лучше предотвращается и лечится при минимизации дефицита поступающего в организм белка и калорий, а также при дополнительной алиментации биологически ценными белками и фармаконутриентами, модулирующими системную воспалительную реакцию. Причём эти данные о влиянии НП, обогащённой белком и омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами, на системную хроническую воспалительную реакцию и мышечную массу соответствуют рекомендациям актуального руководства Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN), в которых подчёркивается повышенная потребность в белке — 1–1,5 г/(кг×день) — у онкологических больных, а также польза омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в процессе прохождения химиотерапии [24, 25, 32]. Показательно, что приём высокобелкового энтерального питания, обогащённого омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами, независимо ассоциировался с лучшей выживаемостью без прогрессирования ($p=0,05$) [32].

Итак, первой опцией «нутритивной интервенции» в жизнь онкологического пациента является модификация его повседневного рациона через так называемое диет-консультирование (ДК) [30]. Значение изменения пищевого поведения пациента в нужную онкологу сторону (то есть поступление большего количества белка и энергии) трудно переоценить, поскольку это самый физиологичный, простой и понятный путь субстратного обеспечения. По общему выражению одного из ведущих экспертов в области диетологии P. Ravasco, «диета — это единственный фактор, который, по мнению пациента, он может контролировать в течение всего курса лечения» [12].

Цель ДК заключается в увеличении поступления белка и калорий, а также в модификации способов приготовления пищи для лучшей ассимиляции нутриентов. Особенно ценно ДК для группы риска по развитию БЗН: пациентов с ЗНО головы и шеи, пищевода, желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, лёгкого [2]. Значение ДК и сипинговой НП в ведении одной из самых сложных групп пациентов (ЗНО головы и шеи) было рассмотрено в проспективном наблюдательном исследовании A. Karala и соавт. [7]. Они изучали влияние НП на НС, соблюдение запланированного режима лечения и частоту осложнений у пациентов с распространёнными ЗНО головы и шеи при проведении лучевой терапии в сочетании либо с платин-содержащим режимом химиотерапии, либо с терапией цетуксимабом. В исследование были включены 225 пациентов (153 — основная группа, 72 пациента — ретроспективная контрольная группа). Независимо от исходного НС, все пациенты исследуемой группы на старте ХЛЛ получали сипинговое специализированное питание, обеспечивающее дополнительно 600–800 ккал и 36–38 г белка



Рис. 1. Принцип планирования нутритивной поддержки (ПП — парентеральное питание).

Fig. 1. Principle of nutritional support planning (ПП — parenteral nutrition).

ежедневно. В случае исходной потери пациентом массы тела более 10% дополнительно назначалась высокоэнергетическая жировая эмульсия (плюс 400 ккал ежедневно). В исторической контрольной группе НП ограничивалась энтеральным введением преимущественно блендированного питания при развитии дисфагии III–IV степени. Авторы отмечают, что выраженное нарушение питания естественным путём, оцениваемое как снижение поступающей энергии более чем на 60% ежедневной потребности, наступало, как правило, на 4-й неделе ХЛЛ. Этот параметр, а также нарушение функции глотания, служили показанием для начала энтерального питания, реализуемого либо через превентивно наложенную чрескожную эндоскопическую гастростому, либо через назогастральный зонд. С целью НП использовались гипернитрогенные и гиперкалорийные смеси, объём которых рассчитывался с учётом 30–35 ккал/кг массы тела в день.

Отсутствие НП негативно отражалось на динамике массы тела, показателях лейкоцитов, нейтрофилов и альбумина. Особенно значимое снижение массы тела наблюдалось у пациентов младше 70 лет: в среднем 8,05 кг (стандартное отклонение 5,61; $p=0,014$). Частота нежелательных явлений была значительно выше при отсутствии НП в подгруппе у оперированных пациентов в возрасте до 70 лет.

НП позволила снизить конечную потерю массы тела, обеспечило проведение лекарственной терапии значительно более высокими дозами производных платины или цетуксимаба по сравнению с пациентами контрольной группы. Показательно, что максимальный эффект от назначения НП отмечался у пациентов в возрасте до 70 лет, перенёсших хирургическое лечение и с первоначальной потерей массы тела менее 10%.

Таким образом, соблюдение адекватного питания в сочетании с НП до и во время проведения ХЛЛ у пациентов с ЗНО головы и шеи явилось определяющим фактором интенсивности терапевтического воздействия за счёт предотвращения снижения лечебных доз и массы тела, а также за счёт сокращения частоты осложнений. Авторы делают вывод, что НП, проводимая до и в процессе ХЛЛ, была детерминантой предотвращения редукции дозы лекарственных препаратов, потери массы тела и частоты токсических явлений.

К сожалению, далеко не всегда ДК позволяет решить проблему адекватной алиментации пациента в силу ряда причин, включающих анорексию, проблему быстрого насыщения, различные сенсорные нарушения, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и так далее. Важно и то, что обычные продукты питания обладают низкой нутриентной плотностью, а для приготовления пищи нужны время и силы. Если невозможно удовлетворить потребности в нутриентах, придерживаясь только правильно организованного питания, то применяют сипинговые продукты специализированного питания, как правило, в качестве дополнительного источника.

Отдельно стоит упомянуть опцию профилактической сипинговой НП. Согласно руководству ESPEN, возможность

её назначения следует рассматривать для группы риска по потере массы тела, ухудшению функционального статуса, дегидратации, снижению толерантности к лечению и при весовой вероятности его прерывания. В ситуациях высокого риска развития БЭН (таких, как гипотарингальный рак; распространённость опухоли, определяемая как Т4 согласно классификации TNM; женский пол или ХЛЛ) профилактическая НП является обоснованным способом поддержания НС и избегания перерывов в реализации лечебного плана [24, 25].

Следует особо подчеркнуть, что пациентам, проходящим ХЛЛ, парентеральное питание показано только в том случае, если поступление необходимого количества белка и энергии не может быть обеспечено сипинговой или зондовой НП, в том числе при тяжёлых радиоиндуцированных энтеритах или синдроме мальабсорбции [24, 25].

Одна из «мёртвых зон» в повестке НП — необходимость её сопровождения физической активностью. При этом известно, что только физическая нагрузка стимулирует синтез белка в скелетных мышцах и увеличивает чувствительность мышц к анаболическим свойствам аминокислот. Таким образом, борьба с саркопенией без физической активности невозможна. Предварительные результаты рандомизированных исследований, посвящённых влиянию физической активности на организм, свидетельствуют о благоприятных изменениях уровня циркулирующего в крови инсулина, позитивных изменениях в работе инсулин-зависимых сигнальных каскадов (влияние на инсулинорезистентность) и снижении параметров хронического воспаления [33].

Кроме того, накоплена убедительная доказательная база о неопременности комплексного подхода в профилактике и коррекции БЭН и кахексии в онкологии. Так, систематический обзор С. Leis и соавт. демонстрирует, как «нутритивная интервенция», представленная сипинговым специализированным питанием, мотивационным интервьюированием и силовой физической активностью с нарастающим объёмом нагрузки, положительно влияет на краткосрочные результаты лечения ЗНО головы и шеи. Таким образом, комплексный подход улучшает НС, и как следствие — переносимость лечения и качество жизни [34]. Безусловно, физическая активность должна быть подобрана индивидуально и реализовываться под контролем врача или инструктора лечебной физической культуры.

Другим важным моментом, который иногда упускается из виду практикующими специалистами, является необходимость мониторинга эффективности НП, в том числе при продолжении её в домашних условиях. С этой целью применяются все валидированные методы оценки НС, доступные врачу-онкологу в данный момент, которые можно повторять спустя регулярные промежутки времени: от скрининговой шкалы оценки нутритивного риска (NRS 2002) до применения биоимпедансного анализа компонентного состава тела.

При выписке из стационара лечащий врач должен информировать пациента о важности соблюдения правил

рационального питания в соответствии с данной клинической ситуацией, при необходимости рекомендовать продолжение приёма продуктов специализированного питания. Простым и относительно эффективным инструментом оценки адекватности проводимой на дому НП можно считать антропометрические методы (регулярное взвешивание, измерение толщины кожной складки), функциональные тесты (тест 6-минутной ходьбы, кистевой динамометрии), при возможности — определение биохимических маркеров НС. В контроле за потребляемыми нутриентами полезным может быть ведение пищевого дневника, в том числе в электронном виде. В группе пациентов с ЗНО головы и шеи отдельно надо говорить о необходимости контроля за сохранностью глотательной функции.

Таким образом, НП в процессе реализации ХЛЛ должна быть своевременно назначенной, длительной, адекватной по содержанию нутриентов (ежедневное поступление белка выше 1,0 г, при возможности — до 1,5 г/кг массы тела; энергии — от 25 до 30 ккал/кг массы тела), высококомплаентной (то есть максимально индивидуализированной), обогащённой фармаконутриентами. В основе НП лежит назначение сипинга, и она обязательно должна сопровождаться усиленной физической нагрузкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на все очевидные преимущества, которые даёт и врачу, и его пациенту рациональная и вовремя назначенная НП, эта опция сопроводительной терапии до сих пор не получила должного распространения в реальной клинической практике. На наш взгляд, успешное воплощение современных сложных, многоэтапных лечебных планов в онкологии, в том числе и при проведении ХЛЛ, невозможно без ранней диагностики БЗН и полноценной и эффективной её коррекции. Необходимо осознание критической значимости обеспечения онкологических пациентов необходимым количеством качественных нутриентов на всех этапах их жизненной траектории. Ранний скрининг нутритивной недостаточности (на этапе первичного обращения), оценка динамики статуса

питания в процессе лечения, соблюдение принципов НП (ДК — сипинг — энтеральное питание — парентеральное питание), достаточное поступление белка и энергии (1,0–1,5 г /кг массы тела в сутки, 25–30 ккал/кг массы тела в сутки) способствуют проведению химиолучевой терапии в запланированном объёме. Безусловно, специалисты всех уровней оказания онкологической помощи должны уделять этому вопросу должное внимание.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

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: М.Ю. Кукош — идея, сбор и анализ литературных источников, написание текста; О.А. Обухова, М.Д. Тер-Ованесов, А.С. Иванова — сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи.

ADDITIONAL INFO

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

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. The largest contribution is distributed as follows: M.Yu. Kukosh — idea, collection and analysis of literary sources, writing the text; O.A. Obukhova, M.D. Ter-Ovanesov, A.S. Ivanova — collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pilleron S., Sarfati D., Janssen-Heijnen M., et al. Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: a population-based study // *International journal of cancer*. 2019. Vol. 144, N 1. P. 49–58. doi: 10.1002/ijc.31664
2. Ravasco P., Monteiro-Grillo I., Vidal P.M., Camilo M.E. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy // *Head Neck*. 2005. Vol. 27, N 8. P. 659–668. doi: 10.1002/hed.20221
3. Ahn J.-S., Cho S.-H., Kim O.-K., et al. The efficacy of an induction chemotherapy combination with docetaxel, cisplatin, and 5-FU followed by concurrent chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer // *Cancer Res Treat*. 2007. Vol. 39, N 3. P. 93–98. doi: 10.4143/crt.2007.39.3.93
4. Hitt R., Grau J.J., Lypez-Pousa A., et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer // *Ann Oncol*. 2014. Vol. 25, N 1. P. 216–225. doi: 10.1093/annonc/mdt461
5. Mollnar S., Pondorfer P., Kasperek A.-K., et al. Decrease in treatment intensity predicts worse outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma undergoing radiochemotherapy // *Clin. Transl. Oncol*. 2021. Vol. 23, N 3. P. 543–553. doi: 10.1007/s12094-020-02447-y
6. Cotogni P., Pedrazzoli P., De Waele E., et al. Nutritional therapy in cancer patients receiving chemoradiotherapy: should we need

- stronger recommendations to act for improving outcomes? // *J Cancer*. 2019. Vol. 10, N 18. P. 4318–4325. doi: 10.7150/jca.31611
7. Kapala A., Surwitko-Snarska A., Jodkiewicz M., et al. Nutritional care in patients with head and neck cancer during chemoradiotherapy (CRT) and bioradiotherapy (BRT) provides better compliance with the treatment plan // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, N 11. P. 2532. doi: 10.3390/cancers13112532
8. Кукош М.Ю., Тер-Ованесов М.Д. Саркопения в практике онколога // *Медицинский алфавит*. 2018. Т. 1. № 15. С. 37–43.
9. Prado C.M., Antoun S., Sawyer M.B., Baracos V.E. Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011. Vol. 14, N 3. P. 250–254. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283455d45
10. Mir O., Coriat R., Blanchet B., et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma // *PloS One*. 2012. Vol. 7, N 5. P. e37563. doi: 10.1371/journal.pone.0037563
11. Antoun S., Borget I., Lanoy E. Impact of sarcopenia on the prognosis and treatment toxicities in patients diagnosed with cancer // *Curr Opin Support Palliat Care*. 2013. Vol. 7, N 4. P. 383–389. doi: 10.1097/SPC.0000000000000011
12. Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients // *J Clin Med*. 2019. Vol. 8, N 8. P. 1211. doi: 10.3390/jcm8081211
13. 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: 10.17816/clinutr104771
14. Dy G.K., Adjei A.A. Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies // *CA Cancer J Clin*. 2013. Vol. 63, N 4. P. 249–279. doi: 10.3322/caac.21184
15. Palmieri M., Sarmiento D.J.S., Falcro A.P., et al. Frequency and evolution of acute oral complications in patients undergoing radiochemotherapy treatment for head and neck squamous cell carcinoma // *Ear Nose Throat J*. 2021. Vol. 100, N 5S. P. 449S–455S. doi: 10.1177/0145561319879245
16. Обухова О.А., Кукош М.Ю., Геворков А.Р., Курмуков И.А., Тер-Ованесов М.Д. Нутритивная поддержка — эффективный инструмент в руках онколога // *Клиническое питание и метаболизм*. 2023. Т. 4, № 3. С. 197–206. doi: 10.17816/clinutr624489
17. Fearon K., Strasser F., Anker S.D., et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus statement // *Lancet Oncol*. 2011. Vol. 12, N 5. P. 489–495. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7
18. Prado C.M., Sawyer M.B., Ghosh S., et al. Central tenet of cancer cachexia therapy: do patients with advanced cancer have exploitable anabolic potential? // *Am. J. Clin. Nutr*. 2013. Vol. 98, N 4. P. 1012–1019. doi: 10.3945/ajcn.113.060228
19. Lazarev S., Gupta V., Ghiassi-Nejad Z., Miles B., et al. Premature discontinuation of curative radiation therapy: insights from head and neck irradiation // *Adv. Radiat. Oncol*. 2017. Vol. 3, N 1. P. 62–69. doi: 10.1016/j.adro.2017.10.006
20. Lazzari G., de Cillis M.A., Buccoliero G., Silvano G. Competing morbidities in advanced head and neck squamous cell carcinoma concurrent chemoradiotherapy: a strong implication of a multidisciplinary team approach // *Cancer Manag. Res*. 2019. Vol. 11. P. 9771–9782. doi: 10.2147/CMAR.S229524
21. Strojan P., Vermorken J.B., Beitler J.J., et al. Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: a systematic review // *Head Neck*. 2016. Vol. 38 Suppl 1. P. E2151–E2158. doi: 10.1002/hed.24026
22. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A., editors. Dose intensity and combination chemotherapy. In: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
23. Noronha V., Joshi A., Patil V.M., et al. Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial // *J Clin Oncol*. 2018. Vol. 36, N 11. P. 1064–1072. doi: 10.1200/JCO.2017.74.9457
24. Иванова А.С., Обухова О.А., Курмуков И.А., Вольф Л.Я. Обзор практических рекомендаций ESPEN-2021 для онкологических больных. Часть 1 // *Клиническое питание и метаболизм*. 2022. Т. 3, № 3. С. 140–152. doi: 10.17816/clinutr111900
25. Иванова А.С., Обухова О.А., Курмуков И.А., Вольф Л.Я. Обзор практических рекомендаций ESPEN-2021 для онкологических больных. Часть 2: частные вопросы нутритивной поддержки // *Клиническое питание и метаболизм*. 2022. Т. 3, № 4. С. 193–206. doi: 10.17816/clinutr119059
26. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // *Злокачественные опухоли*. 2022. Т. 12, № 3S2-2. С. 123–133. EDN: MHWFRW doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-123-133
27. Ho Y.W., Yeh K.Y., Hsueh S.W., et al. Impact of early nutrition counseling in head and neck cancer patients with normal nutritional status // *Support Care Cancer*. 2021. Vol. 29, N 5. P. 2777–2785. doi: 10.1007/s00520-020-05804-3
28. Orell-Kotikangas H., Österlund P., Mäkitie O., et al. Cachexia at diagnosis is associated with poor survival in head and neck cancer patients // *Acta Otolaryngol*. 2017. Vol. 137, N 7. P. 778–785. doi: 10.1080/00016489.2016.1277263
29. De Las Peñas R., Majem M., Perez-Altozano J., et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients // *Clin Transl Oncol*. 2019. Vol. 21, N 1. P. 87–93. doi: 10.1007/s12094-018-02009-3
30. Baldwin C., Weekes C.E. Dietary counselling with or without oral nutritional supplements in the management of malnourished patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *J Hum Nutr Diet*. 2012. Vol. 25, N 5. P. 411–426. doi: 10.1111/j.1365-277X.2012.01264.x
31. Sanchez-Lara K., Turcott J.G., Juarez-Hernandez 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
32. De van der Schueren M.A.E., Laviano A., Blanchard H., et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials // *Ann Oncol*. 2018. Vol. 29, N 5. P. 1141–1153. doi: 10.1093/annonc/ndy114
33. Meyerhardt J.A., Giovannucci E.L., Holmes M.D., et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis // *J Clin Oncol*. 2006. Vol. 24. P. 3527–3534. doi: 10.1200/JCO.2006.06.0855
34. Leis C., Arthur A.E., Chen X., et al. Systematic review of nutrition interventions to improve short term outcomes in head and neck cancer patients // *Cancers (Basel)*. 2023. Vol. 15, N 3. P. 822. doi: 10.3390/cancers15030822

REFERENCES

1. Pilleron S, Sarfati D, Janssen-Heijnen M, et al. Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: a population-based study. *International journal of cancer*. 2019;144(1):49–58. doi: 10.1002/ijc.31664
2. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck*. 2005;27(8):659–668. doi: 10.1002/hed.20221
3. Ahn J-S, Cho S-H, Kim O-K, et al. The efficacy of an induction chemotherapy combination with docetaxel, cisplatin, and 5-FU followed by concurrent chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer. *Cancer Res Treat*. 2007;39(3):93–98. doi: 10.4143/crt.2007.39.3.93
4. Hitt R, Grau JJ, Lypez-Pousa A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(1):216–225. doi: 10.1093/annonc/mdt461
5. Mollnar S, Pondorfer P, Kasperek A-K, et al. Decrease in treatment intensity predicts worse outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma undergoing radiochemotherapy. *Clin. Transl. Oncol*. 2021;23(3):543–553. doi: 10.1007/s12094-020-02447-y
6. Cotogni P, Pedrazzoli P, De Waele E, et al. Nutritional therapy in cancer patients receiving chemoradiotherapy: should we need stronger recommendations to act for improving outcomes? *J Cancer*. 2019;10(18):4318–4325. doi: 10.7150/jca.31611
7. Kapala A, Surwiłto-Snarska A, Jodkiewicz M, et al. Nutritional care in patients with head and neck cancer during chemoradiotherapy (CRT) and bioradiotherapy (BRT) provides better compliance with the treatment plan. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2532. doi: 10.3390/cancers13112532
8. Kukosh MYu, Ter-Ovanesov MD. Sarcopenia in oncology practice. *Medical alphabet*. 2018;1(15):37–43.
9. Prado CM, Antoun S, Sawyer MB, Baracos VE. Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(3):250–254. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283455d45
10. Mir O, Coriat R, Blanchet B, et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2012;7(5):e37563. doi: 10.1371/journal.pone.0037563
11. Antoun S, Borget I, Lanoy E. Impact of sarcopenia on the prognosis and treatment toxicities in patients diagnosed with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2013;7(4):383–389. doi: 10.1097/SPC.0000000000000011
12. Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients. *J Clin Med*. 2019;8(8):1211. doi: 10.3390/jcm8081211
13. 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: 10.17816/clinutr104771
14. Dy GK, Adjei AA. Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(4):249–279. doi: 10.3322/caac.21184
15. Palmieri M, Sarmiento DJS, Falcro AP, et al. Frequency and evolution of acute oral complications in patients undergoing radiochemotherapy treatment for head and neck squamous cell carcinoma. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(5S):449S–455S. doi: 10.1177/0145561319879245
16. Obukhova OA, Kukosh MY, Gevorkov AR, Kurmukov IA, Ter-Ovanesov MD. Nutritional support is an effective tool in the hands of an oncologist. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(3):197–206. doi: 10.17816/clinutr624489
17. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus statement. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489–495. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7
18. Prado CM, Sawyer MB, Ghosh S, et al. Central tenet of cancer cachexia therapy: do patients with advanced cancer have exploitable anabolic potential? *Am. J. Clin. Nutr*. 2013;98(4):1012–1019. doi: 10.3945/ajcn.113.060228
19. Lazarev S, Gupta V, Ghiassi-Nejad Z, Miles B, et al. Premature discontinuation of curative radiation therapy: insights from head and neck irradiation. *Adv. Radiat. Oncol*. 2017;3(1):62–69. doi: 10.1016/j.adro.2017.10.006
20. Lazzari G, de Cillis MA, Buccoliero G, Silvano G. Competing morbidities in advanced head and neck squamous cell carcinoma concurrent chemoradiotherapy: a strong implication of a multidisciplinary team approach. *Cancer Manag. Res*. 2019;11:9771–9782. doi: 10.2147/CMAR.S229524
21. Strojanc P, Vermorken JB, Beitler JJ, et al. Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: a systematic review. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E2151–E2158. doi: 10.1002/hed.24026
22. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Dose intensity and combination chemotherapy. In: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
23. Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(11):1064–1072. doi: 10.1200/JCO.2017.74.9457
24. Ivanova AS, Obukhova OA, Kurmukov IA, Volf LY. Review of ESPEN-2021 Practice Guidelines for Cancer Patients: Part 1. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(3):140–152. doi: 10.17816/clinutr111900
25. Ivanova AS, Obukhova OA, Kurmukov IA, Volf LY. Review of ESPEN-2021 Practice Guidelines for Patients with Cancer. Part 2: Interventions Relevant to Specific Patient Categories. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(4):193–206. doi: 10.17816/clinutr119059
26. Sytov AV, Zuzov SA, Kukosh MYu, et al. Practical recommendations on nutritional support for cancer patients. *Malignant tumours*. 2022;12(3S2-2):123–133. (In Russ). EDN: MHWFRW doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-123-133
27. Ho YW, Yeh KY, Hsueh SW, et al. Impact of early nutrition counseling in head and neck cancer patients with normal nutritional status. *Support Care Cancer*. 2021;29(5):2777–2785. doi: 10.1007/s00520-020-05804-3
28. Orell-Kotikangas H, Österlund P, Mäkitie O, et al. Cachexia at diagnosis is associated with poor survival in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol*. 2017;137(7):778–785. doi: 10.1080/00016489.2016.1277263
29. De Las Peñas R, Majem M, Perez-Altozano J, et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):87–93. doi: 10.1007/s12094-018-02009-3

30. Baldwin C, Weekes CE. Dietary counselling with or without oral nutritional supplements in the management of malnourished patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hum Nutr Diet*. 2012;25(5):411–426. doi: 10.1111/j.1365-277X.2012.01264.x
31. Sanchez-Lara K, Turcott JG, Juarez-Hernandez 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
32. De van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral

- nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1141–1153. doi: 10.1093/annonc/mdy114
33. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24:3527–3534. doi: 10.1200/JCO.2006.06.0855
34. Leis C, Arthur AE, Chen X, et al. Systematic review of nutrition interventions to improve short term outcomes in head and neck cancer patients. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):822. doi: 10.3390/cancers15030822

ОБ АВТОРАХ

* **Обухова Ольга Аркадьевна**, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-0197-7721;
eLibrary SPIN: 6876-7701;
e-mail: eobukhova0404@yandex.ru

Кукош Мария Юрьевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-6481-1724;
eLibrary SPIN: 9093-8296;
e-mail: manja70@inbox.ru

Иванова Анастасия Сергеевна;
ORCID: 0000-0001-7321-4323;
eLibrary SPIN: 2179-2310;
e-mail: i.anastasia@hotmail.com

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-0042-1150;
eLibrary SPIN: 5400-1301;
e-mail: micu5@ronc.ru

AUTHORS' INFO

* **Olga A. Obukhova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-0197-7721;
eLibrary SPIN: 6876-7701;
e-mail: eobukhova0404@yandex.ru

Mariya Yu. Kukosh, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-6481-1724;
eLibrary SPIN: 9093-8296;
e-mail: manja70@inbox.ru

Anastasia S. Ivanova;
ORCID: 0000-0001-7321-4323;
eLibrary SPIN: 2179-2310;
e-mail: i.anastasia@hotmail.com

Mikhail D. Ter-Ovanesov, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-0042-1150;
eLibrary SPIN: 5400-1301;
e-mail: micu5@ronc.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr629043>

Нутритивная недостаточность у пациентов с циррозом печени

М.С. Жигалова, В.В. Киселев, А.А. Рык, П.А. Ярцев

Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Цирроз печени является одной из наиболее частых причин смерти, особенно в развивающихся странах. Уровень летальности в мире составляет 15–30 случаев на 100 тыс. населения (более 2,4% общей летальности). Одним из наиболее тяжёлых осложнений, увеличивающих не только сроки госпитализации в стационаре, но и летальность, выступает нутритивная недостаточность. Это означает, что диагноз нутритивной недостаточности не только актуален как одно из клинических проявлений цирроза печени, но также должен рассматриваться как важное осложнение, требующее проведения своевременной и патогенетически обоснованной терапии для улучшения прогноза. Настоящий обзор освещает современные представления о нутритивной недостаточности у пациентов с циррозом печени и о важности ранней диагностики данного состояния.

Для более детального понимания патофизиологических механизмов развития недостаточности питания у пациентов с циррозом печени необходимо проведение дальнейших исследований. Предполагается, что полученные результаты помогут оптимизировать диагностический скрининг и определить «терапевтическую мишень» с учётом факторов, влияющих на развитие и прогрессирование нутритивной недостаточности, чтобы тем самым сократить случаи развития инфекционных осложнений и снизить уровень летальности среди пациентов с циррозом печени.

Ключевые слова: нутритивная недостаточность; цирроз печени; микробиом кишечника.

Как цитировать:

Жигалова М.С., Киселев В.В., Рык А.А., Ярцев П.А. Нутритивная недостаточность у пациентов с циррозом печени // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 4. С. 265–274. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr629043>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr629043>

Nutritional deficiency in patients with liver cirrhosis

Maria S. Zhigalova, Vladimir V. Kiselev, Alla A. Ryk, Petr A. Yartsev

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

ABSTRACT

Liver cirrhosis is a prevalent cause of death, particularly in developing countries. The global mortality rate is 15–30 cases per 100 thousand population (more than 2.4% of the total mortality). Among the most severe complications of liver cirrhosis, nutritional deficiency increases not only the duration of hospital stay, but also mortality. This implies that malnutrition is not only a relevant clinical characteristic of liver cirrhosis, but it should also be considered as a significant complication requiring timely and appropriate therapy to enhance prognosis. This review emphasizes contemporary concepts regarding nutritional deficiency in liver cirrhosis patients and the significance of early diagnosis of this condition.

Additional research is required to comprehensively understand the pathophysiological mechanisms of malnutrition in liver cirrhosis patients. It is anticipated that the results will assist in the optimization of diagnostic screening and the identification of a “therapeutic target,” considering factors influencing the development and progression of nutritional deficiency, thereby reducing the incidence of infectious complications and lowering the mortality rate among liver cirrhosis patients.

Keywords: nutritional deficiency; liver cirrhosis; gut microbiome.

To cite this article:

Zhigalova MS, Kiselev VV, Ryk AA, Yartsev PA. Nutritional deficiency in patients with liver cirrhosis. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(4):265–274.

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr629043>

Submitted: 13.03.2024

Accepted: 07.06.2024

Published online: 19.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению, представленному в российских клинических рекомендациях, цирроз печени (ЦП) — это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов, который представляет собой финальную стадию большинства хронических диффузных заболеваний печени [1]. По данным, представленным Всемирной организацией здравоохранения, более 20 миллионов человек в мире страдают ЦП, а заболеваемость составляет около 20–40 больных на 100 тыс. населения [2]. При этом ЦП является одной из самых частых причин смерти, особенно в развивающихся странах. Уровень летальности в мире составляет 15–30 случаев на 100 тыс. населения (более 2,4% общей летальности) [3, 4].

Одним из наиболее тяжёлых осложнений ЦП, увеличивающих не только сроки госпитализации в стационаре, но и летальность, выступает нутритивная недостаточность. Это означает, что актуально не только выявление нутритивной недостаточности как одного из клинических проявлений ЦП, но также её изучение как важного осложнения, требующего проведения своевременной и патогенетически обоснованной терапии для улучшения прогноза. Настоящий обзор освещает современные представления о нутритивной недостаточности у пациентов с ЦП, важности ранней диагностики данного состояния.

Этиология нутритивной недостаточности при ЦП многофакторна. Снижение потребления энергии, белка, необходимых макро- и микроэлементов, хроническое воспаление, мальабсорбция, гормональные нарушения, гиперметаболизм и дисбактериоз способствуют прогрессированию нутритивной недостаточности [5].

БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

У пациентов с ЦП снижение потребления энергии и белка является наиболее частой причиной недостаточности питания [6–8]. Процент пациентов с недостаточным потреблением энергии колеблется от 9,2% до 100% в разных исследованиях. Нарушение моторики кишечника и расслабление гладкой мускулатуры желудка из-за портальной гипертензии также является причиной снижения потребления питательных веществ [5]. Ряд авторов в качестве причин, усугубляющих проявления нутритивной недостаточности, приводят увеличение количества асцитической жидкости, снижение обоняния и имеющиеся диетические ограничения, такие как диета с низким содержанием соли [9].

Интересно, что при ЦП наблюдались высокие уровни грелина [10]. Грелин — единственный известный орексигенный гормон периферического происхождения, действие которого направлено на повышение аппетита и, следовательно, объёма потребления пищи. Однако

у пациентов с ЦП, несмотря на повышенную концентрацию данного гормона, отмечается снижение аппетита. Таким образом, высокий уровень грелина при ЦП является неэффективным компенсаторным механизмом [11]. Именно поэтому нутритивная недостаточность у пациентов с ЦП — многофакторная проблема, решение которой должно носить сугубо персонализированный подход.

Согласно литературным данным, нарушение метаболизма желчных кислот (которое влияет на образование мицелл, необходимых для переваривания жиров и всасывания жирорастворимых витаминов), избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, а также хронический панкреатит (который часто встречается у пациентов с ЦП) приводят к нарушению всасывания жиров [12, 13]. Описана потеря белка вследствие портальной гипертензивской энтеропатии [14]. Данных о нарушении всасывания углеводов при ЦП нами не найдено. Мальабсорбцию необходимо учитывать при оценке питания и диагностировать с использованием биомаркёров, таких как фекальная эластаза или фекальный альфа-1-антитрипсин, а также тестов на дефицит микроэлементов [15].

Помимо нарушений всасывания при ЦП изменяются также жировой, белковый и углеводный обмен. Неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время является самой распространённой формой заболевания печени в мире. Причины стеатоза печени имеют многофакторный характер и заключаются в нарушении липидного обмена, когда поступление липидов превышает их утилизацию. Это вызывает компенсаторное усиление окисления жирных кислот, которое, в свою очередь, может способствовать нарушению функций митохондрий и повреждению гепатоцитов за счёт окислительного стресса (особенно в пероксисомах), воспаления и раннего апоптоза [16, 17]. Ещё одной распространённой причиной стеатоза печени является злоупотребление алкоголем. В результате проведённых клинических исследований было установлено, что злоупотребление алкоголем способствует повышению липогенеза, снижению экспорта липопротеинов низкой плотности и окисления жирных кислот. Это, в свою очередь, стимулирует прогрессирование алкогольной жировой болезни печени [18, 19]. Кроме того, употребление алкоголя подавляет катаболизм жирных кислот за счёт ингибирования митохондриального β -окисления, которое ассоциировано с повышенным накоплением триглицеридов в печени [20]. Белковый обмен нарушается из-за усиления катаболизма белков и снижения синтеза белка. Помимо этого, при ЦП отмечается снижение уровня аминокислот с разветвлённой боковой цепью и повышение концентрации ароматических аминокислот, которые играют важную роль в развитии и прогрессировании печёночной энцефалопатии [21, 22].

В клиническом исследовании P.C. Lee и соавт. была выявлена взаимосвязь ЦП, саркопении и изменений микрофлоры кишечника. Авторами было показано, что незаменимые аминокислоты с разветвлённой цепью

(ВСАА) имели более низкую концентрацию в плазме крови у пациентов с саркопенией. Авторами сделан вывод, что низкий уровень ВСАА может быть ассоциирован с саркопенией [23].

Согласно литературным данным, при ЦП также наблюдаются выраженные нарушения в метаболизме глюкозы, такие как периферическая резистентность к инсулину, изменения в гликолитических ферментах и в переносчиках глюкозы и инсулина. Всё вышеуказанное приводит к снижению синтеза глюкозы и истощению запасов гликогена в печени, что ассоциировано с повышением глюконеогенеза из аминокислот и вторичного распада белков [24].

МАЛЬАБСОРБЦИЯ

Дефицит микроэлементов, минералов и витаминов — распространённое явление из-за их недостаточного потребления, а также мальабсорбции жиров и использования в клинической практике диуретиков. Кроме того, дисфункция печени сама по себе может привести к изменениям метаболизма микроэлементов [25]. При ЦП наблюдается снижение концентраций цинка, селена, железа и магния в плазме [26–28], тогда как содержание меди и марганца может повышаться [29]. Дефицит жирорастворимых витаминов часто встречается при ЦП [30], что, в свою очередь, может ухудшить всасывание других питательных веществ, таких как белки и жиры [31]. При всасывании жирорастворимых витаминов важным этапом является образование смешанных мицелл, которые представляют собой липидные кластеры, содержащие гидрофобные группы внутри и гидрофильные группы снаружи. Для формирования мицелл необходимы желчные кислоты и ферменты поджелудочной железы. Далее осуществляется транспортировка мицелл к слою гликокаликса, где под действием кислого pH, характерного для этой области, происходит диссоциация мицелл, с высвобождением их содержимого и поглощением специфическими системами энтероцитов, последующим транспортом в лимфатические капилляры и кровоток. Как показывают исследования, у пациентов с ЦП отмечается резкое снижение поступления в кишечник желчных кислот, что приводит к дефициту жирорастворимых витаминов, особенно у пациентов с желтухой [30–32].

ГИПЕРМЕТАБОЛИЗМ

Важной составляющей в развитии и прогрессировании нутритивной недостаточности при ЦП, наряду с мальабсорбцией, является гиперметаболизм [33].

Интересны исследования, посвящённые роли пептидного гормона лептина в регуляции энергетического обмена у пациентов с ЦП. В норме лептин уменьшает аппетит, повышает расход энергии, изменяет метаболизм жиров и глюкозы. При повышении концентрации гормона все энергозатратные процессы в организме возрастают. В своём исследовании С. Prieto-Frías и соавт. доказали,

что у пациентов с ЦП наблюдался заметно повышенный уровень лептина, однако это увеличение было значительно менее интенсивным в группе гиперметаболических, и фактически лептин отрицательно коррелировал с расходом энергии во всей группе пациентов с ЦП [34]. Данное наблюдение, по всей видимости, свидетельствует о том, что повышенная концентрация лептина в сыворотке у пациентов с ЦП является результатом увеличения концентрации связанного лептина [35], в то время как свободный лептин остаётся стабильным [36]. Поскольку лептин влияет на механизмы регуляции аппетита и энергетического баланса, весьма вероятно, что понимание роли лептина в расходе энергии при ЦП потребует дальнейшего углублённого изучения с одновременным определением концентраций как свободного, так и связанного лептина.

J. Oskenga и соавт. показали, что гиперметаболизм неблагоприятно влияет как на общую выживаемость пациентов с ЦП без трансплантации печени, так и на повышение уровня летальности в ранний посттрансплантационный период в группе пациентов, перенёвших трансплантацию печени [37].

Существуют данные, что гиперметаболизм при ЦП связан с портальной гипертензией, повышенной активностью симпатической нервной системы, системным воспалением, изменениями в телесном составе, повышенной концентрацией лептина в плазме или резистентностью к инсулину. Однако лишь немногие исследования были сосредоточены одновременно на нескольких возможных факторах, способствующих этому, и ещё меньше исследований напрямую сравнивали эти переменные между гиперметаболическими и негиперметаболическими подгруппами пациентов с ЦП. Более того, большинство данных было получено из отдельных амбулаторных исследований, ограниченных конкретной этиологией и часто исключающих указанные лекарства или устройства, такие как β-адреноблокаторы или трансъюгулярные внутрипечёночные портосистемные шунты (TIPS) [36, 38–41]. Повышенные концентрации интерлейкина-1, интерлейкина-6 и трансформирующего фактора роста также часто встречаются при ЦП алиментарного генеза [42].

Таким образом, воспаление можно рассматривать как фактор, инициирующий развитие гиперметаболизма и, как следствие, недостаточности питания [43], наряду с повышенной бета-адренергической активностью [38]. Поскольку воспаление при ЦП тесно связано с изменениями в оси кишечник–печень [44, 45], связь с гиперметаболизмом требует дальнейших исследований для выяснения патофизиологии и определения возможных терапевтических вмешательств.

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА

Пациенты с ЦП имеют изменённую ось кишечник–печень, что связано с изменениями тяжести заболевания

печени, нарушением кишечного барьера, а также кишечным и системным воспалением, которое связано с изменениями в составе и функциях кишечной микробиоты. ЦП связан с изменённым иммунным ответом, который потенциально приводит к дисбактериозу или изменению микробиоты в кале, слизи оболочке кишечника, асците, печени, сыворотке и слюне [46]. В частности, при ЦП в кишечнике наблюдается повышенная относительная численность бактериальных таксонов, принадлежащих к Enterobacteriaceae (включая грамотрицательные палочки, такие как *Escherichia coli* и *Klebsiella*), Enterococcaceae (включая *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*) и Streptococcaceae, тогда как численность потенциально полезных таксонов, таких как Lachnospiraceae и Ruminococcaceae, более низкая [47–49].

Кроме того, при ЦП наблюдается меньшее количество бактерий с активной 7-альфа-дегидроксилазой — ферментом, который превращает первичные желчные кислоты во вторичные. Желчные кислоты, в свою очередь, оказывают прямое бактериостатическое воздействие, а также действуют как лиганды для FXR (фарнезоидный X-рецептор) и TGR5 (рецептор, сопряжённый с G-белком). Следовательно, метаболизм желчных кислот кишечной микробиотой может повлечь за собой изменения в передаче сигналов, что может привести к повреждению печени [50]. Известно, что SCFA (короткоцепочечные жирные кислоты) продуцируются несколькими родами бактерий, среди которых *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Succinivibrio* и *Butyricimonas* [51, 52].

Наблюдаемые изменения в составе микробиома кишечника при ЦП связаны с повышенным катаболизмом белков, который в значительной степени ассоциирован с развитием воспалительной реакции и является основополагающей причиной потери мышечной массы [53]. На сегодняшний день имеющиеся в литературе данные доказывают, что дисбактериоз кишечника связан с нарушением проницаемости кишечного барьера и бактериальной транслокацией, что в конечном итоге приводит к воспалению и развитию осложнений ЦП [48].

В настоящее время неизвестно, предшествует ли дисбактериоз кишечника развитию нутритивной недостаточности при ЦП или же он является осложнением заболевания и применения антибактериальных препаратов. Ответ на этот вопрос будет иметь большое значение для разработки терапевтических стратегий, нацеленных на микробиом, для преодоления недостаточности питания в клинических условиях. В результатах исследования, опубликованного В.Б. Дубинкиной и соавт., доказано, что у пациентов с ЦП происходит выраженное снижение численности нормофлоры, что напрямую коррелирует с тяжестью ЦП различной этиологии [54]. Кроме того, установлено, что изменения микробного пейзажа, наблюдаемые у пациентов с ЦП, были ассоциированы с развитием синдрома системного воспалительного

ответа, прогрессированием портальной гипертензии и повышением уровня летальности [55–58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нутритивная недостаточность — распространённое осложнение ЦП, неблагоприятно влияющее на качество жизни и на исход госпитализации данной категории пациентов. Однако для более детального понимания патофизиологических механизмов развития недостаточности питания при ЦП необходимо проведение дальнейших исследований. Предполагается, что полученные результаты помогут оптимизировать диагностический скрининг, определить «терапевтические мишени» с учётом факторов, влияющих на развитие и прогрессирование нутритивной недостаточности, и тем самым сократить случаи развития инфекционных осложнений и снизить уровень летальности среди пациентов с ЦП.

Учитывая многофакторность и многослойность нарушений организма при ЦП, от молекулярных изменений до системных расстройств, потребуются консолидированная работа специалистов различных профилей, включая молекулярных биологов, генетиков, биоинформатиков и других немедицинских специальностей. Такой системный мультидисциплинарный подход нужен для совершенствования диагностики и патогенетического лечения ЦП, особенно в контексте последних исследований, посвящённых регрессу фиброза печени [59–61].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

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 исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: М.С. Жигалова — автор идеи, сбор и обработка материала, написание текста; В.В. Киселев, А.А. Рык, П.А. Ярцев — редактирование текста статьи.

ADDITIONAL INFO

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. 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. M.S. Zhigalova — author of the idea, collection and processing of material, writing the text; V.V. Kiselev, A.A. Ryk, P.A. Yartsev — editing of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021. Т. 31, № 6. С. 56–102. EDN: GMKWTQ doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
- Силачева М.В., Грищенко Е.Г., Петрова М.М., и др. Цирроз печени и рак желудка: современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2015. Т. 3. С. 187. EDN: TVSYEZ
- Sharma A., Nagalli S. Chronic Liver Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023.
- Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В., Рубцов Д.А. Цирроз печени // Colloquium-journal. 2020. № 11-3. С. 40. EDN: YPHOPQ
- Traub J., Reiss L., Aliwa B., Stadlbauer V. Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 2. P. 540. doi: 10.3390/nu13020540
- Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / под ред. С.С. Петрикова, М.Ш. Хубутии, Т.С. Поковой. 2-е изд. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. doi: 10.33029/9704-7277-4-PAR-2023-1-1168
- Ferreira L.G., Ferreira Martins A.I., Cunha C.E., et al. Negative energy balance secondary to inadequate dietary intake of patients on the waiting list for liver transplantation // *Nutrition*. 2013. Vol. 29, N 10. P. 1252–1258. doi: 10.1016/j.nut.2013.04.008
- Ney M., Abalde J.G., Ma M., et al. Insufficient Protein Intake Is Associated With Increased Mortality in 630 Patients With Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation // *Nutr Clin Pract*. 2015. Vol. 30, N 4. P. 530–536. doi: 10.1177/0884533614567716
- Pashayee-Khamene F., Saber-Firoozi M., Hatami B., et al. Food groups intake of cirrhotic patients, comparison with the nutritional status and disease stage // *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019. Vol. 12, N 3. P. 226–232.
- Grungreiff K., Reinhold D., Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis // *Ann Hepatol*. 2016. Vol. 15, N 1. P. 7–16. doi: 10.5604/16652681.1184191
- Howick K., Griffin B.T., Cryan J.F., Schellekens H. From Belly to Brain: Targeting the Ghrelin Receptor in Appetite and Food Intake Regulation // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18, N 2. P. 273. doi: 10.3390/ijms18020273
- El-Shehaby A.M., Obaia E.M., Alwakil S.S., Hiekal A.A. Total and acylated ghrelin in liver cirrhosis: Correlation with clinical and nutritional status // *Scand J Clin Lab Invest*. 2010. Vol. 70, N 4. P. 252–258. doi: 10.3109/00365511003763349
- Hofmann A.F. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease // *Arch Intern Med*. 1999. Vol. 159, N 22. P. 2647–2658. doi: 10.1001/archinte.159.22.2647
- Li B.R., Pan J., Du T.T., et al. Risk Factors for Steatorrhea in Chronic Pancreatitis: A Cohort of 2,153 Patients // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. P. 21381. doi: 10.1038/srep21381
- Dahlqvist G.E., Jamar F., Zech F., Geubel A.P. In-111 transferrin scintigraphy in cirrhosis with hypoalbuminemia: Evidence for protein-losing enteropathy in a small group of selected cases // *Scand J Gastroenterol*. 2012. Vol. 47. P. 1247–1252. doi: 10.3109/00365521.2012.696682
- Ipsen D.H., Lykkesfeldt J., Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease // *Cell. Mol. Life Sci*. 2018. Vol. 75. P. 3313–3327. doi: 10.1007/s00018-018-2860-6
- Listenberger L.L., Han X., Lewis S.E., et al. Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003. Vol. 100. P. 3077–3082. doi: 10.1073/pnas.0630588100
- Nikaki K., Gupte G.L. Assessment of intestinal malabsorption // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016. Vol. 30, N 2. P. 225–235. doi: 10.1016/j.bpg.2016.03.003
- Siler S.Q., Neese R.A., Hellerstein M.K. De novo lipogenesis, lipid kinetics, and whole-body lipid balances in humans after acute alcohol consumption // *Am J Clin Nutr*. 1999. Vol. 70, N 5. P. 928–936. doi: 10.1093/ajcn/70.5.928
- You M., Fischer M., Deeg M.A., Crabb D.W. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP) // *J Biol Chem*. 2002. Vol. 277, N 32. P. 29342–29347. doi: 10.1074/jbc.M202411200
- Correnti J.M., Gottshall L., Lin A., et al. Ethanol and C2 ceramide activate fatty acid oxidation in human hepatoma cells // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 12923. doi: 10.1038/s41598-018-31025-0
- Kinny-Koster B., Bartels M., Becker S., et al. Plasma Amino Acid Concentrations Predict Mortality in Patients with End-Stage Liver Disease // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11, N 7. P. e0159205. doi: 10.1371/journal.pone.0159205
- Lee P.C., Lee K.C., Yang T.C., et al. Sarcopenia-related gut microbial changes are associated with the risk of complications in people with cirrhosis // *JHEP Rep*. 2022. Vol. 5, N 1. P. 100619. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100619
- Morgan M.Y., Marshall A.W., Milsom J.P., Sherlock S. Plasma amino-acid patterns in liver disease // *Gut*. 1982. Vol. 23, N 5. P. 362–370. doi: 10.1136/gut.23.5.362
- Collins J.R., Lacy W.W., Stiel J.N., Crofford O.B. Glucose intolerance and insulin resistance in patients with liver disease. II. A study of etiologic factors and evaluation of insulin actions // *Arch Intern Med*. 1970. Vol. 126, N 4. P. 608–614. doi: 10.1001/archinte.1970.00310100054004
- Agarwal A., Avarebeel S., Choudhary N.S., et al. Correlation of Trace Elements in Patients of Chronic Liver Disease with Respect to Child-Turcotte-Pugh Scoring System // *J Clin Diagn Res*. 2017. Vol. 11, N 9. P. OC25–OC28. doi: 10.7860/JCDR/2017/26519.10655
- Solis-Herruzo J., De Cuenca B., Munoz-Rivero M.C. Intestinal zinc absorption in cirrhotic patients // *Z Gastroenterol*. 1989. Vol. 27, N 6. P. 335–338.
- Pasqualetti P., Casale R., Colantonio D., et al. Serum levels of magnesium in hepatic cirrhosis // *Quad Sclavo Diagn*. 1987. Vol. 23, N 1. P. 12–17.
- Buyukasik N.S., Nadir I., Akin F.E., et al. Serum iron parameters in cirrhosis and chronic hepatitis: Detailed description // *Turk J Gastroenterol*. 2011. Vol. 22, N 6. P. 606–611. doi: 10.4318/tjg.2011.0323
- Nangliya V., Sharma A., Yadav D., et al. Study of trace elements in liver cirrhosis patients and their role in prognosis of disease // *Biol Trace Elem Res*. 2015. Vol. 165, N 1. P. 35–40. doi: 10.1007/s12011-015-0237-3

31. Teriaky A., Mosli M., Chandok N., et al. Prevalence of fat-soluble vitamin (A, D, and E) and zinc deficiency in patients with cirrhosis being assessed for liver transplantation // *Acta Gastroenterol Belg.* 2017. Vol. 80, N 2. P. 237–241.
32. Chen W., Chen G. The Roles of Vitamin A in the Regulation of Carbohydrate, Lipid, and Protein Metabolism // *J Clin Med.* 2014. Vol. 3, N 2. P. 453–479. doi: 10.3390/jcm3020453
33. Brenner D.A., Paik Y.H., Schnabl B. Role of Gut Microbiota in Liver Disease // *J Clin Gastroenterol.* 2015. Vol. 49, Suppl 1. P. S25–S27. doi: 10.1097/MCG.0000000000000391
34. Huisman E.J., Trip E.J., Siersema P.D., et al. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011. Vol. 23, N 11. P. 982–989. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834aa4bb
35. Muller M.J., Boker K.H., Selberg O. Are patients with liver cirrhosis hypermetabolic? // *Clin Nutr.* 1994. Vol. 13, N 3. P. 131–144. doi: 10.1016/0261-5614(94)90092-2
36. Prieto-Frias C., Conchillo M., Payeras M., et al. Factors related to increased resting energy expenditure in men with liver cirrhosis // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016. Vol. 28, N 2. P. 139–145. doi: 10.1097/MEG.0000000000000516
37. Ockenga J., Tietge U.J., Boker K.H., et al. Distinct roles of free leptin, bound leptin and soluble leptin receptor during the metabolic-inflammatory response in patients with liver cirrhosis // *Aliment Pharmacol Ther.* 2007. Vol. 25, N 11. P. 1301–1309. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03327.x
38. Ockenga J., Bischoff S.C., Tillmann H.L., et al. Elevated bound leptin correlates with energy expenditure in cirrhotics // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 119, N 6. P. 1656–1662. doi: 10.1053/gast.2000.20256
39. Mathur S., Peng S., Gane E.J., et al. Hypermetabolism predicts reduced transplant-free survival independent of MELD and Child-Pugh scores in liver cirrhosis // *Nutrition.* 2007. Vol. 23, N 5. P. 398–403. doi: 10.1016/j.nut.2007.02.003
40. Muller M.J., Bottcher J., Selberg O., et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis // *Am J Clin Nutr.* 1999. Vol. 69, N 6. P. 1194–1201. doi: 10.1093/ajcn/69.6.1194
41. Plauth M., Schutz E.T. Cachexia in liver cirrhosis // *Int J Cardiol.* 2002. Vol. 85, N 1. P. 83–87. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00236-x
42. Perseghin G., Mazzaferro V., Benedini S., et al. Resting energy expenditure in diabetic and nondiabetic patients with liver cirrhosis: relation with insulin sensitivity and effect of liver transplantation and immunosuppressive therapy // *Am J Clin Nutr.* 2002. Vol. 76, N 3. P. 541–548. doi: 10.1093/ajcn/76.3.541
43. Tilg H., Wilmer A., Vogel W., et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases // *Gastroenterology.* 1992. Vol. 103, N 1. P. 264–274. doi: 10.1016/0016-5085(92)91122-k
44. Roubenoff R., Roubenoff R.A., Cannon J.G., et al. Rheumatoid cachexia: Cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation // *J Clin Invest.* 1994. Vol. 93, N 6. P. 2379–2386. doi: 10.1172/JCI117244
45. Bajaj J.S., Kakiyama G., Zhao D., et al. Continued Alcohol Misuse in Human Cirrhosis is Associated with an Impaired Gut-Liver Axis // *Alcohol Clin Exp Res.* 2017. Vol. 41, N 11. P. 1857–1865. doi: 10.1111/acer.13498
46. Horvath A., Rainer F., Bashir M., et al. Biomarkers for oralization during long-term proton pump inhibitor therapy predict survival in cirrhosis // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 12000. doi: 10.1038/s41598-019-48352-5
47. Albillos A., Lario M., Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance // *J Hepatol.* 2014. Vol. 61, N 6. P. 1385–1396. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.010
48. Bajaj J.S. Altered Microbiota in Cirrhosis and Its Relationship to the Development of Infection // *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019. Vol. 14, N 3. P. 107–111. doi: 10.1002/cld.827
49. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B., et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications // *J Hepatol.* 2014. Vol. 60, N 5. P. 940–947. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.019
50. Chen Y., Yang F., Lu H., et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis // *Hepatology.* 2011. Vol. 54, N 2. P. 562–572. doi: 10.1002/hep.24423
51. Usami M., Miyoshi M., Yamashita H. Gut microbiota and host metabolism in liver cirrhosis // *World J Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. P. 11597–11608. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11597
52. den Besten G., Lange K., Havinga R., et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013. Vol. 305, N 12. P. G900–G910. doi: 10.1152/ajpgi.00265.2013
53. Grosicki G.J., Fielding R.A., Lustgarten M.S. Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: Biological Basis for a Gut-Muscle Axis // *Calcif Tissue Int.* 2018. Vol. 102, N 4. P. 433–442. doi: 10.1007/s00223-017-0345-5
54. Meyer F., Bannert K., Wiese M., et al. Molecular Mechanism Contributing to Malnutrition and Sarcopenia in Patients with Liver Cirrhosis // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 15. P. 5357. doi: 10.3390/ijms21155357
55. Dubinkina V.B., Tyakht A.V., Odintsova V.Y., et al. Links of gut microbiota composition with alcohol dependence syndrome and alcoholic liver disease // *Microbiome.* 2017. Vol. 5, N 1. P. 141. doi: 10.1186/s40168-017-0359-2
56. Бакулин И.Г., Оганезова И.А., Скалинская Е.В., Сказы-ваева Е.В. Цирроз печени и управление рисками осложне-ний // *Терапевтический архив.* 2021. Т. 93, № 8. С. 963–968. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200917
57. Масленников Р.В., Татаркина М.А., Маевская М.В., и др. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и си-стемного воспаления на абдоминальную гемодинамику у боль-ных циррозом печени // *Российский журнал гастроэнтероло-гии, гепатологии, колопроктологии.* 2017. Т. 27, № 4. С. 52–61. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-52-61
58. Lee N.Y., Suk K.T. The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 22, N 1. P. 199. doi: 10.3390/ijms22010199
59. Lee M.J. A review of liver fibrosis and cirrhosis regression // *J Pathol Transl Med.* 2023. Vol. 57, N 4. P. 189–195. doi: 10.4132/jptm.2023.05.24
60. García-Bañuelos J., Ocegüera-Contreras E., Sandoval-Rodríguez A., et al. AdhMMP8 Vector Administration in Muscle: An Alternate Strategy to Regress Hepatic Fibrosis // *Cells.* 2023. Vol. 12, N 17. P. 2127. doi: 10.3390/cells12172127
61. Sanyal A.J., Anstee Q.M., Trauner M.L., et al. Cirrhosis regression is associated with improved clinical outcomes in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* 2022. Vol. 75, N 5. P. 1235–1246. doi: 10.1002/hep.32204

REFERENCES

1. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical recommendations of the Russian scientific liver society and Russian gastroenterological association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102. EDN: GMKWTQ doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
2. Silacheva MV, Grishchenko EG, Petrova MM, et al. Cirrhosis and gastric cancer: current state of problem. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;3:187. EDN: TYSJEZ
3. Sharma A, Nagalli S. Chronic Liver Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
4. Zhmurov DV, Parfenteva MA, Semenova YuV, Rubtsov DA. Hepatic cirrhosis. *Colloquium-journal*. 2020;(11-3):40. EDN: YPHOPQ
5. Traub J, Reiss L, Aliwa B, Stadlbauer V. Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients*. 2021;13(2):540. doi: 10.3390/nu13020540
6. Petrikov SS, Khubutiya MSh, Popova TS, editors. *Parenteralnoe i enteralnoe pitanie: natsionalnoe rukovodstvo: 2nd ed.* Moscow: GEOTAR-Media; 2023. (In Russ). doi: 10.33029/9704-7277-4-PAR-2023-1-1168
7. Ferreira LG, Ferreira Martins AI, Cunha CE, et al. Negative energy balance secondary to inadequate dietary intake of patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutrition*. 2013;29(10):1252–1258. doi: 10.1016/j.nut.2013.04.008
8. Ney M, Abalde JG, Ma M, et al. Insufficient Protein Intake Is Associated With Increased Mortality in 630 Patients With Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(4):530–536. doi: 10.1177/0884533614567716
9. Pashayee-Khamene F, Saber-Firoozi M, Hatami B, et al. Food groups intake of cirrhotic patients, comparison with the nutritional status and disease stage. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019;12(3):226–232.
10. Grungriff K, Reinhold D, Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2016;15(1):7–16. doi: 10.5604/16652681.1184191
11. Howick K, Griffin BT, Cryan JF, Schellekens H. From Belly to Brain: Targeting the Ghrelin Receptor in Appetite and Food Intake Regulation. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):273. doi: 10.3390/ijms18020273
12. El-Shehaby AM, Obaia EM, Alwakil SS, Hiekal AA. Total and acylated ghrelin in liver cirrhosis: Correlation with clinical and nutritional status. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010;70(4):252–258. doi: 10.3109/00365511003763349
13. Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med*. 1999;159(22):2647–2658. doi: 10.1001/archinte.159.22.2647
14. Li BR, Pan J, Du TT, et al. Risk Factors for Steatorrhea in Chronic Pancreatitis: A Cohort of 2,153 Patients. *Sci Rep*. 2016;6:21381. doi: 10.1038/srep21381
15. Dahlqvist GE, Jamar F, Zech F, Geubel AP. In-111 transferrin scintigraphy in cirrhosis with hypoalbuminemia: Evidence for protein-losing enteropathy in a small group of selected cases. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:1247–1252. doi: 10.3109/00365521.2012.696682
16. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell. Mol. Life Sci*. 2018;75:3313–3327. doi: 10.1007/s00018-018-2860-6
17. Listenberger LL, Han X, Lewis SE, et al. Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:3077–3082. doi: 10.1073/pnas.0630588100
18. Nikaki K, Gupte GL. Assessment of intestinal malabsorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(2):225–235. doi: 10.1016/j.bpg.2016.03.003
19. Siler SQ, Neese RA, Hellerstein MK. De novo lipogenesis, lipid kinetics, and whole-body lipid balances in humans after acute alcohol consumption. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(5):928–936. doi: 10.1093/ajcn/70.5.928
20. You M, Fischer M, Deeg MA, Crabb DW. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP). *J Biol Chem*. 2002;277(32):29342–29347. doi: 10.1074/jbc.M202411200
21. Correnti JM, Gottshall L, Lin A, et al. Ethanol and C2 ceramide activate fatty acid oxidation in human hepatoma cells. *Sci Rep*. 2018;8(1):12923. doi: 10.1038/s41598-018-31025-0
22. Kinney-Koster B, Bartels M, Becker S, et al. Plasma Amino Acid Concentrations Predict Mortality in Patients with End-Stage Liver Disease. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0159205. doi: 10.1371/journal.pone.0159205
23. Lee PC, Lee KC, Yang TC, et al. Sarcopenia-related gut microbial changes are associated with the risk of complications in people with cirrhosis. *JHEP Rep*. 2022;5(1):100619. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100619
24. Morgan MY, Marshall AW, Milsom JP, Sherlock S. Plasma amino-acid patterns in liver disease. *Gut*. 1982;23(5):362–370. doi: 10.1136/gut.23.5.362
25. Collins JR, Lacy WW, Stiel JN, Crofford OB. Glucose intolerance and insulin resistance in patients with liver disease. II. A study of etiologic factors and evaluation of insulin actions. *Arch Intern Med*. 1970;126(4):608–614. doi: 10.1001/archinte.1970.00310100054004
26. Agarwal A, Avarebeel S, Choudhary NS, et al. Correlation of Trace Elements in Patients of Chronic Liver Disease with Respect to Child- Turcotte- Pugh Scoring System. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):OC25–OC28. doi: 10.7860/JCDR/2017/26519.10655
27. Solis-Herruzo J, De Cuenca B, Munoz-Rivero MC. Intestinal zinc absorption in cirrhotic patients. *Z Gastroenterol*. 1989;27(6):335–338.
28. Pasqualetti P, Casale R, Colantonio D, et al. Serum levels of magnesium in hepatic cirrhosis. *Quad Sclavo Diagn*. 1987;23(1):12–17.
29. Buyukasik NS, Nadir I, Akin FE, et al. Serum iron parameters in cirrhosis and chronic hepatitis: Detailed description. *Turk J Gastroenterol*. 2011;22(6):606–611. doi: 10.4318/tjg.2011.0323
30. Nangliya V, Sharma A, Yadav D, et al. Study of trace elements in liver cirrhosis patients and their role in prognosis of disease. *Biol Trace Elem Res*. 2015;165(1):35–40. doi: 10.1007/s12011-015-0237-3

31. Teriaky A, Mosli M, Chandok N, et al. Prevalence of fat-soluble vitamin (A, D, and E) and zinc deficiency in patients with cirrhosis being assessed for liver transplantation. *Acta Gastroenterol Belg.* 2017;80(2):237–241.
32. Chen W, Chen G. The Roles of Vitamin A in the Regulation of Carbohydrate, Lipid, and Protein Metabolism. *J Clin Med.* 2014;3(2):453–479. doi: 10.3390/jcm3020453
33. Brenner DA, Paik YH, Schnabl B. Role of Gut Microbiota in Liver Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(Suppl 1):S25–S27. doi: 10.1097/MCG.0000000000000391
34. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, et al. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(11):982–989. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834aa4bb
35. Muller MJ, Boker KH, Selberg O. Are patients with liver cirrhosis hypermetabolic? *Clin Nutr.* 1994;13(3):131–144. doi: 10.1016/0261-5614(94)90092-2
36. Prieto-Frias C, Conchillo M, Payeras M, et al. Factors related to increased resting energy expenditure in men with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(2):139–145. doi: 10.1097/MEG.0000000000000516
37. Ockenga J, Tietge UJ, Boker KH, et al. Distinct roles of free leptin, bound leptin and soluble leptin receptor during the metabolic-inflammatory response in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(11):1301–1309. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03327.x
38. Ockenga J, Bischoff SC, Tillmann HL, et al. Elevated bound leptin correlates with energy expenditure in cirrhotics. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1656–1662. doi: 10.1053/gast.2000.20256
39. Mathur S, Peng S, Gane EJ, et al. Hypermetabolism predicts reduced transplant-free survival independent of MELD and Child-Pugh scores in liver cirrhosis. *Nutrition.* 2007;23(5):398–403. doi: 10.1016/j.nut.2007.02.003
40. Muller MJ, Bottcher J, Selberg O, et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(6):1194–1201. doi: 10.1093/ajcn/69.6.1194
41. Plauth M, Schutz ET. Cachexia in liver cirrhosis. *Int J Cardiol.* 2002;85(1):83–87. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00236-x
42. Perseghin G, Mazzaferro V, Benedini S, et al. Resting energy expenditure in diabetic and nondiabetic patients with liver cirrhosis: relation with insulin sensitivity and effect of liver transplantation and immunosuppressive therapy. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(3):541–548. doi: 10.1093/ajcn/76.3.541
43. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology.* 1992;103(1):264–274. doi: 10.1016/0016-5085(92)91122-k
44. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, et al. Rheumatoid cachexia: Cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest.* 1994;93(6):2379–2386. doi: 10.1172/JCI117244
45. Bajaj JS, Kakiyama G, Zhao D, et al. Continued Alcohol Misuse in Human Cirrhosis is Associated with an Impaired Gut-Liver Axis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017;41(11):1857–1865. doi: 10.1111/acer.13498
46. Horvath A, Rainer F, Bashir M, et al. Biomarkers for oralization during long-term proton pump inhibitor therapy predict survival in cirrhosis. *Sci Rep.* 2019;9(1):12000. doi: 10.1038/s41598-019-48352-5
47. Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014;61(6):1385–1396. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.010
48. Bajaj JS. Altered Microbiota in Cirrhosis and Its Relationship to the Development of Infection. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019;14(3):107–111. doi: 10.1002/cld.827
49. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol.* 2014;60(5):940–947. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.019
50. Chen Y, Yang F, Lu H, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2011;54(2):562–572. doi: 10.1002/hep.24423
51. Usami M, Miyoshi M, Yamashita H. Gut microbiota and host metabolism in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:11597–11608. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11597
52. den Besten G, Lange K, Havinga R, et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013;305(12):G900–G910. doi: 10.1152/ajpgi.00265.2013
53. Grosicki GJ, Fielding RA, Lustgarten MS. Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: Biological Basis for a Gut-Muscle Axis. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(4):433–442. doi: 10.1007/s00223-017-0345-5
54. Meyer F, Bannert K, Wiese M, et al. Molecular Mechanism Contributing to Malnutrition and Sarcopenia in Patients with Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5357. doi: 10.3390/ijms21155357
55. Dubinkina VB, Tyakht AV, Odintsova VY, et al. Links of gut microbiota composition with alcohol dependence syndrome and alcoholic liver disease. *Microbiome.* 2017;5(1):141. doi: 10.1186/s40168-017-0359-2
56. Bakulin IG, Oganezova IA, Skalinskaya MI, Skazyvaeva EV. Liver cirrosis and complication risk management. *Terapevticheskie arkhiv.* 2021;93(8):963–968. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200917
57. Maslennikov RV, Tatarkina MA, Mayevskaya MV, et al. The impact of bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation on abdominal hemodynamics in liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(4):52–61. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-52-61
58. Lee NY, Suk KT. The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):199. doi: 10.3390/ijms22010199
59. Lee MJ. A review of liver fibrosis and cirrhosis regression. *J Pathol Transl Med.* 2023;57(4):189–195. doi: 10.4132/jptm.2023.05.24
60. García-Bañuelos J, Ocegüera-Contreras E, Sandoval-Rodríguez A, et al. AdhMMP8 Vector Administration in Muscle: An Alternate Strategy to Regress Hepatic Fibrosis. *Cells.* 2023;12(17):2127. doi: 10.3390/cells12172127
61. Sanyal AJ, Anstee QM, Trauner ML, et al. Cirrhosis regression is associated with improved clinical outcomes in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2022;75(5):1235–1246. doi: 10.1002/hep.32204

ОБ АВТОРАХ

* **Жигалова Мария Сергеевна**, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-4520-1124;

e-mail: ZhigalovaMS@sklif.mos.ru

Киселев Владимир Валерьевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-0170-7775;

e-mail: kiselevvv@sklif.mos.ru

Рык Алла Александровна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-3968-3713;

e-mail: alla-ryk@yandex.ru

Ярцев Петр Андреевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-1270-5414;

e-mail: peter-yartsev@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Maria S. Zhigalova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0003-4520-1124;

e-mail: ZhigalovaMS@sklif.mos.ru

Vladimir V. Kiselev, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-0170-7775;

e-mail: kiselevvv@sklif.mos.ru

Alla A. Ryk, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-3968-3713;

e-mail: alla-ryk@yandex.ru

Petr A. Yartsev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-1270-5414;

e-mail: peter-yartsev@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr631573>

Так ли необходима диагностика и коррекция дефицита витамина Д при злокачественных новообразованиях? Аналитический обзор

Н.Ю. Шагина^{1, 2}, О.А. Обухова², Д.Т. Маринов², М.С. Трифонова², В.Е. Пономарев¹¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Несмотря на ведущую роль витамина Д в регуляции минерального гомеостаза, распространённость дефицита витамина Д в мире очень велика. Повышенный интерес исследователей к этому нутриенту как к фактору роста пролиферирующих эпителиальных клеток объясняет большое количество популяционных исследований, анализирующих корреляцию между концентрацией циркулирующего витамина Д и риском развития онкологического заболевания. Однако полученные данные противоречивы.

Цель — определить необходимость диагностики и коррекции дефицита витамина Д у онкологических больных.

Материалы и методы. В базах eLibrary, PubMed, ScienceDirect были отобраны публикации по ключевым словам «витамин Д», «дефицит витамина Д», «рак», «выживаемость» за период с января 2014 г. по январь 2024 г. На основании полученных данных был проведён аналитический обзор литературы.

Результаты. Распространённость дефицита витамина Д в мире, в том числе среди онкологических больных, очень высока и не зависит от пола, возраста и этнической принадлежности, а низкая сывороточная концентрация витамина Д ассоциирована с повышенной заболеваемостью колоректальным раком, раком молочной железы, меланомой, раком простаты и поджелудочной железы. Коррекция дефицита витамина Д способствовала снижению риска развития рака молочной железы. Данные о влиянии дефицита витамина Д и его коррекции на выживаемость противоречивые.

Заключение. На сегодняшний день нет однозначного мнения о влиянии витамина Д на частоту развития злокачественных новообразований различных локализаций, опухоль-специфическую и общую выживаемость. Для ответа на вопрос необходимости диагностики и коррекции дефицита витамина Д требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: витамин Д; дефицит витамина Д; рак; выживаемость.

Как цитировать:

Шагина Н.Ю., Обухова О.А., Маринов Д.Т., Трифонова М.С., Пономарев В.Е. Так ли необходима диагностика и коррекция дефицита витамина Д при злокачественных новообразованиях? Аналитический обзор // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 4. С. 275–285. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr631573>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr631573>

Is it necessary to diagnose and correct vitamin D deficiency in malignant neoplasms?

Analytical review

Natalya Yu. Shagina^{1,2}, Olga A. Obukhova², Dimitar T. Marinov², Maria S. Trifonova², Ponomarev V.E.¹

¹ The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Although the critical role of vitamin D in mineral homeostasis regulation is widely recognized, the global prevalence of vitamin D deficiency is exceedingly high. The substantial number of population-based studies that examine the correlation between the concentration of circulating vitamin D levels and the risk of developing cancer may be attributed to the growing interest of researchers in this vitamin as a suppressor of proliferating epithelial cells. However, the data collected are contradictory.

AIM: To ascertain the necessity of diagnosing and rectifying vitamin D deficiency in cancer patients.

MATERIALS AND METHODS: The keywords “vitamin D,” “vitamin D deficiency,” “cancer,” and “survival” were employed to identify publications in the e-Library, PubMed, and ScienceDirect databases from January 2014 to January 2024. Based on the data obtained, an analytical review of the literature was conducted.

RESULTS: The global prevalence of vitamin D deficiency, including among cancer patients, is exceedingly high and does not vary by sex, age, or ethnicity. Decreased serum vitamin D levels are linked to an elevated incidence of colorectal cancer, breast cancer, melanoma, prostate, and pancreatic cancer. Addressing vitamin D deficiency helped mitigate the risk of developing breast cancer. Data on the effect of vitamin D deficiency and its correction on patient survival are inconsistent.

CONCLUSION: Currently, there is no consensus regarding the impact of vitamin D supplementation on the incidence of diverse malignancies, as well as tumor-specific and overall survival. Additional research is required to address the necessity of diagnosing and correcting vitamin D deficiency.

Keywords: vitamin D; vitamin D deficiency; cancer; survival.

To cite this article:

Shagina NYu, Obukhova OA, Marinov DT, Trifonova MS, Ponomarev VE. Is it necessary to diagnose and correct vitamin D deficiency in malignant neoplasms? Analytical review. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(4):275–285. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr631573>

ВВЕДЕНИЕ

Витамин Д — стероидный гормон, который синтезируется в коже под действием ультрафиолетовых лучей солнца или поступает с пищей. Это один из главных регуляторов обмена кальция и фосфора; активная форма витамина, 1,25-дигидроксивитамин Д [1,25(OH)₂D], играет ключевую роль в процессах минерализации костей и роста скелета. Последние годы активно обсуждается связь уровня витамина Д в организме человека с развитием сердечно-сосудистых, иммунных, инфекционных и онкологических заболеваний.

Дефицит витамина Д вызывает нарушения кальций-фосфорного и костного обмена. Нарушение ассимиляции в кишечнике поступающего с пищей кальция приводит к увеличению концентрации паратиреоидного гормона и развитию вторичного гиперпаратиреоза. В этой ситуации поддержание нормальной сывороточной концентрации кальция осуществляется посредством мобилизации его из костей скелета. Паратиреоидный гормон повышает активность остеокластов, приводя к снижению минеральной плотности костей, остеопении и остеопорозу. В то же время на фоне гипертиреоза ускоряется экскреция фосфора с мочой, что, в совокупности с нарушением ассимиляции, дополнительно снижает его концентрацию в сыворотке крови. Дисбаланс кальций-фосфорного соотношения способствует нарушению минерализации скелета. Поскольку эпифизарные зоны роста у взрослых закрыты, запасов кальция в скелете достаточно для предотвращения деформаций костей вследствие дефекта минерализации, и развитие остеомалации длительное время может не диагностироваться. Ранними проявлениями остеомалации могут быть боль и неприятные ощущения в мышцах и костях.

Дефицит витамина Д может приводить к миопатии, которая проявляется нарушением функции ходьбы и равновесия, склонностью к падениям, что значительно увеличивает риск переломов. Патогномоничных физикальных изменений при дефиците витамина Д нет. Могут наблюдаться деформации скелета, характерные для перенесённого рахита в детстве («башенный» череп, дугообразно изогнутые длинные кости нижних конечностей, рёберные «чётки», деформация грудной клетки и др.) [1].

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА Д В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ

Несмотря на важность витамина Д для нормальной жизнедеятельности, по оценкам экспертов, дефицит этого гормона распространён во всём мире. К факторам риска развития дефицита витамина Д относят:

- ограниченное пребывание на солнце, использование солнцезащитных средств, тёмную кожу;
- недостаточное потребление продуктов, содержащих витамин Д;

- мальабсорбцию;
- генетические заболевания ферментов, метаболизирующих витамин Д;
- заболевания печени, почек;
- старение;
- ожирение;
- лекарства, которые могут влиять на всасывание или метаболизм витамина Д [2].

В настоящее время выделены группы лиц с высоким риском развития тяжёлого дефицита витамина Д, которым показан биохимический скрининг (табл. 1).

J. Hilger и соавт. в большом систематическом обзоре показали, что 88% населения мира имеют сывороточную концентрацию витамина Д — 25(OH)D — менее 75 нмоль/л, 37% — менее 50 нмоль/л и 7% — менее 25 нмоль/л [3]. В обзоре 2013 года, включавшем исследования последних 10 лет, сообщалось о высокой распространённости низкого уровня витамина Д во всех возрастных группах, особенно у девочек и женщин с Ближнего Востока [4]. Всё чаще появляются данные о том, что низкие концентрации витамина Д широко распространены и в странах южных широт, несмотря на обилие солнечного света [5].

В США распространённость тяжёлого дефицита 25(OH)D — менее 30 нмоль/л (или 12 нг/мл) — составляет 5,9% [6], в Канаде — 7,4% [7]. Частота сывороточной концентрации витамина Д менее 50 нмоль/л (или 20 нг/мл) отмечена у 24% населения США, а в Канаде — у 37%. Этот показатель в различных регионах может варьировать в зависимости от возраста (более низкие уровни наблюдаются в детском и пожилом возрасте), а также этнической принадлежности [8]. Например, у европеоидов отмечается более низкий уровень дефицита витамина Д по сравнению с другими расами.

Распространённость гиповитаминоза отмечается и во всём мире. Так, концентрация 25(OH)D менее 30 нмоль/л (или 12 нг/мл) характерна для более чем 20% населения Индии, Туниса, Пакистана и Афганистана. Например, в Индии у 490 миллионов человек имеется дефицит витамина Д. Среди европейцев снижение его концентрации в крови тоже велико. По данным K.D. Cashman и соавт., около 40% населения Европы имеют дефицит витамина Д, а 13% людей испытывают его острую нехватку [9]. Общая суммарная оценка, не зависящая от возрастной группы, этнического состава и широты популяций, показала, что 13% из 55 844 обследованных европейцев имели среднюю годовую концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови менее 30 нмоль/л, при этом 17,7% и 8,3% — в пробах, взятых в течение длительных периодов: зимнего (октябрь–март) и летнего (апрель–ноябрь) соответственно. Согласно альтернативному определению дефицита витамина Д (менее 50 нмоль/л), его распространённость составила 40,4%. В темнокожих этнических подгруппах распространённость концентрации сывороточного 25(OH)D менее 30 нмоль/л была значительно выше (от 3 до 71 раза), чем в белой популяции.

Таблица 1. Группы лиц с высоким риском тяжёлого дефицита витамина Д, которым показан биохимический скрининг [1]**Table 1.** Groups of individuals at high risk of severe vitamin D deficiency for whom biochemical screening is indicated [1]

Категория	Факторы риска
Заболевания костей	Рахит; Остеомаляция; Остеопороз
Заболевания околощитовидных желез	Гиперпаратиреоз
Пожилые лица (>60 лет)	Падение в анамнезе; Низкоэнергетический перелом в анамнезе
Ожирение	Индекс массы тела 30 кг/м ² и более
Беременные и кормящие женщины	Имеющие факторы риска или не желающие принимать профилактически препараты витамина Д
Тёмный оттенок кожи	Африканское, азиатское или латиноамериканское происхождение
Хроническая болезнь почек	Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин
Печёночная недостаточность	Стадии II–IV
Синдром мальабсорбции	Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит); Целиакия; Муковисцидоз; Пациенты после бариатрических операций; Радиационный энтерит
Гранулематозные заболевания	Саркоидоз; Туберкулёз; Гистоплазмоз; Бериллиоз; Кокцидиомикоз
Лимфопролиферативные заболевания	Лимфомы
Приём лекарственных препаратов	Глюкокортикоиды; Антиретровирусные препараты; Противогрибковые препараты; Противоэпилептические препараты; Холестирамин [®] ; Орлистат

У беременных женщин проблема дефицита витамина Д стоит особенно остро. J.M. Lee и соавт. измеряли плазменный 25-гидроксивитамин Д у 40 здоровых, преимущественно чернокожих, пар мать–дети. Несмотря на то, что большинство матерей ежедневно получали пренатальные поливитамины, дефицит витамина Д (менее 30 нмоль/л) был обнаружен у 50% матерей и 65% их детей, при этом наблюдалась положительная корреляция между концентрациями 25-гидроксивитамина Д в плазме матери и ребёнка. Это опасно, поскольку дефицит витамина Д у матери может увеличить риск развития рахита у детей [10].

В исследовании J. Wei и соавт., опубликованном в 2019 году, оценивалась распространённость дефицита витамина Д среди пожилых пациентов Китая и США. 78 (3,4%) пациентов исследования National

Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) из США и 668 (30,6%) пациентов из Китая (исследование Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey, CLHLS) были отнесены к категории тяжёлого дефицита витамина Д (менее 30 нмоль/л). У 398 участников NHANES (17,4%) и 1572 участников CLHLS (70,7%) уровень 25(OH)D в сыворотке крови был менее 50 нмоль/л, что свидетельствует о дефиците или гиповитаминозе [11].

Среди молодых людей картина схожая. Так, Y. Luo и соавт. исследовали уровень витамина Д среди 1667 первокурсников из 26 провинций Китая. Средняя концентрация 25(OH)D в сыворотке крови составила 18,1±6,3 нг/мл, а доля дефицита и недостаточности витамина Д составила 67,5% и 27,8% соответственно [12]. В Великобритании последние данные Национального исследования рациона и питания за 2008/2009–2011/2012 годы свидетельствуют о повышенном риске дефицита витамина Д во всех возрастных группах обоих полов [13]. Круглый год 7,5% детей в возрасте 1,5–3 лет и 24,4% детей в возрасте 11–18 лет

[®] ЛС не зарегистрировано в РФ.

имели концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови ниже 25 нмоль/л. Среди взрослых у 16,9% мужчин и 24,1% женщин в возрасте 65 лет и старше сывороточная концентрация 25(OH)D в сыворотке крови была ниже 25 нмоль/л, причём распространённость этого показателя была выше в зимнее время.

В нашей стране проблема дефицита витамина Д также актуальна. Так, в исследовании Л.А. Суплотовой и соавт. отмечено, что в России дефицит витамина Д составляет 55,96%, а уровень дефицита и недостаточности регистрируется у 84,01% населения страны [14].

В соответствии с клиническими рекомендациями, оптимальной концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови считается 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л). Под недостаточностью понимают концентрацию от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), а дефицитом считают значения концентрации менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л). При профилактике и лечении рекомендуется придерживаться целевого уровня в диапазоне 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л). На сегодняшний день в России разработаны общепрактические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению дефицита витамина Д среди взрослого населения, в том числе у беременных и кормящих женщин, лиц старше 50 лет и лиц, страдающих различными заболеваниями, влияющими на метаболизм витамина Д [1]. К ним относятся, например, больные раком молочной железы из старшей возрастной группы, завершившие противоопухолевое лечение [15].

Коррекция дефицита витамина Д приносит существенные результаты. Показано, например, что ежедневное дополнительное употребление в пищу в течение пяти лет 2000 МЕ витамина Д в сочетании с омега-3 жирными кислотами или без них позволило снизить частоту аутоиммунных заболеваний на 22% [16]. Дополнительный приём витамина Д с целью коррекции его концентрации в сыворотке крови достоверно улучшает когнитивные способности и вербальные функции здоровых взрослых [17]. Кроме того, обнаружено, что нормализация концентрации витамина Д облегчает тяжесть течения COVID-19, что подразумевает потенциальную пользу от его назначения для первичной профилактики или в качестве дополнительного препарата при вирусных инфекциях [18]. У пожилых высокая концентрация витамина Д взаимосвязана с лучшими показателями экстраверсии, добросовестности и лучшей памяти, тогда как его снижение коррелирует с неврастенией и ухудшением когнитивных функций. Таким образом, повышение концентрации нутриента в сыворотке крови способствует лучшей социализации людей старшего возраста [19, 20].

ВИТАМИН Д И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Всё большее внимание уделяется изучению связи дефицита витамина Д с онкологическими заболеваниями,

и всё больше исследований говорят о пользе нормализации уровня витамина Д у онкологических пациентов. В частности, M.L. McCullough и соавт. показали, что, по сравнению с нижним диапазоном достаточности для здоровья костей (от 50 до 62,5 нмоль/л), имеют место следующие закономерности:

- дефицит 25(OH)D (менее 30 нмоль/л) был связан с повышением риска развития колоректального рака на 31% (относительный риск — ОР — 1,31; 95% доверительный интервал — ДИ — 1,05–1,62);
- концентрация 25(OH)D выше достаточной (75–87,5 нмоль/л и 87,5–100 нмоль/л) была связана со снижением риска на 19% (ОР=0,81, 95% ДИ 0,67–0,99) и 27% (ОР=0,73, 95% ДИ 0,59–0,91) соответственно [21].

Приём витамина Д рассматривается в качестве стратегии профилактики онкологических заболеваний, поскольку результаты нескольких обсервационных исследований обнаружили связь между дефицитом витамина Д и риском развития нескольких видов рака [22]. Уже в 1980 году было сделано предположение, что кальцитриол может подавлять рост злокачественных клеток меланомы [23]. Экологические исследования выявили снижение опухоли-ассоциированной смертности в районах с более высокой солнечной экспозицией [24]. Однако, несмотря на то, что витамин Д и его противоопухолевое действие изучались на протяжении десятилетий, результаты были получены неоднозначные, и противоопухолевый эффект витамина Д не до конца ясен и сегодня [25].

В 2014 году два метаанализа показали отсутствие значительного снижения онкологической заболеваемости при приёме витамина Д, однако при этом было обнаружено значительное снижение смертности от злокачественных новообразований [26, 27]. Наиболее хорошо исследованное свойство витамина Д, имеющее противоопухолевый эффект, — это подавление роста пролиферирующих эпителиальных клеток, отмеченное в опухолевых клетках кожи, ободочной кишки, молочной железы и простаты. Лежащие в основе этого свойства механизмы варьируют от остановки клеточного цикла и предотвращения пролиферации клеток до индукции апоптоза и активации или подавления синтеза молекул клеточной адгезии и факторов роста, способствующих «хоумингу» клеток и образованию метастазов [28]. Лабораторные исследования и исследования на животных показывают, что витамин Д может препятствовать канцерогенезу и замедлять прогрессию опухоли, способствуя, например, дифференцировке клеток и замедляя метастазирование. Витамин Д также может оказывать противовоспалительное, иммуномодулирующее, проапоптотическое и антиангиогенное действие [29, 30].

В некоторых обсервационных исследованиях показана корреляция между низкой сывороточной концентрацией 25(OH)D и повышенным риском заболеваемости раком и смерти от него. Так, L. Yin и соавт. в метаанализе

16 проспективных когортных исследований показали, что повышение концентрации 25(OH)D на 50 нмоль/л (20 нг/мл) ассоциировалось у женщин со снижением общей заболеваемости раком на 11%, а опухоль-ассоциированной смертности — на 24% [31]. У мужчин подобной взаимосвязи не наблюдалось. Метаанализ проспективных исследований, в которых оценивалась связь между концентрацией витамина Д в сыворотке крови и заболеваемостью раком (8 исследований) или смертностью от него (16 исследований), показал, что риск развития злокачественной опухоли снижается на 7%, а смертности — на 2% при каждом увеличении концентрации 25(OH)D в сыворотке крови на 20 нмоль/л (8 нг/мл) [32]. Важно отметить, что не все обсервационные исследования выявили положительный эффект от повышения концентрации витамина Д, да и сами исследования значительно различались по группам участников, исходным сопутствующим заболеваниям и методам измерения уровня витамина Д.

Данные клинических исследований в некоторой степени подтверждают результаты наблюдений. Например, три метаанализа показали, что приём витамина Д не влияет на заболеваемость раком, но значительно снижает общую смертность — на 12–13% [26, 27, 33].

Схожие результаты получены в клиническом исследовании Women's Health Initiative, в котором приняли участие 36 282 женщины в постменопаузе, получавшие ежедневно 400 МЕ витамина Д плюс 1000 мг кальция или плацебо в течение 7 лет [34]. Приём витамина Д и кальция не снизил заболеваемость раком молочной железы, а уровень 25(OH)D в начале исследования не выявил связи с риском развития этой патологии [35]. Однако в ходе последующего наблюдения, проводившегося в течение 4,9 года после окончания исследования, у женщин, принимавших витамин Д и кальций (многие из которых продолжали их принимать), на 18% снизился риск развития рака молочной железы *in situ* [36].

M.L. McCullough и соавт. опубликовали результаты крупного исследования методом «случай — контроль», в котором у 5706 человек с колоректальным раком определяли концентрацию 25(OH)D в течение 5,5 года с момента забора крови до постановки онкологического диагноза. Кроме того, в исследование было включено 7107 участников в качестве контрольной группы с широким диапазоном циркулирующих концентраций 25(OH)D [21]. Результаты показали связь между концентрацией витамина Д ниже 30 нмоль/л (12 нг/мл) и повышением риска развития колоректального рака на 31%. Концентрации от 75 нмоль/л до менее 87,5 нмоль/л (30–35 нг/мл) и от 87,5 нмоль/л до 100 нмоль/л (35–40 нг/мл) были связаны со снижением риска на 19% и 27% соответственно. У женщин эта связь была выражена значительно сильнее.

Тем не менее при поиске связи между концентрацией сывороточного 25(OH)D и риском развития рака лёгких или злокачественного новообразования поджелудочной

железы в исследованиях с похожим дизайном корреляции не обнаружилось. При этом исследователи проанализировали данные с учётом пола, возраста, расовой и этнической принадлежности и статуса курения [37, 38]. Однако в другом исследовании, в котором 200 курящих мужчин из Финляндии, имевших рак поджелудочной железы, сравнивались с 400 больными контрольной группы, связь была найдена. Было обнаружено, что участники из самого высокого квинтиля концентрации 25(OH)D (более 65,5 нмоль/л или 26,2 нг/мл) имели риск развития рака поджелудочной железы в течение 16,7 года в три раза чаще, чем участники из самого низкого квинтиля (менее 32 нмоль/л или 12,8 нг/мл) [39]. С другой стороны, в большой работе, объединившей данные 10 исследований злокачественных опухолей у 12 205 мужчин и женщин, было показано, что, хотя концентрация 25(OH)D 75–100 нмоль/л (30–40 нг/мл) не снижает риск развития рака поджелудочной железы, существует повышенный риск при концентрации 25(OH)D 100 нмоль/л (40 нг/мл) и выше [40]. Таким образом, на сегодняшний день невозможно однозначно утверждать, как сывороточная концентрация витамина Д влияет на риск развития рака молочной железы, лёгкого и поджелудочной железы.

Нет единого мнения и в отношении влияния дефицита витамина Д на риск развития рака простаты. Исследования, проведённые на сегодняшний день, дают неоднозначные результаты. В частности, существует предположение, что высокий сывороточный уровень 25(OH)D может повышать риск развития рака простаты. Например, метаанализ 21 исследования, включавших 11 941 мужчину с раком простаты и 13 870 мужчин контрольной группы, показал, что риск развития этой злокачественной опухоли на 17% выше при более высокой концентрации 25(OH)D [41]. Концентрация 25(OH)D варьировала в различных исследованиях, но обычно составляла не менее 75 нмоль/л (30 нг/мл). В другой работе в когорте из 4733 мужчин, из которых у 1731 был обнаружен рак простаты, риск развития заболевания был значительно ниже при концентрации 25(OH)D 45–70 нмоль/л (18–28 нг/мл), чем при более низких или более высоких показателях [42]. Эта U-образная ассоциация была сильнее выражена у мужчин с наиболее агрессивными формами рака простаты. В то же время анализ «случай — контроль», включавший 1695 случаев рака простаты и 1682 пациентов контрольной группы, не выявил ассоциации между концентрацией 25(OH)D и риском развития рака простаты [43]. Однако более высокие концентрации витамина Д в сыворотке крови (при результирующей точке 75 нмоль/л или 30 нг/мл) были связаны с незначительным повышением риска медленно растущего рака простаты и более существенным снижением риска агрессивного заболевания.

Несколько исследований и метаанализов, опубликованных после 2014 года, не выявили связи между концентрацией 25(OH)D и риском развития рака предстательной

железы [44]. Например, анализ 19 проспективных исследований, обобщивший данные о додиагностических концентрациях витамина Д (среди 13 462 мужчин, у которых развился рак простаты, и 20 261 участника контрольной группы), показал, что дефицит или недостаточность витамина Д не увеличивали риск развития рака простаты, а более высокие концентрации 25(OH)D не были связаны с более низким риском его развития [45]. Не было найдено доказательств корреляции между сывороточной концентрацией 25(OH)D и риском смерти от рака простаты или любой другой причины [46]. Однако метаанализ семи когортных исследований, охвативший 7808 мужчин с раком простаты, показал, что более высокая концентрация 25(OH)D тесно связана с более низкой опухоль-ассоциированной летальностью и общей смертностью. Анализ дозовой зависимости показал, что каждое увеличение концентрации 25(OH)D на 20 нмоль/л (8 нг/мл) связано с 9-процентным снижением риска как общей смертности, так и смертности от рака простаты [47].

При раке предстательной железы вопрос о том, увеличивает ли приём витамина Д выживаемость, остаётся неясным. Метаанализ трёх рандомизированных контролируемых исследований с участием 1273 мужчин не выявил существенных различий в показателях общей смертности между теми, кто принимал добавки витамина Д (от 10 мкг или 400 МЕ/день в течение 28 дней до 45 мкг или 1800 МЕ в трёх дозах с интервалом в 2 недели), и теми, кто получал плацебо [48].

Таким образом, однозначно высказаться о влиянии низких или высоких сывороточных концентраций витамина Д на риск развития рака предстательной железы на сегодняшний день не представляется возможным. Остаётся открытым вопрос и о необходимости коррекции гиповитаминоза при этой патологии. Опираясь на клинические рекомендации ESPEN (Европейская организация клинического питания и метаболизма), онкологическим больным показано обеспечение витаминами в количествах, приблизительно равных рекомендуемой суточной норме, использование высоких доз микронутриентов при отсутствии специфического дефицита не рекомендовано [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема дефицита и недостаточности витамина Д остаётся актуальной по сей день, так как многочисленные современные исследования подтверждают повсеместное распространение и высокий уровень дефицита этого витамина во всех возрастных группах, независимо от пола и этнической принадлежности.

Однако, несмотря на растущую необходимость коррекции уровня витамина Д у пациентов с различными заболеваниями, единые рекомендации по скринингу дефицита витамина Д на сегодняшний день не разработаны. По данным целевой группы по профилактическим

услугам США (USPSTF), нет достаточных доказательств пользы или вреда рутинного скрининга уровня витамина Д у бессимптомных взрослых. Согласно российским клиническим рекомендациям, имеет смысл проводить биохимический скрининг в группах риска (см. табл. 1) [1]. С другой стороны, дефицит витамина Д отрицательно влияет на здоровье и вызывает целый ряд проблем, борьба с которыми требует материальных и эмоциональных затрат. В этой связи такая диагностика необходима и востребована. В частности, она показана пожилым онкологическим больным, получающим или завершившим противоопухолевое лечение и имеющим рядотягчающих обстоятельств, наличие которых способно вызвать тяжёлый гиповитаминоз (см. табл. 1). Подобная лабораторная диагностика может дать заметный положительный результат, поскольку позитивно влияет на продолжительность жизни, уменьшая смертность от неонкологических причин.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

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 исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.Ю. Шагина — планирование, разработка концепции исследования, сбор фактического материала, анализ литературных данных, написание текста рукописи; О.А. Обухова — анализ литературных данных, написание текста рукописи; М.С. Трифонова — техническая организация исследования, редактирование текста рукописи; Д.Т. Маринов — редактирование текста рукописи.

ADDITIONAL INFO

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' contributions. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, conduct of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication). The largest contribution is distributed as follows: N.Yu. Shagina — planning, development of the research concept, collection of factual material, analysis of literary data, writing the text of the manuscript; O.A. Obukhova — analysis of literary data, writing the manuscript; M.S. Trifonova — technical organization of the study, editing the manuscript text; D.T. Marinov — editing the manuscript text.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D // Остеопороз и остеопатии. 2021. Т. 24, № 4. С. 4–26. doi: 10.14341/osteo12937
2. Van Schoor N., Lips P. Global overview of vitamin D status // *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017. Vol. 46, N 4. P. 845–870. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.002
3. Hilger J., Friedel A., Herr R., et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide // *Br J Nutr.* 2014. Vol. 111, N 1. P. 23–45. doi: 10.1017/S0007114513001840
4. Palacios C., Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? // *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014. Vol. 144 Pt A. P. 138–145. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003
5. Mendes M.M., Hart K.H., Botelho P.B., et al. Vitamin D status in the tropics: is sunlight exposure the main determinant? // *Nutr Bull.* 2018. Vol. 43. P. 428–434. doi: 10.1111/nbu.12349
6. Schleicher R.L., Sternberg M.R., Looker A.C., et al. National estimates of serum total 25-Hydroxyvitamin D and metabolite concentrations measured by liquid chromatography–Tandem mass spectrometry in the US population during 2007–2010 // *J Nutr.* 2016. Vol. 146, N 5. P. 1051–1061. doi: 10.3945/jn.115.227728
7. Sarafin K., Durazo-Arvizu R., Tian L., et al. Standardizing 25-hydroxyvitamin D values from the Canadian Health Measures Survey // *Am J Clin Nutr.* 2015. Vol. 102, N 5. P. 1044–1050. doi: 10.3945/ajcn.114.103689
8. Cashman K.D. Vitamin D deficiency: defining, prevalence, causes, and strategies of addressing // *Calcif Tissue Int.* 2019. Vol. 106, N 1. P. 14–29. doi: 10.1007/s00223-019-00559-4
9. Cashman K.D., Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? // *Am J Clin Nutr.* 2016. Vol. 103, N 4. P. 1033–1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120873
10. Lee J.M., Smith J.R., Philipp B.L., et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants // *Clin Pediatr (Phila).* 2007. Vol. 46, N 1. P. 42–44. doi: 10.1177/0009922806289311
11. Wei J., Zhu A., Ji J.S. A comparison study of vitamin D deficiency among older adults in China and the United States // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 19713. doi: 10.1038/s41598-019-56297-y
12. Luo Y., Qu C., Zhang R., et al. Diet, physical activity, and UV protection comprehensively influenced vitamin D status in college students: a cross-section study from China // *J Health Popul Nutr.* 2023. Vol. 42, N 1. P. 73. doi: 10.1186/s41043-023-00421-2
13. Beverley B., Lennox A., Prentice A., et al. National diet and nutrition survey results from years 1, 2, 3 and 4 (combined) of the rolling programme (2008/2009–2011/2012). London : Public Health England, Food Standards Agency, 2014.
14. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // *Проблемы эндокринологии.* 2021. Т. 66, № 2. С. 84–92. doi: 10.14341/probl12736
15. Обухова О.А., Шагина Н.Ю., Курмуков И.А., Маринов Д.Т. Факторы риска развития постмастэктомического лимфатического отека у больных раком молочной железы. Пилотное исследование // *Онкогинекология.* 2023. № 3(47). С. 50–60. EDN: OFXVYA doi: 10.52313/22278710_2023_3_50
16. Hahn J., Cook N.R., Alexander E.K., et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial // *BMJ.* 2022. Vol. 376. P. e066452. doi: 10.1136/bmj-2021-066452
17. Pettersen J.A. Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition? A randomized trial in healthy adults // *Exp Gerontol.* 2017. Vol. 90. P. 90–97. doi: 10.1016/j.exger.2017.01.019
18. Charoenngam N., Shirvani A., Holick M.F. Vitamin D and its potential benefit for the COVID-19 pandemic // *Endocr Pract.* 2021. Vol. 27, N 5. P. 484–493. doi: 10.1016/j.eprac.2021.03.006
19. Stephan Y., Sutin A.R., Luchetti M., Aschwanden D., Terracciano A. The mediating role of Vitamin D in the association between personality and memory: Evidence from two samples // *Biol Psychol.* 2023. Vol. 178. P. 108525. doi: 10.1016/j.biopsycho.2023.108525
20. Harse J.D., Marriott R.J., Zhu K., Murray K., Bucks R.S. Vitamin D status and cognitive performance in community-dwelling adults: A dose-response meta-analysis of observational studies // *Front Neuroendocrinol.* 2023. Vol. 70. P. 101080. doi: 10.1016/j.yfrne.2023.101080
21. McCullough M.L., Zoltick E.S., Weinstein S.J., et al. Circulating vitamin D and colorectal cancer risk: an international pooling project of 17 cohorts // *J Natl Cancer Inst.* 2019. Vol. 111, N 2. P. 158–169. doi: 10.1093/jnci/djy087
22. McDonnell S.L., Baggerly C., French C.B., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ≥ 40 ng/ml are associated with $>65\%$ lower cancer risk: pooled analysis of randomized trial and prospective cohort study // *PLOS ONE.* 2016. Vol. 11, N 4. P. e0152441. doi: 10.1371/journal.pone.0152441
23. Colston K., Colston M.J., Feldman D. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture // *Endocrinology.* 1981. Vol. 108, N 3. P. 1083–1086. doi: 10.1210/endo-108-3-1083
24. Institute of Medicine; Ross C., Taylor C.L., et al, editors. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC : The National Academies Press, 2011. doi: 10.17226/13050
25. Garland C.F., Garland F.C. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? // *Int J Epidemiol.* 1980. Vol. 9, N 3. P. 227–231. doi: 10.1093/ije/9.3.227
26. Keum N., Giovannucci E. Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis // *Br J Cancer.* 2014. Vol. 111, N 5. P. 976–980. doi: 10.1038/bjc.2014.294
27. Bjelakovic G., Gluud L.L., Nikolova D., et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. N 6. P. CD007469. doi: 10.1002/14651858.CD007469.pub2
28. Moukayed M., Grant W. Molecular link between vitamin D and cancer prevention // *Nutrients.* 2013. Vol. 5, N 10. P. 3993–4021. doi: 10.3390/nu5103993
29. Institute of Medicine; Ross C., Taylor C.L., et al, editors. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC : The National Academies Press, 2011. doi: 10.17226/13050
30. Manson J.E., Bassuk S.S., Buring J.E. Vitamin D, calcium, and cancer: Approaching daylight? // *JAMA.* 2017. Vol. 317, N 12. P. 1217–1218. doi: 10.1001/jama.2017.2155

31. Yin L., Ordonez-Mena J.M., Chen T., et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D serum concentration and total cancer incidence and mortality: A systematic review and meta-analysis // *Preventive Medicine*. 2013. Vol. 57, N 6. P. 753–764. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.08.026
32. Han J., Guo X., Yu X., et al. 25-hydroxyvitamin D and total cancer incidence and mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 10. P. 2295. doi: 10.3390/nu11102295
33. Keum N., Lee D.H., Greenwood D.C., Manson J.E., Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Ann Oncol*. 2019. Vol. 30, N 5. P. 733–743. doi: 10.1093/annonc/mdz059
34. Wactawski-Wende J., Kotchen J.M., Anderson G.L., et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 354, N 7. P. 684–696. doi: 10.1056/NEJMoa055222
35. Chlebowski R.T., Johnson K.C., Kooperberg C., et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer // *J Natl Cancer Inst*. 2008. Vol. 100, N 22. P. 1581–1591. doi: 10.1093/jnci/djn360
36. Cauley J.A., Chlebowski R.T., Wactawski-Wende J., et al. Calcium plus vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended: The Women's Health Initiative // *J Womens Health*. 2013. Vol. 22, N 11. P. 915–929. doi: 10.1089/jwh.2013.4270
37. Muller D.C., Hodge A.M., Fanidi A., et al. No association between circulating concentrations of vitamin D and risk of lung cancer: An analysis in 20 prospective studies in the Lung Cancer Cohort Consortium (LC3) // *Ann Oncol*. 2018. Vol. 29, N 6. P. 1468–1475. doi: 10.1093/annonc/mdy104
38. Van Duijnhoven F.J.B., Jenab M., Hveem K., et al. Circulating concentrations of vitamin D in relation to pancreatic cancer risk in European populations // *Int J Cancer*. 2018. Vol. 142, N 6. P. 1189–1201. doi: 10.1002/ijc.31146
39. Stolzenberg-Solomon R.Z., Vieth R., Azad A., et al. A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers // *Cancer Res*. 2006. Vol. 66, N 20. P. 10213–10219. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1876
40. Helzlsouer K.J., VDP Steering Committee. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers // *Am J Epidemiol*. 2010. Vol. 172, N 1. P. 4–9. doi: 10.1093/aje/kwq119
41. Xu Y., Shao X., Yao Y., et al. Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: New findings from an updated meta-analysis // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014. Vol. 140, N 9. P. 1465–1477. doi: 10.1007/s00432-014-1706-3
42. Kristal A.R., Till C., Song X., et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: Results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014. Vol. 23, N 8. P. 1494–1504. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0115
43. Schenk J.M., Till C.A., Tangen C.M., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of prostate cancer: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014. Vol. 23, N 8. P. 1484–1493. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1340
44. Heath A.K., Hodge A.M., Ebeling P.R., et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of breast, prostate, and colorectal cancers: The Melbourne Collaborative Cohort Study // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019. Vol. 28, N 5. P. 900–908. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1155
45. Travis R.C., Perez-Cornago A., Appleby P.N., et al. A collaborative analysis of individual participant data from 19 prospective studies assesses circulating vitamin D and prostate cancer risk // *Cancer Res*. 2019. Vol. 79, N 1. P. 274–285. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2318
46. Nair-Shalliker V., Bang A., Egger S., et al. Post-treatment levels of plasma 25- and 1,25-dihydroxy vitamin D and mortality in men with aggressive prostate cancer // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 7736. doi: 10.1038/s41598-020-62182-w
47. Song Z.-Y., Yao Q., Zhuo Z., Ma Z., Chen G. Circulating vitamin D level and mortality in prostate cancer patients: a dose-response meta-analysis // *Endocrine Connections*. 2018. Vol. 7, N 12. P. R294–R303. doi: 10.1530/EC-18-0283
48. Shahvazi S., Soltani S., Ahmadi S.M., de Souza R.J., Salehi-Abargouei A. The effect of vitamin D supplementation on prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Horm Metab Res*. 2019. Vol. 51, N 1. P. 11–21. doi: 10.1055/a-0774-8809
49. Иванова А.С., Обухова О.А., Курмуков И.А., Вольф Л.Я. Обзор практических рекомендаций ESPEN-2021 для онкологических больных. Часть 1 // *Клиническое питание и метаболизм*. 2022. Т. 3, № 3. С. 140–152. doi: 10.17816/clinutr111900

REFERENCES

1. Dedov II, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(4):4–26. doi: 10.14341/osteo12937
2. Van Schoor N, Lips P. Global overview of vitamin D status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):845–870. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.002
3. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014;111(1):23–45. doi: 10.1017/S0007114513001840
4. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144 Pt A:138–145. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003
5. Mendes MM, Hart KH, Botelho PB, et al. Vitamin D status in the tropics: is sunlight exposure the main determinant? *Nutr Bull*. 2018;43:428–434. doi: 10.1111/nbu.12349
6. Schleicher RL, Sternberg MR, Looker AC, et al. National estimates of serum total 25-Hydroxyvitamin D and metabolite concentrations measured by liquid chromatography–Tandem mass spectrometry in the US population during 2007–2010. *J Nutr*. 2016;146(5):1051–1061. doi: 10.3945/jn.115.227728
7. Sarafin K, Durazo-Arvizu R, Tian L, et al. Standardizing 25-hydroxyvitamin D values from the Canadian Health Measures Survey. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(5):1044–1050. doi: 10.3945/ajcn.114.103689

8. Cashman KD. Vitamin D deficiency: defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. *Calcif Tissue Int.* 2019;106(1):14–29. doi: 10.1007/s00223-019-00559-4
9. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033–1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120873
10. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2007;46(1):42–44. doi: 10.1177/0009922806289311
11. Wei J, Zhu A, Ji JS. A comparison study of vitamin D deficiency among older adults in China and the United States. *Sci Rep.* 2019;9(1):19713. doi: 10.1038/s41598-019-56297-y
12. Luo Y, Qu C, Zhang R, et al. Diet, physical activity, and UV protection comprehensively influenced vitamin D status in college students: a cross-section study from China. *J Health Popul Nutr.* 2023;42(1):73. doi: 10.1186/s41043-023-00421-2
13. Beverley B, Lennox A, Prentice A, et al. National diet and nutrition survey results from years 1, 2, 3 and 4 (combined) of the rolling programme (2008/2009–2011/2012). London: Public Health England, Food Standards Agency; 2014 May.
14. Avdeeva VA, Suplotova LA, Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Troshina EA. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology.* 2021;66(2):84–92. doi: 10.14341/probl12736
15. Obukhova OA, Shagina NYu, Kurmukov IA, Marinov DT. Risk factors for the development of post-mastectomy lymphatic edema in patients with breast cancer. Pilot study. *Onkoginekologiya.* 2023;(3(47)):50–60. EDN: OFXVYA doi: 10.52313/22278710_2023_3_50
16. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ.* 2022;376:e066452. doi: 10.1136/bmj-2021-066452
17. Pettersen JA. Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition? A randomized trial in healthy adults. *Exp Gerontol.* 2017;90:90–97. doi: 10.1016/j.exger.2017.01.019
18. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and its potential benefit for the COVID-19 pandemic. *Endocr Pract.* 2021;27(5):484–493. doi: 10.1016/j.eprac.2021.03.006
19. Stephan Y, Sutin AR, Luchetti M, Aschwanden D, Terracciano A. The mediating role of Vitamin D in the association between personality and memory: Evidence from two samples. *Biol Psychol.* 2023;178:108525. doi: 10.1016/j.biopsycho.2023.108525
20. Harse JD, Marriott RJ, Zhu K, Murray K, Bucks RS. Vitamin D status and cognitive performance in community-dwelling adults: A dose-response meta-analysis of observational studies. *Front Neuroendocrinol.* 2023;70:101080. doi: 10.1016/j.yfrne.2023.101080
21. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating vitamin D and colorectal cancer risk: an international pooling project of 17 cohorts. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(2):158–169. doi: 10.1093/jnci/djy087
22. McDonnell SL, Baggerly C, French CB, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ≥ 40 g/ml are associated with $>65\%$ lower cancer risk: pooled analysis of randomized trial and prospective cohort study. *PLOS ONE.* 2016;11(4):e0152441. doi: 10.1371/journal.pone.0152441
23. Colston K, Colston MJ, Feldman D. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology.* 1981;108(3):1083–1086. doi: 10.1210/endo-108-3-1083
24. Institute of Medicine; Ross C, Taylor CL, et al, editors. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.* Washington, DC: The National Academies Press; 2011. doi: 10.17226/13050
25. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol.* 1980;9(3):227–231. doi: 10.1093/ije/9.3.227
26. Keum N, Giovannucci E. Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;111(5):976–980. doi: 10.1038/bjc.2014.294
27. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D upplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6):CD007469. doi: 10.1002/14651858.CD007469.pub2
28. Moukayed M, Grant W. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients.* 2013;5(10):3993–4021. doi: 10.3390/nu5103993
29. Institute of Medicine; Ross C, Taylor CL, et al, editors. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.* Washington, DC: The National Academies Press; 2011. doi: 10.17226/13050
30. Manson JE, Bassuk SS, Buring JE. Vitamin D, calcium, and cancer: Approaching daylight? *JAMA.* 2017;317(12):1217–1218. doi: 10.1001/jama.2017.2155
31. Yin L, Ordonez-Mena JM, Chen T, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D serum concentration and total cancer incidence and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Preventive Medicine.* 2013;57(6):753–764. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.08.026
32. Han J, Guo X, Yu X, et al. 25-hydroxyvitamin D and total cancer incidence and mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrients.* 2019;11(10):2295. doi: 10.3390/nu11102295
33. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2019;30(5):733–743. doi: 10.1093/annonc/mdz059
34. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(7):684–696. doi: 10.1056/NEJMoa055222
35. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(22):1581–1591. doi: 10.1093/jnci/djn360
36. Cauley JA, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended: The Women's Health Initiative. *J Womens Health.* 2013;22(11):915–929. doi: 10.1089/jwh.2013.4270
37. Muller DC, Hodge AM, Fanidi A, et al. No association between circulating concentrations of vitamin D and risk of lung cancer: An analysis in 20 prospective studies in the Lung Cancer Cohort Consortium (LC3). *Ann Oncol.* 2018;29(6):1468–1475. doi: 10.1093/annonc/mdy104
38. Van Duijnhoven FJB, Jenab M, Hveem K, et al. Circulating concentrations of vitamin D in relation to pancreatic cancer risk in European populations. *Int J Cancer.* 2018;142(6):1189–1201. doi: 10.1002/ijc.31146

39. Stolzenberg-Solomon RZ, Vieth R, Azad A, et al. A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer Res.* 2006;66(20):10213–10219. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1876
40. Helzlsouer KJ, VDDP Steering Committee. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* 2010;172(1):4–9. doi: 10.1093/aje/kwq119
41. Xu Y, Shao X, Yao Y, et al. Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: New findings from an updated meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(9):1465–1477. doi: 10.1007/s00432-014-1706-3
42. Kristal AR, Till C, Song X, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: Results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(8):1494–1504. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0115
43. Schenk JM, Till CA, Tangen CM, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of prostate cancer: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(8):1484–1493. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1340
44. Heath AK, Hodge AM, Ebeling PR, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of breast, prostate, and colorectal cancers: The Melbourne Collaborative Cohort

- Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(5):900–908. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1155
45. Travis RC, Perez-Cornago A, Appleby PN, et al. A collaborative analysis of individual participant data from 19 prospective studies assesses circulating vitamin D and prostate cancer risk. *Cancer Res.* 2019;79(1):274–285. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2318
46. Nair-Shalliker V, Bang A, Egger S, et al. Post-treatment levels of plasma 25- and 1,25-dihydroxy vitamin D and mortality in men with aggressive prostate cancer. *Scientific Reports.* 2020;10(1):7736. doi: 10.1038/s41598-020-62182-w
47. Song Z-Y, Yao Q, Zhuo Z, Ma Z, Chen G. Circulating vitamin D level and mortality in prostate cancer patients: a dose-response meta-analysis. *Endocrine Connections.* 2018;7(12):R294–R303. doi: 10.1530/EC-18-0283
48. Shahvazi S, Soltani S, Ahmadi SM, de Souza RJ, Salehi-Abargouei A. The effect of vitamin D supplementation on prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Horm Metab Res.* 2019;51(1):11–21. doi: 10.1055/a-0774-8809
49. Ivanova AS, Obukhova OA, Kurmukov IA, Volf LY. Review of ESPEN-2021 Practice Guidelines for Cancer Patients: Part 1. *Clinical nutrition and metabolism.* 2022;3(3):140–152. doi: 10.17816/clinutr111900

ОБ АВТОРАХ

* **Шагина Наталья Юрьевна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23;
ORCID: 0000-0003-2902-077X;
eLibrary SPIN: 9541-9030;
e-mail: shagina_n_yu@staff.sechenov.ru

Обухова Ольга Аркадьевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-0197-7721;
eLibrary SPIN: 6876-7701;
e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Маринов Димитр Тодорович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-3094-362X;
eLibrary SPIN: 8498-2191;
e-mail: d.marinov@ronc.ru

Трифоновна Мария Сергеевна;
ORCID: 0009-0001-9919-2334;
e-mail: ratushnaya_mariy@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Natalya Yu. Shagina**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 23 Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russia;
ORCID: 0000-0003-2902-077X;
eLibrary SPIN: 9541-9030;
e-mail: shagina_n_yu@staff.sechenov.ru

Olga A. Obukhova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-0197-7721;
eLibrary SPIN: 6876-7701;
e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Dimitar T. Marinov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-3094-362X;
eLibrary SPIN: 8498-2191;
e-mail: d.marinov@ronc.ru

Maria S. Trifonova, MD;
ORCID: 0009-0001-9919-2334;
e-mail: ratushnaya_mariy@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author