

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-233-242>

Нутритивная недостаточность у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Распространенность и подходы к коррекции

О.А. Обухова¹, И.А. Курмуков¹, А.А. Семенова¹, А.В. Лебедева¹, А.С. Иванова², Н.Ю. Шагина³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; Россия, 123423 Москва, ул. Салая Адиля, 2;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Ольга Аркадьевна Обухова obukhova0404@yandex.ru

Введение. Оценка нутритивного статуса к моменту начала специфической терапии у пациентов, страдающих диффузной В-крупноклеточной лимфомой, позволяет планировать адекватное сопроводительное лечение с целью улучшения непосредственных и отдаленных результатов противоопухолевой терапии.

Цель исследования – оценить распространенность нутритивной недостаточности, изучить особенности энергетического и белкового состава рациона питания больных, страдающих диффузной В-крупноклеточной лимфомой, до начала противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 96 пациентов (61 мужчина) с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой различной локализации и распространенности. Всем пациентам до начала противоопухолевой терапии дополнительно проведены лабораторный скрининг (определение уровня общего белка, альбумина, С-реактивного белка (СРБ), общего холестерина, триглицеридов, суточной экскреции мочевины), антропометрические измерения (рост, масса тела (МТ), снижение МТ за 6 мес, индекс массы тела), анкетирование (с учетом поступления нутриентов в течение 3 предыдущих суток, расчетом поступления белка и энергии); рассчитан баланс азота. Для диагностики белково-энергетической недостаточности (БЭН) применены критерии GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition, Глобальный консенсус по проблемам неполноценного питания).

Результаты. У пациентов исследованной когорты поступление энергии составило $27,92 \pm 6,47$ ккал/кг МТ в сутки, белка – $0,91 \pm 0,18$ г/кг МТ в сутки, баланс азота был $-3,57 \pm 2,94$ г/сут. БЭН средней степени тяжести диагностирована у 37 (38,5 %) больных. Выявлены различия некоторых лабораторных показателей у пациентов с БЭН и без нарушений питания: концентрации СРБ ($20,38 \pm 14,69$ мг/л против $12,52 \pm 5,66$ мг/л; $p = 0,0004$), уровня глюкозы ($5,07 \pm 1,09$ ммоль/л против $4,57 \pm 0,62$ ммоль/л; $p = 0,005$), общего холестерина ($4,35 \pm 1,27$ ммоль/л против $5,36 \pm 1,45$ ммоль/л; $p = 0,0008$), триглицеридов ($1,22 \pm 0,51$ ммоль/л против $2,02 \pm 0,78$ ммоль/л; $p = 0,001$).

Заключение. БЭН средней степени тяжести обнаружена более чем у трети пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, начинающих противоопухолевое лечение. Ведущим симптомом при этом является непреднамеренное снижение МТ за последние полгода. Для БЭН в этой когорте пациентов характерны повышенный уровень СРБ, умеренная гипергликемия, более низкая концентрация общего холестерина и триглицеридов крови. При достаточной обеспеченности энергией, количество белка в рационе естественного питания пациентов с БЭН оказалось невысоким, а баланс азота – отрицательным, что в перспективе может привести к развитию саркопении и требует проведения нутритивной поддержки.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, белково-энергетическая недостаточность, нутритивная поддержка

Для цитирования: Обухова О.А., Курмуков И.А., Семенова А.А. и др. Нутритивная недостаточность у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Распространенность и подходы к коррекции. Онкогематология 2024;19(3):233–42.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-233-242>

Nutritional deficiency in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma Prevalence and approaches to correction

O.A. Obukhova¹, I.A. Kurmukov¹, A.A. Semenova¹, A.V. Lebedeva¹, A.S. Ivanova², N.Yu. Shagina³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, Ministry of Health of Russia; 2 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Olga Arkadievna Obuhova obukhova0404@yandex.ru

Background. Assessing nutritional status at the start of treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma allows us to plan adequate accompanying treatment for patients in whom early nutritional support can improve the results of antitumor treatment.

Aim. To assess the prevalence of nutritional deficiency, features of usual diet energy and protein composition in patients with diffuse large B-cell lymphoma who are starting antitumor treatment.

Materials and methods. The study included 96 adult patients ($m = 61$), average age 38.9 ± 16.8 years, with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma of various localization and prevalence. Additional laboratory screening (total protein, albumin, C-reactive protein (CRP), total cholesterol, triglycerides, daily urea excretion), anthropometric measurements (height, body weight (BW), weight loss over 6 months, body mass index), questionnaire (considering the intake of nutrients during the previous 3 days, calculating the intake of protein and energy, nitrogen balance) were performed in all patients before the first course of antitumor treatment. GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) criteria were used to diagnose protein-energy malnutrition (PEM).

Results. In studied patients, energy intake was 27.92 ± 6.47 kcal/kg BW per day, protein 0.91 ± 0.18 g/kg BW per day, and nitrogen balance was -3.57 ± 2.94 g/day. Moderate PEM was diagnosed in 37 (38.5 %) patients. Differences in some laboratory parameters were revealed in patients with PEM and without nutritional disorders: CRP level (20.38 ± 14.69 mg/L versus 12.52 ± 5.66 mg/L; $p = 0.0004$), glucose (5.07 ± 1.09 mmol/L versus 4.57 ± 0.62 mmol/L; $p = 0.005$), total cholesterol (4.35 ± 1.27 mmol/L versus 5.36 ± 1.45 mmol/L), triglycerides (1.22 ± 0.51 mmol/L versus 2.02 ± 0.78 mmol/L; $p = 0.001$).

Conclusion. Moderate PEM is detected in more than a third of patients with diffuse large B-cell lymphoma who begin antitumor treatment. The leading symptom in this case is unintentional weight loss over the past 6 months. An increased CRP level, moderate hyperglycemia, and lower concentrations of total cholesterol and blood triglycerides also characterize PEM in this cohort of patients. With sufficient energy supply, the amount of protein in the natural diet of patients with PEM turned out to be low, and the nitrogen balance was negative, which in the future can lead to the development of sarcopenia and requires nutritional support.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, malnutrition, nutritional support

For citation: Obukhova O.A., Kurmukov I.A., Semenova A.A. et al. Nutritional deficiency in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. Prevalence and approaches to correction. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):233–42. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-233-242>

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным вариантом неходжкинских лимфом и объединяет гетерогенную группу лимфатических опухолей с различными клиническими, морфологическими проявлениями и разным ответом на терапию. Заболеваемость ДВКЛ составляет 4–5 случаев на 100 тыс. населения в год, что примерно около 1/3 всех неходжкинских лимфом в западных странах и 40 % В-клеточных опухолей во всем мире [1].

Несмотря на очевидные успехи противоопухолевой терапии, токсичность лечения по-прежнему ограничивает его возможности. В связи с этим выявление дополнительных изменяемых факторов, обладающих

прямым влиянием на частоту и выраженность проявлений лекарственной токсичности и, соответственно, на результаты противоопухолевой терапии, у пациентов, страдающих ДВКЛ, представляется важной составляющей частью лечения.

Известно, что недостаточность питания рассматривается как один из важных неблагоприятных факторов прогноза противоопухолевого лечения, однако исследований, изучавших нутритивный статус пациентов онкогематологического профиля, немного и они в основном посвящены недостаточности питания, возникающей после проведения трансплантации костного мозга [2]. В этих работах показано влияние нутритивной поддержки на увеличение выживаемости, остроту реакции «трансплантат против хозяина», риск

развития мукозитов тяжелой степени и скорость восстановления нейтрофилов [3, 4].

Тем не менее нутритивная недостаточность у пациентов с различными лимфопролиферативными заболеваниями, получающих стандартные режимы иммунохимиотерапии, также выступает как независимый прогностический фактор [5–7]. Оценка питания таких больных в дебюте заболевания может выявить группу пациентов, нуждающихся в нутритивной поддержке [8]. К сожалению, уже во время проведения иммунохимиотерапии более чем у половины пациентов развивается белково-энергетическая недостаточность (БЭН), поэтому своевременная коррекция нутритивного статуса представляется крайне актуальной задачей, так как может улучшить результаты терапии и качество жизни больных [9–11].

Цель исследования – оценить распространенность нутритивной недостаточности у больных, страдающих ДВКЛ, перед началом специфической терапии, а также изучить особенности энергетического и белкового обеспечения на фоне привычного рациона питания.

Задачи исследования:

- оценить распространенность нутритивной недостаточности на основе критериев Глобального консенсуса по проблемам неполноценного питания (Global Leadership Initiative on Malnutrition, GLIM) в когорте больных, страдающих ДВКЛ, до начала противоопухолевой терапии;
- оценить нутритивный статус больных на основе антропометрических и лабораторных критериев;
- оценить показатели энергетического, белкового, липидного и углеводного обмена.

Материалы и методы

Дизайн исследования – проспективное наблюдательное/обсервационное когортное поперечное одноцентровое исследование.

Критерии включения. В исследование включены пациенты старше 18 лет с впервые диагностированной ДВКЛ различной локализации и распространенности до начала противоопухолевого лечения, со статусом по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) ≤ 2 , индексом Карновского ≥ 50 –60 %, которым были выполнены лабораторные исследования, оценка антропометрических данных и анкетирование в первые сутки госпитализации в специализированный стационар.

Условия проведения. Работа выполнена в отделении медицинской реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В анализ вошли пациенты с впервые диагностированной ДВКЛ, госпитализированные в отделение химиотерапии гемобластозов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2007 по 2017 г.

Методы исследования. Для анализа демографических и клинических данных была проведена оценка функционального статуса с использованием шкалы состояния и производительности ECOG на основании

способности больного заботиться о себе, его повседневной активности и физических возможностей [12].

Для диагностики БЭН использовали фенотипические (непроизвольное снижение массы тела (МТ), низкий индекс массы тела (ИМТ) или уменьшение мышечной массы) и этиологические (снижение потребления/ассимиляции пищи или наличие воспаления/тяжелого заболевания) критерии GLIM [13].

Непроизвольное снижение МТ определяли как ее уменьшение более чем на 5 % от исходной за последние полгода или более чем на 10 % за более длительный период. Низким ИМТ считали значение < 20 кг/м² для пациентов моложе 70 лет или < 22 кг/м² для лиц старше 70 лет. Объем мышечной массы, снижение потребления/ассимиляции пищи не фиксировали. Наличие хронического воспаления считали верифицированным как характерное для онкологического заболевания и обусловленное паранеопластическими процессами [14].

Наличие БЭН считали доказанным, если выявляли присутствие одного или более фенотипического критерия GLIM с учетом пороговых значений:

- средняя степень тяжести БЭН – снижение МТ на 5–10 % от исходной за последние 6 мес или на 10–20 % за более длительный срок; ИМТ < 20 кг/м² для лиц моложе 70 лет и < 22 кг/м² для пациентов старше 70 лет;
- тяжелая степень БЭН – снижение МТ более чем на 10 % от исходной за последние 6 мес или более чем на 20 % за более длительный срок; ИМТ $< 18,5$ кг/м² для лиц моложе 70 лет или < 20 кг/м² для пациентов старше 70 лет.

Антропометрические измерения проводили стандартными методами: МТ измеряли с точностью до 0,1 кг на калиброванных весах утром, натощак, в легкой одежде, после опорожнения мочевого пузыря; рост – с точностью до 0,5 см на калиброванном ростомере. Непреднамеренное снижение МТ за 6 мес, предшествовавших включению в исследование, рассчитывали в процентном отношении к исходной МТ [13].

Лабораторные показатели. Оценивали маркеры воспаления (С-реактивный белок (СРБ)), белковый (общий белок, альбумин) и липидный (общий холестерин, триглицериды) профили, а также суточную экскрецию мочевины. Для определения уровня общего белка и альбумина применяли метод колориметрии, концентрации мочевины суточной мочи – фотометрии, уровня СРБ – метод иммунотурбидиметрии, сывороточной концентрации общего холестерина, триглицеридов – ферментативный колориметрический метод на анализаторе Cobas 6000 (Roche diagnostics, Швейцария).

Расчетные показатели. Расчет суточных потерь азота проводили по формуле: потери азота (г/сут) = уровень мочевины суточной мочи (г) $\times 0,466 + 4$.

Среднее потери мочевины в суточной моче фиксировали в течение предшествующих 3 сут. Баланс азота оценивали как разницу между поступлением азота и его экскрецией (г/сут).

Количество азота рассчитывали по формуле: количество азота = количество белка (г)/6,25 [15].

Пациенты находились на естественном питании. Для оценки состава дневного рациона учитывали поступление нутриентов в течение 3 предыдущих суток, затем с помощью таблиц химического состава пищевых продуктов рассчитывали поступление белка и энергии [16].

Статистический анализ выполняли с использованием пакета стандартных программ статистического анализа Statistica v.12. Значения представляли как среднее \pm стандартное отклонение. Статистически значимым считали $p < 0,05$. Снижение МТ представлено в процентах. Анализ клинического значения полученных результатов проведен авторами настоящей публикации.

Результаты

В период с 2007 по 2017 г. в анализ вошли 112 пациентов с первичным диагнозом ДВКЛ, госпитализированных в отделение химиотерапии гемобластозов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для начала

противоопухолевой терапии. Из окончательного анализа были исключены 16 пациентов в связи с недостающими данными. В итоговый анализ включены 96 пациентов (61 (63,5 %) мужчина и 35 (36,5 %) женщин), средний возраст которых составил $38,9 \pm 16,8$ года (5 пациентов были старше 70 лет).

Оценку нутритивного статуса проводили в день поступления больных в стационар (табл. 1).

Среднее значение МТ составило $73,58 \pm 18,44$ кг, ИМТ был равен $24,68 \pm 4,74$ кг/м². Средние значения сыровоточной концентрации общего белка составили $68,19 \pm 6,71$ г/л, альбумина – $40,23 \pm 5,97$ г/л, СРБ – $15,55 \pm 10,78$ мг/л, общего холестерина – $4,97 \pm 1,47$ ммоль/л, триглицеридов – $1,71 \pm 0,79$ ммоль/л, баланса азота – $(-)3,57 \pm 2,94$ г/сут, глюкозы – $4,77 \pm 0,86$ ммоль/л. Среднее обеспечение энергией составило $27,92 \pm 6,47$ ккал/кг МТ в сутки, углеводами – $3,73 \pm 1,25$ г/кг МТ в сутки, жирами – $1,02 \pm 0,36$ г/кг МТ в сутки, белком – $0,91 \pm 0,18$ г/кг МТ в сутки (см. табл. 1).

Таблица 1. Демографические и клинические данные больных ($n = 96$)

Table 1. Demographic and clinical data of patients ($n = 96$)

Параметр Parameter	M \pm SD	Me	Min	Max
Возраст, лет Age, years	$38,9 \pm 16,8$	34	17	70
МТ, кг BW, kg	$73,58 \pm 18,44$	68	50	109
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	$24,68 \pm 4,74$	23,1	18,4	31,85
Общий белок, г/л Total protein, g/L	$68,19 \pm 6,71$	68,5	49,9	80,1
Альбумин, г/л Albumin, g/L	$40,23 \pm 5,97$	41,1	27,2	49
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	$15,55 \pm 10,78$	12,5	0,5	40,2
Баланс азота, г/сут Nitrogen balance, g/day	$-3,57 \pm 2,94$	-3,82	-8,4	3,88
Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л Serum glucose, mmol/L	$4,77 \pm 0,86$	4,5	3,69	7,44
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	$4,97 \pm 1,47$	5,16	1,52	7,93
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	$1,71 \pm 0,79$	1,51	0,63	3,91
Энергетическое обеспечение, ккал/кг МТ в сутки Energy intake, kcal/kg BW per day	$27,92 \pm 6,47$	28,69	16,94	42,71
Поступление углеводов, г/кг МТ в сутки Carbohydrate intake, g/kg BW per day	$3,73 \pm 1,25$	3,69	1,58	6,01
Поступление жиров, г/кг МТ в сутки Fat intake, g/kg BW per day	$1,02 \pm 0,36$	0,92	0,47	1,88
Поступление белка, г/кг МТ в сутки Protein intake, g/kg BW per day	$0,91 \pm 0,18$	0,98	0,62	1,21

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: $m \pm SD$ – среднее значение \pm стандартное отклонение; Me – медиана; min, max – минимальное и максимальное значения соответственно; МТ – масса тела.

Note. Here and in tables 2, 3: $m \pm SD$ – mean value \pm standard deviation; Me – median; min, max – minimum and maximum values, respectively; BW – body weight.

В исследованной когорте снижение МТ более чем на 5 % за полгода зафиксировано у 37 (38,5 %) больных, из них ИМТ <20 кг/м² был у 27 (28,5 %) пациентов. Таким образом, согласно критериям GLIM, 38,5 % пациентов имели БЭН средней степени тяжести (см. табл. 1). У этих больных средние значения сывороточной концентрации общего белка были равны 67,1 ± 7,33 г/л, альбумина – 40,88 ± 7,11 г/л, СРБ – 20,38 ± 14,69 мг/л, баланса азота – (–)4,23 ± 3,88 г/сут, глюкозы – 5,07 ± 1,09 ммоль/л, общего холестерина – 4,35 ± 1,27 ммоль/л, триглицеридов – 1,22 ± 0,51 ммоль/л (табл. 2).

У пациентов без признаков БЭН средние значения сывороточной концентрации общего белка составили 68,87 ± 6,27 г/л, альбумина – 39,82 ± 5,16 г/л, СРБ – 12,52 ± 5,66 мг/л, баланса азота – (–)3,16 ± 2,09 г/сут, глюкозы – 4,57 ± 0,62 ммоль/л, общего холестерина – 5,36 ± 1,45 ммоль/л, триглицеридов – 2,02 ± 0,78 ммоль/л. Уровень СРБ и глюкозы у пациентов с БЭН был статистически значимо выше, чем у больных с достаточным питанием (*p* <0,01), а концентрация общего холестерина и триглицеридов статистически значимо ниже (*p* <0,01) (см. табл. 2).

Таблица 2. Сравнение лабораторных показателей пациентов с нормальным питанием и белково-энергетической недостаточностью (БЭН)

Table 2. Comparison of laboratory parameters in patients with normal nutrition and protein-energy malnutrition (PEM)

Параметр Parameter	M ± SD	Me	Min	Max	<i>p</i>
Общий белок, г/л Total protein, g/L: при БЭН with PEM без БЭН without PEM	67,1 ± 7,33 68,87 ± 6,27	69,7 68,5	49,9 54,8	74,5 80,1	0,21
Альбумин, г/л: Albumin, g/L: при БЭН with PEM без БЭН without PEM	40,88 ± 7,11 39,82 ± 5,16	42,1 41,1	27,2 30,3	49,0 47,2	0,39
С-реактивный белок, мг/л: C-reactive protein, mg/L: при БЭН with PEM без БЭН without PEM	20,38 ± 14,69 12,52 ± 5,66	24 10,5	0,5 5,7	40,2 24,9	0,0004
Баланс азота, г/сут: Nitrogen balance, g/day: при БЭН with PEM без БЭН without PEM	–4,23 ± 3,88 –3,16 ± 2,09	–4,73 –2,78	–8,4 –7,27	3,88 0,2	0,08
Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л: Serum glucose, mmol/L: при БЭН with PEM без БЭН without PEM	5,07 ± 1,09 4,57 ± 0,62	4,67 4,5	3,99 3,69	7,44 5,6	0,005
Общий холестерин, ммоль/л: Total cholesterol, mmol/L: при БЭН with PEM без БЭН without PEM	4,35 ± 1,27 5,36 ± 1,45	4,44 5,54	1,52 1,52	5,8 7,93	0,0008
Триглицериды, ммоль/л: Triglycerides, mmol/L: при БЭН with PEM без БЭН without PEM	1,22 ± 0,51 2,02 ± 0,78	1,26 1,81	0,63 1,32	2,24 3,91	0,001

Таблица 3. Сравнение субстратного обеспечения пациентов с нормальным питанием и белково-энергетической недостаточностью (БЭН)
Table 3. Comparison of the substrate supply in patients with normal nutrition and protein-energy malnutrition (PEM)

Параметр Parameter	M ± SD	Me	Min	Max	p
Энергетическое обеспечение, ккал/кг МТ в сутки: Energy intake, kcal/kg BW per day:					
при БЭН with PEM	29,19 ± 7,42	28,69	18,11	42,71	0,13
без БЭН without PEM	27,12 ± 5,71	29,12	16,95	37,65	
Поступление углеводов, г/кг МТ в сутки: Carbohydrate intake, g/kg BW per day:					
при БЭН with PEM	4,08 ± 1,04	4,04	2,34	5,82	0,029
без БЭН without PEM	3,51 ± 1,33	3,68	1,58	6,01	
Поступление жиров, г/кг МТ в сутки: Fat intake, g/kg BW per day:					
при БЭН with PEM	1,01 ± 0,4	0,92	0,57	1,88	0,91
без БЭН without PEM	1,02 ± 0,33	1,05	0,47	1,55	
Поступление белка, г/кг МТ в сутки: Protein intake, g/kg BW per day:					
при БЭН with PEM	0,92 ± 0,18	0,99	0,63	1,17	0,46
без БЭН without PEM	0,89 ± 0,18	0,87	0,62	1,21	

Энергетическое обеспечение, поступление белка и жиров у пациентов с БЭН и без нее статистически значимо не различались, составляя у пациентов с БЭН $29,19 \pm 7,42$ ккал/кг МТ, $0,92 \pm 0,18$ г/кг МТ в сутки и $1,01 \pm 0,4$ г/кг МТ в сутки, а у пациентов без БЭН (с достаточным питанием) — $27,12 \pm 5,71$ ккал/кг МТ, $0,89 \pm 0,18$ г/кг МТ в сутки и $1,02 \pm 0,33$ г/кг МТ в сутки соответственно. При этом поступление углеводов было несколько выше у пациентов с БЭН — $4,08 \pm 1,04$ г/кг МТ в сутки против $3,51 \pm 1,33$ г/кг МТ в сутки у пациентов без БЭН (табл. 3).

Обсуждение

По данным литературы, факт корреляции нутритивного статуса пациента с результатами противоопухолевого лечения неоспорим. Тем не менее, в силу ряда причин, в реальной клинической практике, проблема адекватной нутритивной поддержки у онкологических больных по-прежнему не является приоритетной. Информированность и настороженность клиницистов в отношении возможных нарушений питания является одной из важных и актуальных задач.

Необходимость проведения дополнительных антропометрических, лабораторных и инструментальных методов диагностики остается лимитирующим фактором, сказывающимся на выявлении нутритивной недостаточности. Однако в реальной практике мы можем

ограничиться самыми простыми и быстрыми в реализации методами — сбором анамнестических данных и проведением антропометрических измерений. Более сложные и трудоемкие способы оценки нутритивного статуса (компьютерная томография, биоимпедансный анализ, углубленная лабораторная диагностика и др.) в большинстве случаев представляют академический интерес.

Исследования, посвященные комплексной оценке нутритивного статуса в различных когортах онкогематологических пациентов, немногочисленны, что обусловлено неоднородностью популяции. В процессе химиотерапии нутритивный статус пациентов значительно ухудшается, оказывая отрицательное влияние на результаты противоопухолевого лечения [10, 11, 17–19]. Показано, что распространенность нутритивной недостаточности среди пациентов с онкогематологическими заболеваниями может достигать 40 % [20]. Поэтому оценка статуса питания с помощью простых инструментов диагностики до начала лечения представляется актуальной, позволяя провести своевременную коррекцию.

В нашем исследовании мы представили анализ распространенности БЭН на основе критериев GLIM и изучения параметров нутритивного статуса до начала противоопухолевого лечения у 96 первичных пациентов, страдающих ДВКЛ.

Для оценки распространенности БЭН, согласно консенсусу GLIM, применяются 2 типа критериев: фенотипические и этиологические. В нашем исследовании снижение МТ более чем на 5 % от исходной за полгода была ведущим симптомом ($n = 38,5; 37 \%$), с которым коррелировал более высокий уровень СРБ ($20,38 \pm 14,69$ мг/л при БЭН против $12,52 \pm 5,66$ мг/л без признаков БЭН; $p < 0,01$). Следует отметить, что все пациенты с низким ИМТ (< 20 кг/м²) и снижением МТ более чем на 5 % от исходной имели БЭН, тяжесть которой соответствовала средней степени. Схожие данные были получены М. Yilmaz и соавт. [18].

Известно, что компенсаторные механизмы человеческого организма велики. Этим, возможно, объясняется отсутствие различий между концентрациями общего белка и альбумина у пациентов с БЭН и без нее (см. табл. 2) [17]. Баланс азота был отрицательным у всех больных, однако статистически значимых различий между больными с БЭН и пациентами с достаточным питанием не обнаружено. При этом поступление белка было низким и не превышало 1 г/кг МТ в сутки как у больных с нутритивной недостаточностью, так и у больных с достаточным питанием ($0,92 \pm 0,18$ г/кг МТ в сутки против $0,89 \pm 0,18$ г/кг МТ в сутки; $p > 0,05$). Такая ситуация возникает в результате специфического воздействия опухоли на организм, укладывается в рамки паранеопластического синдрома и чревата развитием саркопении [14].

Интересно, что средняя калорийность рациона в исследуемой популяции больных соответствовала клиническим рекомендациям Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN), а именно $27,92 \pm 6,47$ ккал/кг МТ в сутки, и не различалась у пациентов с недостаточным и достаточным питанием [21]. При этом доля углеводов в дневном рационе значительно превосходила объем жиров у всех больных и была выше у пациентов с недостаточным питанием ($4,08 \pm 1,04$ г/кг МТ в сутки против $3,51 \pm 1,33$ г/кг МТ в сутки; $p = 0,029$). Большая углеводная нагрузка и нарушение толерантности к глюкозе, обусловленное паранеопластическими процессами, привели к относительно более высокому сывороточному уровню глюкозы у больных с нутритивной недостаточностью ($5,07 \pm 1,09$ ммоль/л против $4,57 \pm 0,62$ ммоль/л; $p < 0,01$). Кроме того, при нутритивной недостаточности концентрация общего холестерина и триглицеридов была ниже, чем при достаточном питании, что, вероятно, обусловлено более высокой скоростью липолиза, характерной для кахексии (см. табл. 2) [22].

Таким образом, по результатам проведенной работы отмечено, что более чем треть пациентов, страдающих ДВКЛ, до начала противоопухолевой терапии имели признаки белковой недостаточности. Согласно рекомендациям ESPEN, на первом этапе коррекции таких метаболических расстройств рассматривается консультация диетолога, по результатам которой

пациент должен самостоятельно изменить свою диету. На практике подобная тактика позволяет достичь целевых значений по энергии и белку менее чем у половины больных [23]. Как правило, пациенты самостоятельно не могут поддерживать достаточное обеспечение белком как в силу сложившихся пищевых предпочтений, так и в результате нарушения хемосенсорного аппарата, обусловленного воздействием цитокинов.

Дисгевзия, возникающая на фоне химиотерапии, отрицательно влияет на состояние нутритивного статуса. Противоопухолевые препараты и/или метаболиты, выделяемые в слюну и/или жидкость десневых бороздок, могут приводить к нарушениям вкуса за счет прямого повреждения вкусовых рецепторов, а также нарушения пролиферации и восстановления клеток вкусовых сосочков в полости рта, что может лежать в основе изменений вкуса во время лечения [24]. Показано, что более 60 % больных лимфомой, получающих противоопухолевое лечение, страдают от этого [25]. В зависимости от схемы лечения может меняться восприятие любого вкуса [26, 27]. Наиболее стойкое неприятие у больных вызывают слова «мясо», «говядина», «курица» [28]. В то же время отсутствие возможности адекватно питаться приводит к развитию психологического дистресса, и назначение нутритивной поддержки воспринимается пациентами как спасательный круг для поддержания физического благополучия, что значительно снижает тревогу [29].

Адекватное поступление белка является основой для поддержания или увеличения объема мышечной массы. Питание же является мощным анаболическим стимулом [30]. Дополнительное назначение 36–37 г белка и 500–700 ккал в сутки улучшает результаты лечения в общей популяции онкологических больных [31, 32].

Важным компонентом лечебного питания в онкогематологии являются омега-3 жирные кислоты. Еще в 2013 г. Z. Svetković и соавт. обнаружили корреляцию изначального уровня сывороточной концентрации омега-3 жирных кислот с результатами противоопухолевого лечения больных неходжкинскими лимфомами. Авторы анализировали профиль жирных кислот в начале лечения, через 3 цикла терапии и после ее окончания. Обнаружилось, что концентрация омега-3 жирных кислот была намного выше у больных, получивших полный курс противоопухолевой терапии, и у больных в ремиссии по сравнению с больными, которым терапия была прекращена по причине тяжелой токсичности или смерти, а также с больными, у которых после окончания лечения было зафиксировано прогрессирование заболевания [33]. Кроме этого, показано, что обогащение рациона взрослых больных гемобластозами омега-3 жирными кислотами 2 г/сут в течение 3 мес приводит к снижению риска развития инфекционных осложнений и увеличивает общую выживаемость [34]. Возможно, это связано с быстрой инкорпорацией омега-3 жирных кислот в мембранные фосфолипиды сарколеммы и внутриклеточных

органелл, последующим ускорением синтеза мышечного белка, уменьшением экспрессии факторов его распада и улучшением кинетики митохондриального дыхания [35]. Описанные физиологические процессы приводят к стойкому замедлению снижения мышечной массы, уменьшают степень кардио- и гепатотоксичности [36–38].

В связи с этим дополнительное энтеральное питание должно обладать определенными свойствами, а именно иметь разнообразные вкусы, содержать высокое количество белка, омега-3 жирных кислот, будучи, по возможности, низкоуглеводным. Этим требованиям отвечает энтеральное питание «Суппортан напиток» (Фрезениус Каби, Германия), в 100 мл которого содержится 10 г белка, 11,6 г углеводов и 6,7 г жиров, из которых полиненасыщенные жирные кислоты составляют 2,3 г, омега-3 жирные кислоты – 0,74 г; калорийность напитка равна 1,5 ккал/мл. У смеси имеется 2 вкуса (капучино и тропические фрукты), она хорошо переносится, при употреблении порциями по 50–100 мл/ч не провоцирует развитие диспепсических явлений, а за счет относительно низкого содержания углеводов не вызывает отторжения.

Заключение

В нашей когорте больных, страдающих ДВКЛ, нутритивная недостаточность средней степени тяжести, согласно критериям GLIM, выявлена у 38,5 % пациентов. Ведущим симптомом было непреднамеренное снижение МТ за последние полгода, с которой ассоциирован более высокий уровень СРБ.

При достаточной обеспеченности энергией (в основном за счет углеводов) количество белка в естественном рационе питания было невысоким, баланс азота оказался отрицательным, что в перспективе чревато развитием саркопении. Косвенными признаками синдрома анорексии-кахексии у больных с выявленной нутритивной недостаточностью были умеренная гипергликемия и более низкая концентрация общего холестерина и триглицеридов крови.

По-видимому, больным В-крупноклеточной лимфомой в дебюте заболевания желательна консультация диетолога. При неэффективности самостоятельных попыток коррекции пищевого рациона в целях предотвращения развития саркопении необходимо дополнительное назначение энтерального питания в виде сиппинга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: NHL – diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). 2020. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>
- 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;3(3):140–52. DOI: 10.17816/clinutr111900
- Ivanova A.S., Obukhova O.A., Kurmukov I.A., Volf L.Ya. Review of ESPEN-2021 practice guidelines for cancer patients. Part 1. Klinicheskoe pitanie i metabolizm = Clinical Nutrition and Metabolism 2022;3(3):140–52. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr111900>
- 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(4):506–13. DOI: 10.1038/bmt.2016.310
- Волченков С.А., Филатова Л.В., Зюзгин И.С. и др. Влияние энтерального питания на восстановление пациентов с лимфомой Ходжкина во время проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови. Вопросы онкологии 2023;69(4):722–31. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-722-731
- Volchenkov S.A., Filatova L.V., Zyuzgin I.S. et al. The role of nutritional support on the recovery of patients with Hodgkin's lymphoma during high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2023;69(4):722–31. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-722-731
- Saglam B., Albayrak M., Yildiz A. et al. The prognostic impact of comorbidity, nutritional and performance status on patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Transfus Cell Ther 2020;42(Suppl 1):21. DOI: 10.1016/j.htct.2020.09.040
- Lee J.H., Oh S.Y., Lee H.S. et al. Pretreatment nutritional status and cardiovascular risk factors affect survival of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. Blood 2017;130(Suppl 1):2856. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.2856.2856
- He J., Yin H., Xia Y. et al. Prognostic nutritional index, a novel biomarker which predicts worse prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia Res 2021;110:106664. DOI: 10.1016/j.leukres.2021.106664
- Djurasinovic V.T., Jelicic J., Bila J. et al. Nutritional status of lymphoma patients – does it matter? Ann Oncol 2014; 25(Suppl. 4):iv535. DOI: 10.1093/annonc/mdl356.58
- Mancuso S., Mattana M., Santoro M. et al. Host-related factors and cancer: malnutrition and non-Hodgkin lymphoma. Hematol Oncol 2022;40(3):320–31. DOI: 10.1002/hon.3002
- Иванчей О.С. Нутритивный статус больных лимфомами и возможности его пищевой коррекции. Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2011. 23 с.
- Ivanchev O.S. Nutritional status of patients with lymphoma and the possibility of its nutritional correction. Dis. ... candidate of medical sciences. Novosibirsk, 2011. 23 p. (In Russ.).
- Обухова О.А., Кашия Ш.Р., Курмуков И.А. и др. Применение дополнительного орального питания при проведении противоопухолевой химиотерапии. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Вестник интенсивной терапии 2009;(3):47–52.
- Obukhova O.A., Kashiya Sh.R., Kurmukov I.A. et al. The use of additional oral nutrition during antitumor chemotherapy. Prospective randomized controlled trial. Vestnik intensivnoy terapii = Bulletin of Intensive Care 2009;(3):47–52. (In Russ.).
- Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649–55.
- Cederholm T., Jensen G.L., Correia M.I.T.D. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr 2019;38(1):1–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002

14. 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;3(1):50–61. DOI: 10.17816/clinutr104771
- Obukhova O.A., Kurmukov I.A., Ryk A.A. The influence of nutritional support on nutritional status, quality of life and survival in cancer patients receiving systemic drug antitumor treatment. *Klinicheskoe pitaniye i metabolizm = Clinical Nutrition and Metabolism* 2022;3(1):50–61. (In Russ.). DOI: 10.17816/clinutr104771
15. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство. Под ред.: С.С. Петрикова, М.Ш. Хубутия, Т.С. Поповой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 1168 с. DOI: 10.33029/9704-7277-4-PAR-2023-1-1168
- Parenteral and enteral nutrition: national guidelines. Eds.: S.S. Petrikov, M.Sh. Khubutia, T.S. Popova. 2nd edn., revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 1168 p. DOI: 10.33029/9704-7277-4-PAR-2023-1-1168
16. Диетология. Под ред. А.Ю. Барановского. 5-е изд. СПб.: Питер, 2017. 1104 с.
- Dietetics. Ed.: A.Yu. Baranovsky. 5th edn. Saint Petersburg: Peter, 2017. 1104 p.
17. Szeja N., Grosicki S. Nutritional status of patients with lymphoproliferative neoplasms before and after the first-line treatment. *Expert Rev Hematol* 2022;15(1):83–91. DOI: 10.1080/17474086.2022.2035717
18. Yilmaz M., Atilla F.D., Sahin F., Saydam G. The effect of malnutrition on mortality in hospitalized patients with hematologic malignancy. *Support Care Cancer* 2020;28(3):1441–8. DOI: 10.1007/s00520-019-04952-5
19. Park S., Han B., Cho J.W. et al. Effect of nutritional status on survival outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP. *Nutr Cancer* 2014;66(2):225–33. DOI: 10.1080/01635581.2014.867065.
20. Hébuterne X., Lemarié E., Michallet M. et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(2):196–204. DOI: 10.1177/0148607113502674
21. 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;3(4):193–206. DOI: 10.17816/clinutr119059
- Ivanova A.S., Obukhova O.A., Kurmukov I.A., Volf L.Ya. Review of ESPEN-2021 Practice guidelines for patients with cancer. Part 2: interventions relevant to specific patient categories. *Klinicheskoe pitaniye i metabolizm = Clinical Nutrition and Metabolism* 2022;3(4):193–206. (In Russ.). DOI: 10.17816/clinutr119059
22. Agustsson T., Rydén M., Hoffstedt J. et al. Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia. *Cancer Res* 2007;67(11):5531–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4585
23. Bourdel-Marchasson I., Blanc-Bisson C., Doussau A. et al. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: a two-year randomized controlled trial. *PLoS One* 2014;9(9):e108687. DOI: 10.1371/journal.pone.0108687
24. Epstein J.B., Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol* 2010;46(2):77–81. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.008
25. Ponticelli E., Clari M., Frigerio S. et al. Dysgeusia and health-related quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: a cross-sectional study. *Eur J Cancer Care* 2017;26(2):e12633. DOI: 10.1111/ecc.12633
26. Ferreira M.H., Bezinelli L.M., de Paula Eduardo F. et al. Association of oral toxicity and taste changes during hematopoietic stem cell transplantation: a preliminary study. *Support Care Cancer* 2020;28(3):1277–87. DOI: 10.1007/s00520-019-04922-x
27. Epstein J.B., de Andrade E., Silva S.M. et al. Taste disorders following cancer treatment: report of a case series. *Support Care Cancer* 2019;27(12):4587–95. DOI: 10.1007/s00520-019-04758-5
28. Hinkemann J.V., de Oliveira Possa L., de Oliveira C.A. et al. Food preferences and aversions of patients undergoing chemotherapy, radiotherapy and/or hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Nutrition ESPEN* 2021;44:331–6. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.05.023
29. Van Lieshout R., Lize N., Tick L.W. et al. Nutrition-related problems, nutritional support practices and barriers to adherence to nutritional guidelines during intensive treatment for acute myeloid leukemia: patients' and hematology nurses' perspectives and experiences. *Clin Nutr ESPEN* 2021;48:446–55. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.12.029
30. Prado C.M., Purcell S.A., Laviano A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020;11(2):366–80. DOI: 10.1002/jcsm.12525
31. Вольф Л.Я., Обухова О.А., Егофаров Н.М. и др. Влияние периоперационной высокобелковой нутритивной поддержки на послеоперационные результаты лечения больных первичным раком легкого: проект российского проспективного многоцентрового сравнительного исследования. Клиническое питание и метаболизм 2023;4(1):5–18. DOI: 10.17816/clinutr139225
- Volf L.Ya., Obukhova O.A., Egofarov N.M. et al. The impact of perioperative high-protein oral nutrition supplements on postoperative outcomes in primary lung cancer: the protocol of Russian prospective, randomised, multicenter study. *Klinicheskoe pitaniye i metabolizm = Clinical Nutrition and Metabolism* 2023;4(1):5–18. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17816/clinutr139225
32. Обухова О.А., Курмуков И.А., Егофаров Н.М. и др. Влияние периоперационной высокобелковой нутритивной поддержки на послеоперационные результаты лечения больных первичным раком легкого: российский проспективное многоцентровое сравнительное исследование (исследование NUTRILUNC). Клиническое питание и метаболизм 2023;4(3):150–64. DOI: 10.17816/clinutr625481
- Obukhova O.A., Kurmukov I.A., Egofarov N.M. 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). *Klinicheskoe pitaniye i metabolizm = Clinical Nutrition and Metabolism* 2023;4(3):150–64. (In Russ.). DOI: 10.17816/clinutr625481
33. Cvetković Z., Vučić V., Cvetković B. et al. Distribution of plasma fatty acids is associated with response to chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Med Oncol* 2013;30(4):741. DOI: 10.1007/s12032-013-0741-2
34. Chagas T.R., Borges D.S., de Oliveira P.F. et al. Oral fish oil positively influences nutritional-inflammatory risk in patients with haematological malignancies during chemotherapy with an impact on long-term survival: a randomised clinical trial. *J Hum Nutr Diet* 2017;30(6):681–92. DOI: 10.1111/jhn.12471
35. McGlory C., Calder P.C., Nunes E.A. The influence of omega-3 fatty acids on skeletal muscle protein turnover in health, disease, and disease. *Front Nutr* 2019;6:144. DOI: 10.3389/fnut.2019.00144
36. Barbosa-Cortés L., Martínez-Vieyra X., Mejía-Aranguré J.M. et al. Pilot study on the effect of supplementation with long-chain ω-3 polyunsaturated fatty acids on body composition in children with acute lymphoblastic leukemia: randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2023;42(9):1759–69. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.06.022
37. Amrousy D.El., El-Afify D., Khedr R., Ibrahim A.M. Omega 3 fatty acids can reduce early doxorubicin-induced cardiotoxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2022;69(7):e29496. DOI: 10.1002/pbc.29496
38. Elbarbary N.S., Ismail E.A., Farahat R.K., El-Hamamsy M. Omega-3 fatty acids as an adjuvant therapy ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a randomized placebo-controlled study. *Nutrition*. 2016;32(1):41–7. DOI: 10.1016/j.nut.2015.06.010

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors, Международный комитет редакторов медицинских журналов). Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом:

О.А. Обухова: планирование, разработка концепции исследования, сбор фактического материала, анализ данных литературы, написание текста статьи;

И.А. Курмуков: анализ данных литературы, техническая организация исследования, написание текста статьи;

А.А. Семенова: разработка концепции, техническая организация исследования, анализ данных литературы, написание текста статьи;

А.В. Лебедева: организация выполнения лабораторных исследований, написание и редактирование текста статьи;

А.С. Иванова: обработка результатов исследования, редактирование статьи;

Н.Ю. Шагина: анализ данных литературы, написание текста статьи.

Authors' contributions

All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) criteria. All authors made a significant contribution to the concept development, search and analytical work, and article writing, and read and approved the final version before publication. The largest contributions are distributed as follows:

O.A. Obukhova: planning, research concept development, collection of factual material, analysis of literature data, article writing;

I.A. Kurmukov: analysis of literature data, research organization, article writing;

A.A. Semenova: concept development, research organization, analysis of literature data, article writing;

A.V. Lebedeva: organization of laboratory studies, article writing and editing;

A.S. Ivanova: processing research results, article editing;

N.Yu. Shagina: analysis of literature data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Обухова / O.A. Obukhova: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>

И.А. Курмуков / I.A. Kurmukov: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2600>

А.А. Семенова / A.A. Semenova: <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>

А.В. Лебедева / A.V. Lebedeva: <https://orcid.org/0000-0001-5881-1795>

А.С. Иванова / A.S. Ivanova: <https://orcid.org/0000-0001-7321-4323>

Н.Ю. Шагина / N.Yu. Shagina: <https://orcid.org/0000-0003-2902-077X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Funding. The research and analytical work and publication preparation were carried out with the support of Fresenius Kabi Company.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.