

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БРИШ

Надежда Александровна

**РОЛЬ НУТРИТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА В
НЕОАДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА**

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Семиглазова Татьяна Юрьевна

Санкт-Петербург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Эпидемиология рака желудка.....	14
1.2 Современные подходы к лечению местнораспространенного рака желудка	16
1.3 Понятие нутритивной недостаточности.....	19
1.4 Патогенез нутритивной недостаточности.....	21
1.5 Предиктивная и прогностическая роль нутритивной недостаточности в лечении пациентов с местнораспространенным раком желудка	23
1.6 Подходы к оценке недостаточности питания	25
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1 Характеристика пациентов.....	38
2.2 Обследование пациентов.....	42
2.2.1 Клиническое обследование пациентов по нозологии.....	42
2.2.2 Исследование нутритивного статуса пациентов.....	44
2.3 Лечение пациентов.....	48
2.3.1 Методика лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка.....	49
2.3.2 Методика нутритивной поддержки на фоне специализированного лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка.....	51
2.4 Критерии оценки эффективности противоопухолевого лечения.....	55
2.5 Статистический анализ.....	56
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	59

3.1 Клиническая характеристика пациентов с местнораспространенным раком желудка.....	59
3.2 Анализ основных характеристик пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе наблюдения.....	59
3.2.1 Клиническая характеристика пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе наблюдения.....	59
3.2.2 Анализ оценки нутритивного статуса пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе наблюдения.....	60
3.2.3 Анализ эффективности неоадьювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе наблюдения в зависимости от состояния нутритивного статуса.....	61
3.2.4 Анализ показателей выживаемости у пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе наблюдения в зависимости от состояния нутритивного статуса.....	63
3.3 Анализ основных характеристик пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе контроля.....	65
3.3.1 Клиническая характеристика пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе контроля.....	65
3.3.2 Анализ оценки нутритивного статуса пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе контроля.....	66
3.3.3 Анализ эффективности неоадьювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе контроля в зависимости от состояния нутритивного статуса.....	66
3.3.4 Анализ показателей выживаемости у пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе контроля в зависимости от состояния нутритивного статуса.....	68
3.4 Сравнительный анализ основных характеристик пациентов с местнораспространенным раком желудка.....	71
3.4.1 Сравнительный анализ нутритивного статуса пациентов с местнораспространенным раком желудка.....	71

3.4.2 Сравнительный анализ эффективности неoadъювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком желудка.....	73
3.4.3 Сравнительный анализ показателей бессобытийной выживаемости у пациентов с местнораспространенным раком желудка.....	76
3.4.4 Однофакторный и многофакторный анализ показателей бессобытийной выживаемости у пациентов с местнораспространенным раком желудка....	79
3.5 Оптимальный алгоритм оценки нутритивного статуса и реализации нутритивной терапии у пациентов с местнораспространенным раком желудка.....	81
3.6 Специализированная шкала нутриционного риска, адаптированной для пациентов с местнораспространенным раком желудка.....	82
3.7 Клинический пример проведения рутинной нутритивной поддержки на этапе неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака желудка.....	85
Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	91
ВЫВОДЫ.....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак желудка в структуре онкологической заболеваемости и смертности занимает одну из лидирующих позиций в мире [51, 63]. В Российской Федерации наибольший удельный вес рака желудка в структуре онкологической заболеваемости приходится на людей 60 лет и старше (6,3%), однако, и в группах пациентов молодого и среднего возраста (30-59 лет), данный показатель является относительно высоким и составляет 4,4% [4].

В настоящее время мировым стандартом лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка ($T_{2-4}N_{0-3}M_0$) является комбинированный метод [6, 12, 15], предполагающий сочетание хирургического этапа с химиотерапевтическим лечением [60, 81, 88]. Данный подход сопряжен со значительными метаболическими нарушениями нутритивного гомеостаза [31], не только ухудшающими общий статус онкологического пациента, но и оказывающими негативное влияние на показатели общей выживаемости в данной группе пациентов. Проведение неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) является одним из важнейших условий повышения эффективности лечения местнораспространенного рака желудка [12, 15, 58], а, следовательно, и показателей выживаемости пациентов [68, 81, 82]. К тому же имеются сведения, свидетельствующие о том, что факт проведения лекарственного лечения отрицательно сказывается на состоянии нутритивного гомеостаза онкологических пациентов [85, 107, 119]. В настоящее время зачастую в исследованиях особое внимание уделяется влиянию нутритивной недостаточности на исходы хирургического лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка (МРРЖ). При этом до настоящего момента не оценивалось влияние нутритивной недостаточности (НН) на переносимость и долгосрочную эффективность НАХТ у пациентов с МРРЖ.

Все вышеизложенное определяет актуальность настоящего исследования, целью которого является повышение эффективности неoadьювантного лекарственного противоопухолевого лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка путем разработки оптимального алгоритма диагностики и коррекции нарушений нутритивного гомеостаза.

Степень разработанности темы исследования

По имеющимся данным нутритивная недостаточность увеличивает риск нежелательных явлений и ухудшает переносимость лекарственной терапии, что в свою очередь негативно влияет на отдаленные результаты противоопухолевого лечения пациентов с МРРЖ [106, 116]. Следовательно, можно предполагать, что своевременные диагностика и коррекция нарушений нутритивного гомеостаза (ННГ) могут позволить нивелировать неблагоприятное влияние НН на результаты противоопухолевого лечения, что делает их роль достаточно перспективной.

В мировой онкологической практике используются рекомендации различных профессиональных сообществ, в которых приведены руководства по поддержанию нутритивного гомеостаза у онкологических пациентов, как зарубежных [47-49], так и отечественных [7, 13, 18]. Реальная стратегия ведения онкологических пациентов с недостаточностью питания в ряде стран кардинально отличается [20, 21, 50, 65], а также не существует утвержденных алгоритмов и протоколов нутритивной поддержки (НП) [16].

Значимой проблемой является и то, что на настоящий момент владение навыками диагностики состояния нутритивного гомеостаза не является обязательным для врачей [11, 84], следовательно, определение показаний для назначения клинического питания и проведение НП напрямую зависят от уровня знаний специалиста и его предпочтений. Следует также отметить, что решение о соблюдении рекомендаций по проведению НП пациент принимает самостоятельно, зачастую имея низкую степень комплаентности к терапии сопровождения.

Все вышеперечисленное ведет к трудностям в разработке стандартов оценки и коррекции ННГ у онкологических пациентов, подвергающихся противоопухолевому лечению, что позволило сформулировать цель исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности неoadъювантного лекарственного противоопухолевого лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка путем разработки оптимального алгоритма диагностики и коррекции нарушений нутритивного гомеостаза.

Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости нутритивной недостаточности в группах пациентов с местнораспространенным раком желудка до начала неoadъювантной химиотерапии.
2. Оценить эффективность и токсичность неoadъювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком желудка с учетом особенностей нутритивного гомеостаза без нутритивной поддержки.
3. Оценить эффективность и токсический профиль неoadъювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком желудка с учетом особенностей нутритивного гомеостаза на фоне нутритивной поддержки.
4. Сравнить эффективность и токсичность неoadъювантной химиотерапии в группах пациентов с местнораспространенным раком желудка в зависимости от особенностей нутритивного гомеостаза и проведения нутритивной поддержки.
5. Разработать адаптированный алгоритм оценки нутритивного статуса пациентов с местнораспространенным раком желудка, применимый в рутинной клинической практике.

Научная новизна исследования

1. Использован комплекс мероприятий для оптимальной оценки нарушений нутритивного гомеостаза у пациентов с местнораспространенным раком желудка, включающий не только шкалы нутриционного риска, но также лабораторно-инструментальные методы.
2. Разработана специализированная шкала нутриционного риска, адаптированная для пациентов с местнораспространенным раком желудка (получена приоритетная справка на изобретение по заявке на патент РФ «Способ прогнозирования нутриционной недостаточности у больных злокачественными новообразованиями» №2021117282/14(036439) от 16.06.2021).
3. Проанализированы непосредственные и долгосрочные результаты НАХТ с учетом коррекции нарушенного нутритивного гомеостаза у пациентов с МРРЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Разработана специализированная шкала нутриционного риска, адаптированная для пациентов с местнораспространенным раком желудка, позволяющая достоверно улучшить непосредственные и долгосрочные результаты неоадьювантной химиотерапии с учетом нарушений нутритивного гомеостаза.
2. Усовершенствован алгоритм оценки нутритивного статуса пациентов, применимый в рутинной клинической практике, включающий специализированную шкалу нутриционного риска, адаптированную для пациентов с местнораспространенным раком желудка.

Методология и методы исследования

Настоящая научно-квалификационная работа (НКР) представляет собой когортное нерандомизированное одноцентровое исследование. Дизайн исследования включал в себя два этапа: ретроспективное и проспективное исследования. Методологической основой НКР явилось применение методов научного познания. Методологическая часть НКР включала в себя изучение литературных данных по лечебной тактике пациентов с местнораспространенным раком желудка, а также методологии оценки нутритивного статуса у данной группы пациентов. На основании полученных данных был составлен план диссертационного исследования, сформулированы гипотезы.

В научно-квалификационную работу были включены данные о 200 пациентах с местнораспространенным раком желудка, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2013 по 2020 гг.

В исследовании использовались сведения из архивных историй болезни, амбулаторных карт пациентов и медицинской информационной системы «ВистаМед», а также оценены результаты клинического обследования пациентов с использованием специальных методов оценки распространенности опухоли и питательного статуса пациентов, были изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Статистическая обработка материалов выполнялась с помощью программы IBM SPSS 20.0. Формирование первичной электронной базы данных проводилось с применением программы MS Excel.

Положения, выносимые на защиту

1. Более чем у половины (50,5%) пациентов с местнораспространенным раком желудка на этапе начала неoadьювантной химиотерапии уже имеются нарушения нутритивного гомеостаза в виде в различной степени выраженности нутритивной недостаточности.

2. Нутритивная недостаточность является неблагоприятным предиктивным фактором непосредственных и прогностическим фактором отдаленных результатов неoadьювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком желудка.
3. Применение специализированной шкалы нутриционного риска, адаптированной для пациентов с местнораспространенным раком желудка, позволяет достоверно улучшить непосредственные и долгосрочные результаты неoadьювантной химиотерапии с учетом коррекции нарушений нутритивного гомеостаза.
4. Пациентам с местнораспространенным раком желудка необходима питательная поддержка в течение всего периода специализированного противоопухолевого лечения с учетом своевременной комплексной оценки нутритивного гомеостаза.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов исследования подтверждают дизайн исследования с проведением ретроспективного и проспективного этапов работы, достаточный объем клинического материала (200 пациентов), использование современных методов лабораторной и инструментальной диагностики и лечения пациентов, а также обработка полученных данных с применением методов статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научных мероприятиях различного уровня, включая: VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2020); научно-практическую конференцию «Онкореконструкция. Современные тенденции и перспективы» (Москва, 2020); научно-практическую конференцию «Эволюция лекарственной терапии злокачественных опухолей: гормонотерапии, химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии» (Санкт-Петербург, 2020); вебинар «Новое в лекарственном лечении опухолей ЖКТ по материалам

конференций с мультидисциплинарным обсуждений клинический случаев» (Санкт-Петербург, 2021); внеочередной XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова, посвященном 25-летию I Съезда АДИОР (Москва, 2021); XI Съезд онкологов России (Ярославль, 2021); конкурс научных работ молодых ученых России «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, 2021); VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2021); международный конгресс ESPEN 2021 Virtual Congress (Швейцария, 2021).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования отражены в научных статьях, основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены и используются в практической работе отделения краткосрочной противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт о внедрении от 06.12.2021).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, включая 3 работы, опубликованные в журналах, рецензируемых ВАК МОН РФ, и приоритетную справку по заявлению на получение патента Российской Федерации на изобретение «Способ прогнозирования нутриционной недостаточности у больных злокачественными новообразованиями» № 2021117282 от 16.06.2021; 1 статья входит в международную базу цитирования Scopus.

Личный вклад автора

Автор принимала участие в разработке дизайна исследования, лично разработаны и апробированы методология и основы научного исследования.

Автором самостоятельно выполнен анализ реферативных и аналитических баз данных отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Автор принимала непосредственное участие в диагностических и лечебных мероприятиях: являлась лечащим врачом для всех пациентов в проспективной части исследования на этапах неоадьювантной и адьювантной химиотерапии (определяла тактику лечения, проводила неоадьювантную и адьювантную химиотерапию, контролировала развивавшиеся на фоне лекарственной терапии осложнения, определяла риски развития и степень выраженности нутритивной недостаточности, проводила инструментальные исследования нутритивного статуса и интерпретировала полученные результаты). Автором выполнено формирование алгоритма оценки нутритивного статуса пациентов, включающего специализированную шкалу нутриционного риска, адаптированную для пациентов с местнораспространенным раком желудка. Личный вклад автора также заключается в обобщении и интерпретации полученных статистических данных, подготовке основных научных публикаций и апробации результатов исследования диссертационной работы на международных и всероссийских научно-практических мероприятиях. Также автор лично сформировала обсуждение результатов исследования, сформулировала обоснованные выводы и предложила практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Роль нутритивного гомеостаза в неоадьювантном лечении пациентов с местнораспространенным раком желудка», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия, согласно Пункту 6. В соответствии с формулой специальности результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что разработанные подходы способствуют увеличению продолжительности жизни пациентов с местнораспространенным раком желудка. Результаты научного исследования соответствуют пункту 6 паспорта специальности о внедрении в клиническую практику достижений

фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, собственных результатов, их обсуждения и заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 21 таблицу, 25 рисунков. Список использованной литературы включает 35 отечественных и 103 зарубежных источников.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология рака желудка

Рак желудка является важной глобальной проблемой мирового здравоохранения в связи с широкой распространенностью и высокого уровня смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2020 год в структуре онкологической заболеваемости рак желудка занимает 6-е место в мире, а также 5-е место по показателям смертности [51, 63]. Наибольшая заболеваемость раком желудка регистрируется преимущественно в азиатских странах (Китай, Япония, Монголия, Таджикистан) и Индии. Тогда как Китай лидирует среди всех стран мира по заболеваемости раком желудка (43,9%), в Российской Федерации данный показатель значительно ниже и достигает лишь 3,4% [63].

По данным статистического анализа МНИОИ им. П.А. Герцена за 2019 год, рак желудка в структуре онкологической заболеваемости в России занимает 6 место, что составляет 5,7%. В России каждый год регистрируется более 35.000 новых случаев рака желудка [4]. Характерен тот факт, что заболеваемость раком желудка мужского населения превышает таковую среди женского населения (7,1% и 4,4% соответственно). Наблюдается тенденция к уменьшению показателей заболеваемости по сравнению с 2017 и 2018 годами [4].

Наиболее высокие показатели смертности от рака желудка в мире по данным ВОЗ на 2020 год зарегистрированы в Китае (48,6%), Индии (6,9%), Японии (6%). В Российской Федерации данный показатель составил 3,6% [63]. Согласно данным отечественной онкологической статистики, рак желудка в структуре смертности населения страны от злокачественных новообразований занимает второе место (9,3%), при этом существенных различий между мужским и женским населением не отмечается (10,1% и 8,3% соответственно) [4].

По данным Международного Агентства по изучению рака (IARC) наиболее высокие показатели выживаемости больных раком желудка представлены в Японии (около 53%) [27], что объясняется активной разработкой диагностических алгоритмов, включающих современные и эффективные скрининговые программы и диагностику раннего рака желудка [46, 67, 100]. К основным причинам поздней диагностики рака желудка в других странах мира можно отнести некоторые биологические особенности злокачественных новообразований желудка, в том числе и высокий уровень маркера пролиферации (Ki-67), раннее метастазирование (преимущественное лимфогенное), длительность латентного периода, позднюю манифестацию и неспецифичность клинических симптомов, а также наличие генетических популяционных особенностей и характер питания среди различных наций. Программы скрининга рака желудка, применяемые в европейской популяции, показывают низкую эффективность [59, 76], а осуществлению принципов первичной профилактики рака желудка препятствует отсутствие более специфичных этиологических факторов.

Важным моментом является то, достаточно большая часть случаев рака желудка диагностируется на поздних стадиях. Однако изучение эпидемиологии рака желудка соответственно стадиям процесса осложняется тем, что в мировых реестрах часто не указывается информация о степени распространенности процесса у пациентов. В 2019 году 67,7% впервые зарегистрированных случаев рака желудка приходилось на III-IV стадию [4, 57, 87]. По данным авторов из различных стран мира в среднем в 40% случаев рака желудка на момент первичной диагностики имеет место диссеминированный процесс [21, 47, 56]. Доля раннего рака желудка по данным исследователей из Европы, США и других стран в среднем не превышает 15% [74, 98, 130]. Как известно, прогноз заболевания напрямую зависит от стадии заболевания на момент установки диагноза. Так 5-летняя общая выживаемость при I стадии рака желудка достигает 95%, тогда как при II и III стадиях данный показатель значительно снижается и составляет 50% и 30% соответственно. Крайне неблагоприятный прогноз для

жизни наблюдается у пациентов с диссеминированным раком желудка: 5-летняя общая выживаемость в этой группе составляет лишь 5%.

Стоит обратить отдельное внимание на тот факт, что МРРЖ ($T_{2-4}N_{0-3}M_0$) достаточно часто диагностируется среди людей трудоспособного возраста (30-59 лет) [57, 74, 130], что требует разработки особых мер, направленных на повышение эффективности противоопухолевого лечения и комплексной реабилитации с целью снижения инвалидизации населения и увеличения показателей выживаемости.

1.2 Современные подходы к лечению местнораспространенного рака желудка

В настоящее время мировым стандартом лечения пациентов с МРРЖ ($T_{2-4}N_{0-3}M_0$) является комбинированный метод [6, 12, 15], предполагающий сочетание хирургического этапа с химиотерапевтическим лечением [60, 81, 88], что было обосновано результатами нескольких неoadьювантных исследований.

В 2006 году были опубликованы результаты исследования MAGIC, длившегося с 1994 по 2002 годы в Великобритании. Было установлено, что проведение НАХТ достоверно увеличивает показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, частоты R0 резекций, а также снижение стадии и послеоперационной летальности у пациентов с МРРЖ [82]. В последующем результаты исследования были подтверждены в исследованиях, изучающих применение других схем полихимиотерапии в рамках комбинированного лечения.

Наиболее значимым исследованием по поиску оптимального режима НАХТ в комбинированном лечении МРРЖ (аденокарциномой желудка и кардиоэзофагальным раком) стало испытание FLOT4-AIO, которое основывалось на исследовании MAGIC. Целью данного исследования была оценка патоморфологического регресса в результате неoadьювантной терапии при сравнении схем FLOT и ECF/ECX. Результаты исследования свидетельствовали о

преимущество включения таксанов в схему неoadьювантной полихимиотерапии над антрациклинсодержащими схемами [68, 96]. При этом важно учесть, что общая 5-летняя выживаемость по результатам исследования FLOT4 составила 36% [95%ДИ; 30-42] в группе ECF/ECX и 45% [95%ДИ; 38-51] в группе FLOT [96]. Немаловажным является и то, что только 37% пациентов, получавших ECF/ECX, и 46% пациентов в группе FLOT получили весь запланированный объем химиотерапии, что в 13% и 10% соответственно было связано с лекарственной токсичностью [68, 96]. Все вышперечисленное дает основание для поиска дополнительных факторов, которые бы имели значение в достижении лучших результатов лечения МРРЖ.

В связи с этим необходимо отметить, что до сих пор уделяется недостаточное внимание тому факту, что данный подход сопряжен со значительными метаболическими нарушениями нутритивного гомеостаза [31], не только ухудшающими общий статус онкологического пациента, но и оказывающими негативное влияние на показатели общей выживаемости в данной группе пациентов. При проведении специализированного противоопухолевого лечения увеличивается выраженность проявлений недостаточности питания, что говорит о ятрогенной природе данного состояния [17, 47, 78]. В 45% случаев на фоне противоопухолевого лечения возникает потеря массы тела более 10% [116, 131]. Комбинированный метод лечения негативно отражается на состоянии нутритивного гомеостаза онкологических пациентов [85, 107, 119]: оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта характеризуются большим объемом, высокой травматичностью и специфическими осложнениями [3, 42, 52], что к тому же осложняется стойкой мегалобластной анемией за счет нарушения связывания витамина В12 [86]; следствием применения химиотерапевтических препаратов могут стать инверсия вкуса и обоняния, анорексия [93, 99, 125], тошнота и рвота [14, 53], нарушения моторики желудочно-кишечного тракта [134], метаболические эффекты препаратов в виде преобладания катаболических процессов над анаболическими [1, 104].

Наиболее часто встречающиеся гастроинтестинальные осложнения при применении некоторых схем неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака желудка представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные гастроинтестинальные осложнения НАХТ местнораспространенного рака желудка

Схема НАХТ	Гастроинтестинальная токсичность
ECF/DCF/ ECX (доксорубицин/эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил/капецитабин)*	- умеренная анорексия - высокая эметогенность - гепатотоксичность (↑ АСТ/АЛТ, умеренное ↑ билирубина)
PF (5-фторурацил, цисплатин)	- выраженная анорексия - высокая эметогенность - гепатотоксичность (↑ АСТ/АЛТ) - мукозиты
XELOX (оксалиплатин, капецитабин)	- умеренная анорексия - умеренная эметогенность - гепатотоксичность: (↑ АСТ/АЛТ, умеренное ↑ билирубина)
FOLFOX6 (оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил)	- умеренная анорексия - умеренная эметогенность - гепатотоксичность (↑ АСТ/АЛТ) - диарейный синдром
FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил)	- выраженная анорексия - высокая эметогенность - гепатотоксичность (↑ АСТ/АЛТ) - диарейный синдром - мукозиты - катаболический синдром на фоне применения глюкокортикоидных гормонов (премедикация)

* исключены из клинических рекомендаций в качестве периоперационной химиотерапии с 2020 года

При этом до настоящего момента не оценивалось влияние НН на переносимость и долгосрочную эффективность неoadъювантной химиотерапии при МРРЖ.

1.3 Понятие нутритивной недостаточности

Группа экспертов Европейской Ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN) определяет НН как состояние, обусловленное несоответствием между поступлением в организм питательных веществ и их расходом, что приводит к изменениям компонентного состава организма и снижению мышечной массы тела [49]. Это в свою очередь ведет к истощению физических и психических резервов, что негативно отражается на исходах основного заболевания [17, 89, 133].

Проблема недостаточности питания существует во многих отраслях медицины, и онкологическая практика не является исключением. Риск развития НН наиболее высок среди пациентов, страдающих опухолевыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта (рак пищевода, желудка, поджелудочной железы), опухолями головы и шеи, раком легких, а также гемобластомами [50, 126, 135].

У пациентов с ММРЖ факторами, предрасполагающими к развитию НН, могут быть не только органические и структурные изменения желудочно-кишечного тракта (стеноз, обструкция), но также и нарушение усвоения нутриентов (мальабсорбция, мальдигестия) [123]. Необходимо учитывать факт того, что пациент осознанно может стремиться к ограничению объема потребляемой пищи вследствие развития анорексии, страха перед приемом пищи и реинверсии обоняния и вкуса [99, 125]. Имеет место быть ускоренная потеря питательных веществ, связанная с развитием рвоты и/или диареи на фоне основного заболевания и противоопухолевого лечения. Факторами, инициирующими развитие НН, могут быть и проявления паранеопластических процессов, а также использование препаратов, обладающих катаболическим действием, например, глюкокортикоидные гормоны [1]. Немаловажными факторами являются психоэмоциональный стресс и болевой синдром, опосредованно влияющие на интенсивность диссоциации питательных веществ через активацию симпатической нервной системы [122]. Все эти причины могут изолированно или в сочетании друг с другом запускать патологические каскады

реакций, приводящие к ускорению катаболических процессов, тем самым негативно влияя на состоянии нутритивного статуса пациента. Это, разумеется, влечет за собой функциональные перестройки на всех уровнях: от молекулярного до организменного.

Также важным фактором развития ННГ является возраст. Следует заметить, что максимальное число онкологических заболеваний в Российской Федерации приходится на пациентов пожилого возраста (65-69 лет), что составляет около 18% (мужчины – 20,4%; женщины – 15,9%). Наиболее часто ННГ встречаются среди пациентов пожилого возраста (60-74 года), около 30% [48]. Истинная распространенность ННГ среди пациентов пожилого и старческого возраста неизвестна. В пожилом и старческом возрасте роль играют и пищевые привычки, физиологическое замедление метаболических процессов, снижение выраженности вкусовых и обонятельных ощущений, гормональные изменения, полипрагмазия, дефекты зубного ряда, снижение когнитивных функций и/или депрессия [9], а также социально-экономический статус [29, 30, 133].

Следует отметить, что еще одним важным компонентом развития НН также может являться и само специализированное противоопухолевое лечение [17].

По тяжести недостаточность питания делится следующим образом [5]:

I – легкая степень – показатель массы тела составляет 85-90% от должной или идеальной массы тела;

II – средняя степень – показатель массы тела составляет 75-84% от должной или идеальной массы тела;

III – тяжелая степень – показатели массы тела составляют менее 75% от должной или идеальной массы тела.

Принимая во внимание то, что во многих крупных исследованиях было показано, что имеется корреляция между наличием НН и медианой выживаемости онкологических пациентов, можно сделать вывод о несомненной важности состояния питательного статуса у данной когорты пациентов.

1.4 Патогенез нутритивной недостаточности

Исходя из вышесказанного, логично предполагать, что с увеличением длительности существования основного заболевания метаболические нарушения становятся более выраженными. Грубые расстройства биохимических процессов, лежащих в основе обмена веществ, запускают и усугубляют проявления нутритивной недостаточности. Следовательно, пациенты, имеющие местнораспространенный опухолевый процесс на момент первичной диагностики, больше подвержены развитию недостаточности питания и требуют тщательного подхода к оценке нутритивного статуса.

Известно, что патогенез НН включает в себя три основных патологических звена: синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма, синдром анорексии-кахексии, синдром кишечной недостаточности [17, 35, 36].

Синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма тесным образом связан с наличием у пациентов белково-энергетической недостаточности, развивающейся и нарастающей в условиях онкологического процесса. Данное состояние дает начало развитию синдрому неспецифического острого системного воспалительного ответа на повреждение [33, 36, 131]. Таким образом, создаются условия, в которых происходит резкое возрастание потребности организма в энергетическом обеспечении, что требует немедленного использования всех вновь поступивших питательных веществ [5, 17, 33]. Быстрое расходование питательных веществ приводит к необходимости использования резервов организма, то есть мобилизации депонированных углеводов, белков и жиров [34-36]. В результате патологического каскада реакций на клеточном уровне при увеличении потребности в донаторах энергии параллельно развивается толерантность к естественным нутриентам [5, 35, 36]. Было показано, что для решения данной проблемы требуется применение диетотерапии с коррекцией основного рациона и использование специализированных реабилитационных программ, включающих методики искусственного питания [5].

Частота наличия признаков синдрома анорексии-кахексии (САК) среди пациентов онкологического профиля оценивается от 60 до 80% [17, 78]. В частности, встречаемость САК среди пациентов, страдающих раком желудка, оценивается в более чем 80% [17]. Патогенез данного состояния на настоящий момент изучен недостаточно хорошо, что связано с высокой трудоемкостью детального исследования всех имеющихся патофизиологических звеньев протекающих процессов и определения их взаимосвязей. В условиях онкологического заболевания для клиницистов играет роль наличие симптомокомплекса, включающего в себя непреднамеренную потерю массы тела, астенический синдром, депрессивные состояния, снижение физической активности и деградация мышечной ткани. Стадирование синдрома анорексии-кахексии представлено в таблице 2 [5].

Таблица 2 – Стадирование синдрома анорексии-кахексии

N	Стадия	Характеристика
I	Прекахексия	Потеря массы тела на 5% и менее за 6 месяцев, признаки системного воспалительного ответа, анорексия и метаболические изменения
II	Кахексия	Непреднамеренная потеря массы тела более чем на 5% за 6 месяцев, или продолжающаяся потеря массы тела более 2%, индекс массы тела менее 20 кг/м ² , или потеря скелетной мускулатуры и продолжающаяся потеря массы тела более 2%. Признаки системного воспалительного ответа, анорексия, снижение потребления объема пищи
III	Рефрактерная кахексия	Критерии кахексии на фоне выраженного катаболизма, отсутствие эффекта от проводимой противоопухолевой терапии, ECOG 3-4, ожидаемая продолжительность жизни менее 3 месяцев

Синдром кишечной недостаточности представляет собой комбинацию нарушений различных функций желудочно-кишечного тракта: двигательной, всасывательной, секреторной и барьерной. Уменьшение количества питательного субстрата, поступающего в желудочно-кишечный тракт, закономерно приводит к органическому поражению слизистой оболочки кишки и ее атрофии, что ведет за

собой угнетение моторно-эвакуаторной функции, подавление выработки слизи и продукции секреторного IgA, а также интенсификацию транслокации условно-патогенной микрофлоры из дистальных отделов кишечника в проксимальные [5, 17, 36]. Также доказано, что в результате недостатка питательного субстрата в просвете кишки, который в норме поддерживает трофику желудочно-кишечного тракта, нарушаются процессы регенерации эпителиоцитов, что приводит к нарушению барьерной функции. Запускается механизм портальной и лимфатической миграции микроорганизмов и их токсинов в кровеносное русло, что повышает риски развития бактериемии, сепсиса и, следовательно, полиорганной недостаточности [17, 18, 78].

Все вышеперечисленные механизмы развития нутритивной недостаточности неразрывно связаны между собой и могут оказывать друг на друга потенцирующее действие. Таким образом, можно сделать вывод о том, что нутритивная недостаточность имеет полифакторную этиологию, что требует использования комплексного подхода к диагностике и лечению данного состояния.

1.5 Предиктивная и прогностическая роль нутритивной недостаточности в лечении пациентов с местнораспространенным раком желудка

Как уже было сказано, предпочтительным методом лечения МРРЖ является выполнение оперативного вмешательства в сочетании с химиотерапией в периоперационном режиме.

У пациентов, получающих периоперационную химиотерапию, часто развиваются осложнения различной степени выраженности, которые в большом проценте случаев влекут за собой необходимость редуцирования доз препаратов или досрочное завершение химиотерапии на неоадьювантном [96] или адьювантном этапе [106, 109, 114]. Несомненно, это отражается на эффективности лечения, а также на отдаленных результатах в виде снижения показателей бессобытийной и общей выживаемости. Это дает основание для

поиска предиктивных факторов эффективности лечения больных с МРРЖ, коррекция которых до и вовремя специализированного лечения приводила бы к улучшению переносимости периоперационной химиотерапии и хирургического вмешательства, уменьшению количества и степени осложнений, и позволяла бы проводить лечение в полном объеме.

Особый интерес в этом вопросе представляют особенности питания пациентов и нутритивный статус, как факторы, влияющие на гомеостатические механизмы организма как здорового, так и больного человека. Рак желудка наиболее часто сопровождается рядом серьезных осложнений, в том числе и значительными метаболическими нарушениями, которые в свою очередь могут влиять на общесоматический статус пациента, переносимость проводимой терапии, качество и продолжительность жизни пациентов с данным заболеванием.

Среди всех онкологических заболеваний злокачественные опухоли пищевода и желудка характеризуются более высоким риском развития нутритивной недостаточности, которая встречается у 50-70% пациентов [8, 47, 55]. Около 15% на момент постановки диагноза уже имеют потерю более 10% массы тела в течение полугода [8, 47, 50]. Согласно результатам последних исследований, нарушение статуса питания различной степени выраженности служат причиной ограниченности применения стандартных протоколов лечения [31, 107]. НН может стать причиной активации патологических каскадов реакций в метаболических процессах организма с последующим развитием осложнений со стороны многих систем органов [2, 54, 108]. Все это, несомненно, влечет ухудшение переносимости химиотерапевтического и хирургического лечения [45], что в свою очередь приводит к снижению эффективности лечения и уменьшению продолжительности жизни онкологических пациентов, больные раком желудка не являются исключением.

Несмотря на то, что во всем мире роль диагностики НН и необходимость ее коррекции в ходе специализированного противоопухолевого лечения представляются важным аспектом клинической практики, реальная стратегия ведения пациентов с недостаточностью питания во многих странах различна [47,

93], и единых стандартов, протоколов или алгоритмов не существует. Владение навыками определения нутритивного статуса пациента на настоящий момент не является обязательным для врачей, оценка необходимости проведения питательной поддержки и определение ее схемы зависят от уровня знаний специалиста и его предпочтений [11, 16, 84]. Все это ведет к трудностям в разработке стандартов коррекции питательной недостаточности у онкологических пациентов, подвергающихся противоопухолевому лечению.

Это подводит к логичному заключению о необходимости исследования влияния наличия исходной или развившейся в ходе лечения НН на эффективность проведения химиотерапии при онкологических заболеваниях, в частности при лечении МРРЖ [23, 44, 69].

1.6 Подходы к оценке недостаточности питания

Нутритивная недостаточность относится к ряду ограничивающих противоопухолевую терапию факторов [31, 32, 69]. Поэтому расстройства питания и различные нарушения следует выявлять своевременно с целью проведения полноценного противоопухолевого лечения [85, 107].

Оценка питательного статуса и активная диагностика НН обязательно должны осуществляться при первом обращении пациента к онкологу на этапе установления диагноза. В дальнейшем проведение нутриционного скрининга необходимо при каждом посещении лечащего врача или онколога по месту жительства с целью своевременной диагностики ННГ и их коррекции.

Критериями недостаточности питания, которые позволяют оценить необходимость более детальной диагностики, являются:

- непреднамеренная потеря массы тела;
- очевидное сокращение объема потребляемой пищи;
- индекс массы тела;
- тяжесть основного заболевания.

Для пациентов, начавших специализированное противоопухолевое лечение, используют также дополнительные критерии:

- антропометрические данные (рост, масса тела);
- темпы потери массы тела;
- локализация первичного опухолевого очага;
- общее состояние пациента (EGOG);
- наличие отеков, серозитов;
- физическая активность;
- характер проводимого специализированного лечения;
- наличие и характер нежелательных явлений на фоне лечения;
- функционирование органов пищеварительной системы;
- режим питания и аппетит;
- лабораторные показатели.

Несмотря на то, что в настоящее время существует достаточно много концепций оценки нутритивного статуса и разработано множество методов диагностики НН, ни один из этих подходов не используется в качестве стандарта и не имеет широкой распространенности [11, 25]. На настоящий момент в распоряжении врачей не имеется идеального способа диагностики риска развития или степени НН. В первую очередь это связано с наличием возможной «скрытой» НН, развивающейся у пациентов с избыточной массой тела [38]. В этом случае говорится о таком состоянии как саркопеническое ожирение [118, 119, 135].

Для первичного скрининга ННГ у онкологических пациентов были созданы специализированные оценочные шкалы нутриционного риска [37, 61, 62]. Данные шкалы используются в качестве опросников, которые заполняются как самим пациентом, так и врачом, проводящим скрининг [79, 89, 90].

Наиболее часто используемыми в онкологической практике считаются такие шкалы нутритивного риска как NRS 2002 (Nutritional Risk Screening 2002) [13], SGA (Subjective Global Assessment), MUST (Malnutrition Universal Screening Tool), Mini Nutritional Assessment (MNA), SNAQ (Short Nutrition Assessment Questionnaire), GLIM (The Global Leadership Initiative on Malnutrition).

Каждая из представленных выше шкал имеет свои преимущества и недостатки при использовании в рутинной практике.

Шкала SGA (приложение А) может быть рекомендована к использованию с целью скрининга НН, однако она является довольно сложной и требует больше времени, что делает ее менее предпочтительной для скрининга по сравнению с остальными шкалами. В связи с этим она больше подходит для детальной диагностики нарушений питания у пациентов, которые относятся к группе риска развития НН. В исследованиях при сравнении различных методов оценки нутритивного статуса было показано, что результаты оценки по шкале SGA сопоставимы с другими методами оценки, а также имеют прогностическое значение в отношении риска развития послеоперационных осложнений [91, 95].

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [91] с целью первичного скрининга ННГ предпочтительнее использовать шкалу NRS-2002 (приложение Б). Однако в процессе работы с этим опросником медицинское сообщество пришло к выводу, что целесообразнее использовать данную шкалу для пациентов, находящихся в стационарных условиях [91].

При этом использование шкалы SNAQ (приложение В) рассматривается с позиции оценки нутритивного статуса пациентов преимущественно дневного стационара, так как условия повседневной жизни в этом случае существенно отличаются от стационарных, что приводит к отличиям в потребностях пациентов [91, 120].

Шкала нутриционного риска MUST (приложение Г) оказалась более подходящей для скрининга статуса питания в популяции в целом [22, 91]. При этом данный опросник имеет свои преимущества при оценке риска развития ННГ у пациентов, получающих системное противоопухолевое лечение.

Шкала MNA (приложение Д) предпочтительна в использовании с целью оценки нутритивного статуса пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) [37, 91, 127].

Относительно недавно Европейской ассоциацией клинического питания и метаболизма (ESPEN) была предложена новая система оценки нутритивного

статуса GLIM (приложение Е), получившая широкое одобрение среди специалистов в области клинического питания во всем мире [49, 61, 91]. Данная система предполагает двухэтапную диагностику НН. На первом этапе проводится скрининг для определения риска развития ННГ, который оценивается при помощи шкал MUST или NRS-2002.

Кроме использования опросников для оценки степени выраженности ННГ могут применяться расчетные методы. Достаточно простым в обращении является индекс нарушения питания по G.P. Vuzby (ИНП, NRI, Nutritional Risk Index) [34].

Для расчета данного показателя используется стандартная формула:

$$\text{ИНП (NRI)} = 1,519 \times \text{уровень альбумина} \left(\frac{\text{г}}{\text{л}} \right) + 0,417 \times \frac{\text{Масса тела исходная (кг)}}{\text{Масса тела фактическая (кг)}}, \quad (1)$$

Критерии оценки индекса нарушений питания по G.P. Vuzby представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Критерии оценки ИНП (NRI)

ИНП (NRI)	Степень выраженности нутритивной недостаточности
> 97,5	нет признаков
83,5-97,5	средняя степень
< 83,5	тяжелая степень

Кроме того, в рамках комплексного подхода к оценке нутритивного статуса необходимо учитывать физическое и психологическое состояние пациента, то насколько они влияют на способность человека потреблять достаточный ежедневный объем пищи, соблюдать предписания по организации оптимального рациона, а также воздействие этих факторов на темпы потери массы тела [105, 138].

Для оценки физического статуса наиболее предпочтительным является использование шкалы ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (таблица 4) [77], индекса Карновского (таблица 5) [24].

Таблица 4 – Оценка статуса больного по шкале ECOG

Степень	Характеристика состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все действия, как и до заболевания (соответствует 90-100% по шкале Карновского)
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую Или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу) (соответствует 70-80% по шкале Карновского)
2	Пациент проходит лечение амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (соответствует 50-60% по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, нуждается в посторонней помощи, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (соответствует 30-40% по шкале Карновского)
4	Пациент абсолютно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (соответствует 10-20% по шкале Карновского)

При объективном осмотре онкологического пациента особое внимание необходимо уделять физикальным данным, которые могли бы дать основание заподозрить наличие признаков нутритивной недостаточности.

Таблица 5 – Индекс Карновского

Критерий оценки	% от должного	Характеристика состояния пациента
Нормальная физическая активность, больной не нуждается в посторонней помощи и специальном уходе	100%	Состояние нормальное, не предъявляет жалоб, отсутствуют симптомы заболевания
	90%	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания
	80%	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания
	70%	Пациент обслуживает себя самостоятельно, но не способен осуществлять обычный объем работы
Ограничение физической активности при сохранении самообслуживания	60%	Пациент иногда нуждается в посторонней помощи, но в основном способен к самообслуживанию

Продолжение таблицы 5

	50%	Пациенту часто требуется посторонняя помощь и медицинское обслуживание
	40%	Большую часть дневного времени пациент проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь
Пациент не в состоянии обслуживать себя самостоятельно, необходим постоянный уход или госпитализация в стационар	30%	Пациент прикован к постели, нуждается в госпитализации, хотя терминальное состояние не обязательно
	20%	Выраженное проявление симптомов заболевания, необходима госпитализация и симптоматическая терапия
	10%	Быстрое прогрессирование заболевания, терминальное состояние пациента

В первую очередь при физикальном осмотре пациента следует обращать внимание на оценку массы тела, индекса массы тела, соматометрические критерии (окружность плеча и голени, измерение окружности запястья (индекс Соловьева, рисунок 1), измерения калипером толщины кожно-жировой складки над трицепсом).

Индекс Соловьева является показателем, с помощью которого возможно определить тип телосложения человека. При наличии признаков НН данный параметр в совокупности с другими методами исследования может дать представление о степени тяжести ННГ, поэтому его важно отмечать при проведении объективного осмотра. Также измерение окружности запястья необходимо в качестве вводного параметра при биоимпедансметрии.

Необходимо отмечать наличие у пациента отеков и скопление жидкости в серозных полостях, которые могут маскировать потерю мышечной и жировой массы тела. Также следует оценивать тургор тканей и проводить осмотр полости рта.



Рисунок 1 – Измерение окружности запястья (индекс Соловьева).

К антропометрическим исследованиям, которые способны дать представление о функциональном статусе пациента, относятся методы исследования мышечной силы и производительности.

Мышечная производительность оценивается путем проведения различных моторных тестов, таких как «четырёхметровых тест», при котором оценивается скорость ходьбы (критическим показателем считается скорость ходьбы менее 0,8 м/сек); так называемый SPPB-тест (short physical performance battery) [132]; тест «встань и иди»; тест подъема по лестнице. Данные тесты достаточно трудоемки, но при этом малоинформативны и специфичны, что ограничивает их применение в онкологической практике.

Для оценки мышечной силы наиболее простыми и доступными методами являются динамометрия, пикфлоуметрия (пиковая объемная скорость выдоха) и оценка степени сгибания-разгибания коленного сустава. Наиболее информативным методом по праву считается динамометрия. Анализ данных, полученных в результате данного исследования, позволяет оценивать мышечную

силу, общее состоянии мускулатуры и уровень физической работоспособности пациента. С целью исследования максимальной мышечной силы рук (кистевая динамометрия) используется кистевой динамометр (рисунок 2, 3).



Рисунок 2 – Динамометр кистевой ДК-100-э.



Рисунок 3 – Пример исследования мышечной силы при помощи динамометра кистевого ДК-100-э.

Немаловажным аспектом для оценки ННГ у онкологических пациентов является наличие изменений лабораторных показателей белково-энергетического баланса [5]. По результатам многих исследований было показано, что основными

лабораторными признаками наличия НН являются сдвиги показателей белкового обмена и абсолютное число лимфоцитов в крови [8, 94, 128].

В отношении ранней диагностики и мониторинга изменений висцерального белкового пула наибольшей чувствительностью обладает исследование уровня преальбуминов. К данному типу белков относятся тироксинсвязывающий преальбумин и ретинолсвязывающий белок. Данные показатели могут расцениваться как наиболее информативные маркеры состояния висцерального пула белка в связи с их непродолжительным периодом полураспада [5, 73, 104].

Относительно вопроса значения белковых фракций в прогнозировании развития ННГ следует обратить внимание на определение уровня белков острой фазы [5, 8, 73], из которых наиболее информативным и удобным для использования является С-реактивный белок [104, 121, 128].

Уровень мочевины и креатинина в крови также может служить маркером истощения белкового пула и снижением интенсивности метаболизма белка в организме. Несмотря на доступность данных показателей, изолированно для оценки белкового обмена использовать их не рекомендуется в связи с трудностями интерпретации их изменений под действием различных факторов, в том числе на фоне противоопухолевого лечения [5]. Общий метаболизм белка исследуется путем расчета азотистого баланса. Данный показатель представляет собой разницу между поступлением азота и его выделением. Исследование представляется трудоемким в связи с тем, что требует точного вычисления поглощения и учета всех путей выведения азота (мочевина, потеря азота с фекалиями и выделение его через кожные покровы) [5, 18].

В таблице 6 приведена оценка степени НН согласно уровню белковых фракций и показателя абсолютного числа лимфоцитов в сыворотке крови [5].

Саркопения является одновременно одной из составляющих понятия НН и в то же время следствием ННГ [30-32], именно поэтому важно уделить внимание вопросам, касающимся оценки мышечной массы тела.

Таблица 6 – Оценка степени нутритивной недостаточности

Показатель	Степень нутритивной недостаточности		
	лёгкая	средняя	тяжёлая
Общий белок (г\л)	65-55	55-45	< 45
Альбумин (г\л)	35-30	30-25	< 25
Трансферрин (г\л)	2-1,8	1,8-1,6	<1,6
Абсолютное число лимфоцитов (клеток в мл ³)	1800-1500	1500-900	<900

Известно, что саркопения представляет собой атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы тела и снижению функции мышц [92, 107, 116], и служит предиктивным фактором высокой токсичности химиотерапевтического лечения [119, 128]. Развитие данного состояния обуславливается возрастными нейрогуморальными сдвигами, нарушениями питания и/или усиленным мышечным катаболизмом. Также с возрастом скелетная мускулатура претерпевает изменения, и мышечная масса тела постепенно снижается [23]. В условиях наличия онкологического заболевания за счет нарушения метаболических процессов деградация мышечной ткани протекает значительно быстрее [117].

Данные нескольких исследований демонстрируют, что саркопения не только важный предиктор токсичности химиотерапии [106, 112, 117]. В ряде исследований показано, что наличие саркопении вне зависимости от периода ее развития оказывает неблагоприятное влияние на отдаленные результаты специализированного лечения многих злокачественных новообразований [70, 109, 111], в том числе рака желудка [113-115]. При этом наличие саркопенического ожирения также связано с худшим прогнозом [80, 136].

Именно поэтому оценка состояния мышечной массы тела является столь необходимым этапом обследования пациента в отношении оценки ННГ среди онкологических пациентов.

Исследование состояния скелетной мускулатуры проводится при помощи опросников, антропометрических исследований и инструментальных методов визуализации.

В 2010 году в рамках Европейского консенсуса по терминологии и диагностики саркопении Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей (EWGSOP, The European Working Group on Sarcopenia in Older People) впервые был предложен алгоритм первичной диагностики саркопении, который основывается на определении не только мышечной силы и производительности, но и на количественной оценке мышечной массы тела с помощью методов визуализации [110].

В 2013 году для оценки саркопении была предложена шкала SARC-F (Sarcopenia Fast) (приложение Ж), которая используется в качестве скринингового метода [83].

В качестве антропометрических исследований, которые наиболее информативны в отношении оценки состояния скелетной мускулатуры, применяются методы измерения окружности плеча и толщины кожно-жировой складки над трицепсом. Расчет показателя окружности мышц плеча производится по формуле:

$$\text{Окружность мышц плеча} = \text{окружность плеча (см)} - 0,314 \times \text{ТКЖС (мм)}, \quad (2)$$

Полученный показатель позволяет экстраполировать данные на расчет общей мышечной массы тела.

Однако стоит отметить, что воспроизводимость и точность антропометрических измерений остаются достаточно низкими.

В настоящее время для получения более точной информации о степени развития скелетной мускулатуры и снижения трудоемкости обследования пациента применяются валидированные инструментальные методы визуализации, позволяющие оценить фактическую мышечную массу тела.

В настоящее время при помощи современных биоимпедансметров можно достаточно точно определить основные параметры состава тела. Наличие

саркопении устанавливается на основании показателя индекса тощей массы тела. Данный метод очень чувствителен к уровню гидратации тканей, что в некоторых случаях может влиять на точность показателей [10, 39, 64], однако он обладает рядом преимуществ для использования его в рутинной клинической практике: высокая воспроизводимость, простота использования и интерпретации результатов, отсутствие необходимости в получении врачом дополнительного образования, дешевизна оборудования и низкая себестоимость исследования.

Используется метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) [39]. Однако данный метод недостаточно широко распространен в клинической практике и сопряжен с высокой лучевой нагрузкой.

Компьютерная и магнитно-резонансная томографии обладают наиболее высокой информативностью [75, 101, 137], так как позволяют более точно дифференцировать жировую и мышечную ткани [19, 28, 44], имеется возможность оценки висцерального и подкожного жира, что увеличивает точность исследования [40, 110, 124]. Метод компьютерной томографии позволяет провести исследование мышечной массы тела на основании расчета мышечных индексов [97, 103, 110] при помощи различных расчетных методик [43, 71, 72]. Для оценки состояния мускулатуры в различных исследованиях предлагаются многие точки: средняя треть бедра, голени, предплечья, мышцы туловища [41, 102, 117]. Однако, необходимо отметить, что до сих пор не имеется установленных референсных значений, что может ограничивать применение компьютерной томографии в практике. К тому же данный подход требует обязательного участия врача лучевой диагностики, который обладает знаниями по работе с дополнительным программным обеспечением и навыками оценки мышечной массы тела. Следует отметить, что рутинное использование компьютерной томографии также ограничивается стоимостью данного метода исследования.

Преимуществами ультразвукового метода являются возможность дифференциальной визуализации мышечной и жировой тканей, неинвазивность,

отсутствие лучевой нагрузки на организм пациента и дешевизна. Однако метод имеет ограниченную информативность и не используется в рутинном порядке.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что коррекция нарушений нутритивного гомеостаза может являться перспективной точкой приложения, позволяющей повысить эффективность противоопухолевого лечения пациентов с МРРЖ.

Также приоритетной задачей является оптимизация комбинации методов исследования. С этой целью, учитывая, что каждый из приведенных выше методов оценки нутритивного статуса имеет свои ограничения и не может применяться изолированно, в данном исследовании к использованию были приняты методы диагностики, обладающие одновременно достаточной точностью и простотой, а также применимые в рутинной клинической практике.

Все выше изложенное определило цель настоящего исследования, направленного на повышение эффективности неoadьювантного лекарственного противоопухолевого лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка путем разработки оптимального алгоритма диагностики и коррекции нарушений нутритивного гомеостаза.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-квалификационное исследование выполнено в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации на базах отделения краткосрочной противоопухолевой лекарственной терапии и хирургического отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета (Выписка №11/171 из протокола заседания №13 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России от 29.10.2018). Добровольное информированное согласие на проведение всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий было получено в письменном виде от всех пациентов или их законных представителей. Дизайн исследования может быть представлен в виде схемы, отраженной на рисунке 4.

2.1 Характеристика пациентов

В исследование были включены сведения о 200 пациентах с местнораспространенным раком желудка ($T_{2-4}N_{0-3}M_0$), получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2013 по 2020 гг. Согласно дизайну исследования (рисунок 4) были выделены две группы пациентов.

В группу наблюдения вошли пациенты, которые получали активную нутритивно-метаболическую терапию на фоне комплексного лечения, начиная с этапа неoadьювантной химиотерапии, с учетом результатов комплексной диагностики нутритивного статуса. В ретроспективную группу контроля вошли пациенты, которым по различным причинам не проводилась полноценная диагностика нутритивного статуса и не назначалась нутритивная поддержка.

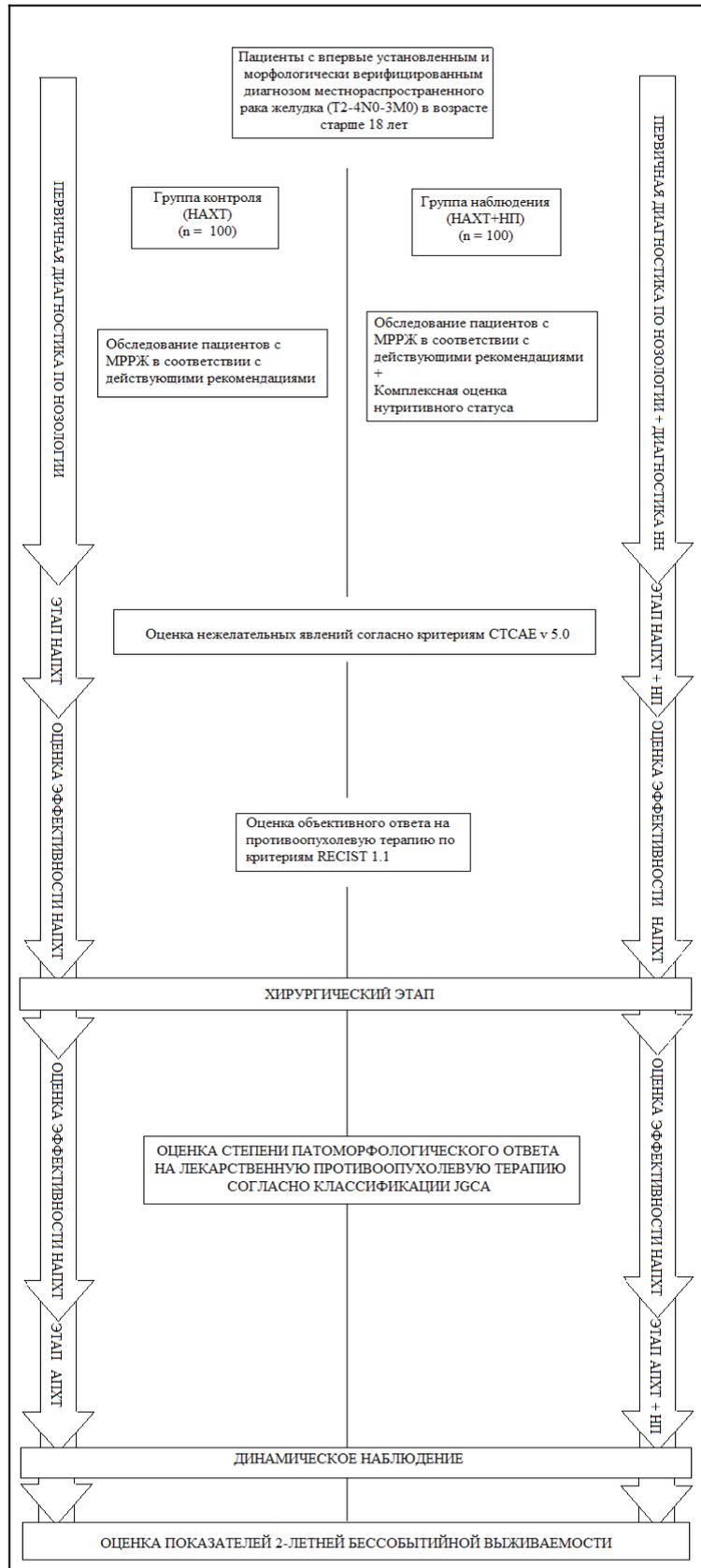


Рисунок 4 – Дизайн исследования.

Пациенты с местнораспространенным раком желудка (T2-4N0-3M0) в обеих группах были сбалансированы по полу, возрасту, стадии основного процесса, объему противоопухолевого лечения и наличию признаков нарушения нутритивного гомеостаза (см. таблицу 7). Средний возраст в группе наблюдения составил 57,3 (46,1–68,5), в группе контроля – 56,9 (45,9–67,9) лет. Наиболее часто встречающимся гистологическим типом ЗНО желудка являлась аденокарцинома G3 (в группе наблюдения 31%, в группе контроля 29%).

Пациенты в обеих группах получили периоперационную химиотерапию фторпиримидин-платиносодержащими режимами в полном объеме согласно клиническим рекомендациям [12, 15]. Пациенты получали НАХТ по схеме FOLFOX-6 (в группе наблюдения 41%, в группе контроля 48%) и другим платиносодержащим схемам (в группе наблюдения 59% по схемам FLOT/PF, в группе контроля по схемам 52% PF/ECF). Учитывая тот факт, что схема FLOT доказано обладает более высокой противоопухолевой эффективностью по сравнению с другими схемами лечения [68, 96], влияние фактора выбора схемы химиотерапии с учетом ННГ и факта проведения/отсутствия НП на 2-летнюю БСВ будет оценена путем проведения однофакторного и многофакторного анализа. Наиболее часто оперативное вмешательство выполнялось в объеме гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 (в группе наблюдения 50%, в группе контроля 52%). Все различия в группах недостоверны ($p > 0,005$).

Таблица 7 – Клиническая характеристика пациентов с местнораспространенным раком желудка

Критерии		Группа наблюдения (n=100), %	Группа контроля (n=100), %
Пол	мужчины	56	65
	женщины	44	35
Возраст	средний	57,3 (46,1–68,5)	56,9 (45,9–67,9)
Гистологические типы	Низкодифференцированная аденокарцинома (G3)	29	31

Продолжение таблицы 7

	Умереннодифференцированная аденокарцинома (G2)	19	25
	Высокодифференцированная аденокарцинома (G1)	24	20
	Перстневидноклеточный рак	28	24
Объем оперативного вмешательства *	Гастрэктомия	50	52
	Дистальная субтотальная резекция желудка	40	36
	Проксимальная субтотальная резекция желудка	10	12
* выполнялся стандартный объем лимфодиссекции (D2)			
Схема НАХТ	ECF	0	14
	PF	1	38
	FOLFOX-6	41	48
	FLOT	58	0
Нарушения нутритивного гомеостаза		54	47
Нарушения нутритивного гомеостаза:	Непреднамеренная потеря веса >5% за 3 месяца	33	32
	Непреднамеренная потеря веса >5% за 2 месяца	18	14
	Непреднамеренная потеря веса >5% за 1 месяц	3	1
	Суточное потребление пищи на 50-75% от потребности за прошедшую неделю	33	32
	Суточное потребление пищи на 25-49% от потребности за прошедшую неделю	18	14
	Суточное потребления пищи 0-24% от потребности	3	1
	Общий белок <60 г\л	77	75
	Альбумин <30 г\л	72	68
	С-реактивный белок >5 мг/л	46	51
	Абсолютное число лимфоцитов <1,5x10 ⁹ /л	44	48

В ходе работы к использованию была принята международная классификация TNM (8-е издание 2010 года). С целью исключения расхождения

стадирования процесса ввиду изменения классификации в 2017 году было произведено рестадирование процесса у пациентов, получавших лечение в период с 2013 по 2017 гг.

Основные критерии включения в исследование:

- возраст от 18 лет;
- наличие морфологической верификации злокачественной эпителиальной опухоли желудка;
- стадия заболевания (T2-4N0-3M0);
- отсутствие в анамнезе системной лекарственной терапии по поводу рака желудка;
- общий статус по шкале ECOG 0-2 балла;
- адекватная функция печени, почек и костного мозга;
- отсутствие тяжелых неконтролируемых сопутствующих хронических заболеваний и острых заболеваний (в т.ч. инфекционных);
- отсутствие беременности, лактации.

2.2 Обследование пациентов

Перед началом лечения пациентам проводилось полное обследование согласно действующими рекомендациями по диагностике и лечению рака желудка. Во всех случаях обязательным являлось проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии с выполнением биопсии из подозрительных очагов с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием материала.

С целью определения распространенности опухолевого процесса согласно онкологическому протоколу выполнялась КТ органов грудной и брюшной полости с пероральным и внутривенным контрастированием. Применение данных методов на первом этапе диагностики позволяет определить наличие или отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов, исключить наличие очагов отдаленного метастазирования, наличие свободной жидкости в брюшной

полости, а также наличие опухолевой инвазии с вовлечением прилегающих структур.

После комплексного обследования на втором этапе диагностики с целью оценки распространенности процесса и исключением диссеминации опухолевого процесса по брюшине всем пациентам выполнялась диагностическая лапароскопия со смывами из брюшной полости с последующим цитологическим исследованием полученного материала.

2.2.1 Клиническое обследование пациентов по нозологии

При анализе медицинской документации пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования, которые получали лечение по поводу верифицированного местнораспространенного рака желудка на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2013 по 2018 гг., были использованы архивные истории болезни, амбулаторные карты пациентов и медицинская информационная система «ВистаМед». С помощью данных медицинской документации были получены сведения о характере жалоб и данных анамнеза заболевания и жизни, свидетельствующих о течении основного заболевания, наличии признаков недостаточности питания и/или ее клинических проявлений. Также учитывались данные антропометрических исследований, сведения о проведенном лечении и развитии тех или иных осложнений. По данным документации были получены сведения о том, проводилась ли оценка нутритивного статуса, и получал ли пациент нутритивно-метаболическую терапию на фоне лечения основного заболевания.

Клиническое обследование пациентов, включенных в проспективную часть исследования, включало в себя весь необходимый объем исследований, установленный согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению рака желудка, утвержденным Министерством Здравоохранения Российской Федерации [22, 120, 127]. Проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, тщательный физикальный осмотр с оценкой соматометрических параметров,

оценка клинического течения заболевания. Отдельное внимание в каждом индивидуальном случае уделялось оценке нутритивного статуса с активным поиском признаков трофологических нарушений и/или предрасполагающих факторов.

Среди лабораторных исследований обязательными являлись:

- клинический анализ крови с указанием лейкоцитарной формулы;
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, общий белок, альбумин, С-реактивный белок, креатинин, мочевины, ЩФ, ЛДГ, глюкоза);
- коагулограмма;
- общий анализ мочи;
- анализ крови на RW, Ф-50, HCV, HBsAg.

В качестве методов инструментальной диагностики были приняты к использованию:

- компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с пероральным и внутривенным контрастированием;
- электрокардиограмма;
- эхокардиограмма;
- фиброгастродуоденоскопия с биопсией подозрительных очагов;
- гистологическое и иммуногистохимическое исследование материалов биопсии;
- диагностическая лапароскопия со смывами из брюшной полости и полости малого таза;
- цитологическое исследование смывов из брюшной полости и полости малого таза с целью исключения диссеминации процесса.

В ряде случаев также выполнялись эндосонография (эндо-УЗИ) с целью уточнения границ опухоли и степени распространенности процесса, рентгеноскопия пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, УЗИ шейных лимфатических узлов для исключения их вторичного поражения.

Общесоматический статус пациентов оценивался согласно шкале ECOG и индексу Карновского (таблицы 4, 5).

2.2.2 Исследование нутритивного статуса пациентов

Для оценки состояния нутритивного статуса 100 пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования и получавших в период с 2013 по 2018 гг. в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России противоопухолевую терапию по поводу верифицированного местнораспространенного рака желудка, были проанализированы данные медицинской документации. На основании исследованных материалов были получены сведения о характере предъявляемых жалоб, данных анамнеза заболевания и жизни, которые бы свидетельствовали о течении основного заболевания, а также о наличии клинических проявлений недостаточности питания. Учитывались данные антропометрических исследований, определялась динамика показателей массы тела, были проанализированы сведения о проведенном лечении и развитии тех или иных осложнений на фоне терапии. По данным документации были получены сведения о том, проводилась ли пациенту оценка нутритивного статуса, и получал ли пациент нутритивно-метаболическую терапию на фоне лечения основного заболевания. В исследование были включены данные о пациентах, которым не проводился скрининг нарушений питания, и не осуществлялась нутритивная поддержка на фоне противоопухолевого лечения.

Комплексное исследование нутритивного статуса пациентов, включенных в проспективную часть исследования, проводилось на этапе первичной диагностики и при каждой последующей явке в период проведения этапа неoadъювантной химиотерапии.

В связи с необходимостью использования простых и доступных методов обследования, которые могут быть применимы в рутинной онкологической практике, комплексная оценка нутритивного статуса пациентов включала в себя:

- тщательный сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни;

- физикальный осмотр с оценкой соматометрических параметров (рост, масса тела, ИМТ, площадь поверхности тела, индекс Соловьева), оценка клинического течения заболевания;
- риск развития нутритивной недостаточности и степень выраженности нарушений питания оценивались при помощи специализированной шкалы нутриционного риска, адаптированной для пациентов с местнораспространенным раком желудка;
- измерение мышечной силы кисти выполнялось путем проведения динамометрии при помощи динамометра кистевого ДК-100-э;
- выбор лабораторных показателей для диагностики и оценки динамики нутритивных нарушений был сделан в пользу наиболее доступных параметров: уровень гемоглобина, лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов, общего белка, альбумина и С-реактивного белка.

Общий анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе модульного типа SYSMEX XN-1000 от производителя Sysmex Corporation, Япония. Для биохимических исследований крови использовался биохимический анализатор Architect с4000 фирмы-производителя Abbott Laboratories, США.

- Использовался биоимпедансный анализ компонентного состава тела в качестве инструментального метода оценки состояния мышечной массы тела.

Биоимпедансметрия проводилась с помощью компьютеризированного мониторингового комплекса кардио-респираторной системы и гидратации тканей КМ-АР-01, комплектация реограф (анализатор импедансный состава тела «АИСТ») (рисунок 5, 6). Пример акта заключения протокола исследования состава тела с помощью данного аппарата представлен на рисунке 7.



Рисунок 5 – Биоимпедансметр АИСТ «Диамант».



Рисунок 6 – Положение электродов при проведении биоимпедансметрии.

В группе наблюдения проведение нутритивной поддержки инициировалось до начала специализированного противоопухолевого лечения вне зависимости от нутритивного статуса пациентов.

Мониторинг нутритивного статуса проводился при каждом визите пациента к онкологу (каждые 14-21 день) с применением комплексного подхода к оценке статуса питания и использованием всего перечня методов, перечисленных выше.

2.3 Лечение пациентов

Проведение периоперационной химиотерапии (неoadъювантный и адъювантный этап) реализовывалось в условиях отделения краткосрочной противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Проведение хирургического этапа лечения осуществлялось в условиях хирургического отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

2.3.1 Методика лечения пациентов

с местнораспространенным раком желудка

После получения морфологической верификации, исключения наличия свободных опухолевых клеток в брюшной полости и полости малого таза и подтверждения местнораспространенного характера опухолевого процесса в результате комплексного обследования по решению мультидисциплинарного консилиума для всех пациентов, включенных в исследование, был разработан индивидуальный план комбинированного лечения. Оптимальным вариантом лечения местнораспространенного рака желудка ($T_{2-4}N_{0-3}M_0$, согласно классификации TNM 8-го издания, 2017) считается проведение периоперационной химиотерапии в комбинации с радикальным оперативным

вмешательством в адекватном объеме в пределах здоровых тканей (резекция R0) в сочетании с оптимальной лимфодиссекцией.

На первом этапе проводилось 3-4 цикла неoadъювантной химиотерапии по схемам на основе препаратов фторпиримидинового ряда (5-фторурацил). Выбор схемы системного противоопухолевого лечения в каждом индивидуальном случае основывался на функциональном статусе пациента (по шкале ECOG и индексу Карновского), наличии коморбидного фона, выраженности клинических проявлений опухолевого процесса. В исследовании применялись следующие схемы лекарственного противоопухолевого лечения: FOLFOX-6 (оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил), PF (цисплатин, 5-фторурацил), ECF (эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил), FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил). За период наблюдения всего проведено 725 циклов неoadъювантной химиотерапии на основе фторпиримидинов, в среднем на одного пациента приходилось 3,6 цикла (3,85 в группе наблюдения; 3,4 в группе контроля). Расчет доз препаратов производился по площади поверхности тела пациента (BSA, м²).

После завершения этапа неoadъювантной химиотерапии проводилось контрольное обследование по онкологическому протоколу согласно рекомендациям по диагностике и лечению рака желудка [22, 120] для оценки эффективности противоопухолевого лечения и планирования дальнейшего лечения.

При отсутствии признаков прогрессирования процесса и исключении наличия отдаленных метастатических очагов по данным контрольного обследования после дополнительного функционального обследования в условиях хирургического отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России всем пациентам был проведен этап хирургического лечения. Оперативные вмешательства проводились в объемах, которые определялись для каждого пациента индивидуально, исходя из локализации первичной опухоли и распространенности процесса. В дальнейшем при статистическом анализе базы данных был оценен характер оперативных

вмешательств: значимых различий между группами исследования не обнаружено ($p < 0,05$).

Через 3-6 недель от момента оперативного вмешательства после осмотра врача-онколога, специализирующегося на проведении системного противоопухолевого лечения солидных опухолей, при условии отсутствия противопоказаний и удовлетворительном общем состоянии пациента инициировался второй этап (адьювантный) периоперационной химиотерапии с применением той же схемы, которая использовалась в дооперационном периоде.

2.3.2 Методика нутритивной поддержки на фоне специализированного лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка

Всем пациентам, включенным в проспективную часть исследования, была выполнена комплексная оценка нутритивного статуса с целью своевременного предупреждения или коррекции уже имеющихся расстройств питания. Пациентами данной группы были получены рекомендации в отношении диеты, в том числе им рекомендовалось проведение активной нутритивной поддержки с дополнительным использованием энтеральных сипинговых смесей в зависимости от суточной потребности в белковом и энергетическом обеспечении.

Для проведения адекватной нутритивной поддержки с учетом индивидуальных особенностей статуса питания обязателен расчет суточного расхода энергии пациента. Менее трудоемким способом определения энергетических потребностей пациента, находящегося в удовлетворительном состоянии, является расчет показателя основного обмена (ОО) с помощью уравнения Харриса-Бенедикта [116]:

$$ОО(\sigma) = (13,75 \times \text{масса тела (кг)}) + (5 \times \text{рост (см)}) - (6,8 \times \text{возраст (года)}) + 66$$

$$ОО(\varphi) = (9,6 \times \text{масса тела (кг)}) + (1,8 \times \text{рост (см)}) - (4,7 \times \text{возраст (года)}) + 655 \quad (3)$$

Учитывая, что данная расчетная формула изначально была разработана для использования на здоровой популяции, для ее адаптации к клинической практике при расчете фактического (действительного) расхода энергии (ДРЭ) пациента следует использовать поправочные индексы (коэффициенты), характеризующие дополнительное количество энергии в зависимости от стрессорного фактора [77, 95, 116].

$$\text{ДРЭ} = \text{показатель основного обмена} \times \text{фактор активности} \times \\ \times \text{фактор повреждения} \times \text{термальный фактор} \times \text{дефицит массы тела} \quad (4)$$

Энергетические и пластические потребности организма удовлетворяются за счет обеспечения поступления в организм основных нутриентов: углеводов, белков и жиров. 1 г углеводов и белков эквивалентны 4 ккал, 1 г жиров – 9 ккал [116]. Потребности энергетическом обеспечении у онкологических пациентов с учетом поправочных индексов (таблица 8) [5] составляют 30-40 ккал/кг/сутки. При наличии признаков тяжелых нарушений питания потребности могут достигать 45 ккал/кг/сутки [116].

Таблица 8 – Значение коэффициентов метаболической поправки

Фактор активности		Фактор повреждения	
Постельный режим	1,1	Небольшие операции	1,1
Палатный режим	1,2	Переломы костей	1,2
Общий режим	1,3	Большие операции	1,3
Дефицит массы тела		Онкологическое заболевание	1,3
от 10 до 20%	1,1	Перитонит	1,4
от 20 до 30%	1,2	Сепсис	1,5
более 30%	1,3	Множественные травмы	1,6
Термальный фактор		ЧМТ	1,7
38 °С	1,1	Ожоги (<30%)	1,7
39 °С	1,2	Ожоги (30-50%)	1,8
40 °С	1,3	Ожоги (50-70%)	2
41 °С	1,4	Ожоги (>70%)	2,2

При формировании рациона онкологического пациента важно соблюдать пропорциональность в количестве нутриентов: за счет углеводов должно обеспечиваться от 50 до 70%, за счет жиров соответственно от 50 до 30% небелковых ккал. Количество потребления белка в условиях противоопухолевого лечения должно составлять от 1,5 до 2 г/кг/сутки. Калорийность суточного рациона для пациентов, получающих противоопухолевое лечение в стационарных условиях, должна составлять не менее 20-25 ккал/кг/сутки, тогда как суточный калораж для амбулаторных пациентов должен быть выше и составлять 25-30 ккал/кг/сутки [12, 15]. Данное отличие связано с тем, что суточные энергетические затраты пациентов, получающих медицинскую помощь амбулаторно, выше в связи с большей повседневной активностью.

Также важным аспектом проведения адекватной нутритивной поддержки является необходимость расчета энергетической и белковой потребности пациентов в зависимости от наличия или отсутствия избыточной жировой массы тела и морбидного ожирения. Для пациентов, имеющих избыточный вес, потребности в энергетическом и белковом обеспечении определяют в расчете на идеальную (рекомендуемую) массу тела, тогда как для пациентов с нормальным показателем индекса массы тела или при ее дефиците данный показатель должен рассчитываться на фактическую. Это позволяет нивелировать риск избыточного или недостаточного введения питательных субстратов.

С целью самоконтроля и оценки динамики состояния питания пациенты вели дневники, в которых подробным образом описывали свой рацион, состояние аппетита, динамику массы тела, имеющиеся гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, диарейный и констипационный синдромы), количество потребляемой жидкости и специализированных смесей в течение дня (рисунок 8).

Для динамического наблюдения за объемом суточного рациона на фоне противоопухолевого лечения пациенты проводили примерную оценку потребляемой порции на каждый прием пищи в процентах. Данный подход

позволил повысить комплаентность пациентов к соблюдению рекомендаций по питанию и использованию дополнительных энтеральных смесей.

Как известно для пациентов с нутритивной недостаточностью для повышения биодоступности белка и с целью профилактики или коррекции явлений саркопении необходима физическая активность [24, 105]. В рамках мультидисциплинарного подхода к онкологической реабилитации пациентам, включенным в проспективную часть исследования, на каждом из этапов лечения проводилось консультирование врачом или инструктором по лечебной физкультуре. Его целями являлись составление плана и выработка тактики физической реабилитации, которая, как известно, должна осуществляться на всем протяжении лечения онкологического заболевания.

Дата: День от начала лечения:

Масса тела (утром): кг

Тошнота / рвота / диарея / запор (подчеркнуть при наличии)

Самооценка аппетита:



	Примерное меню	Объем пищи относительно тарелки (%)
Завтрак	ВАРЕНОЕ ЯЙЦО 1шт ОВСЯНАЯ КАША ЧАЙ	~ 50%
Перекус	БУТЕРБРОД С СЫРОМ 1	
Обед	КУРИНЫЙ БУЛЬОН МАКАРОНЫ С СЫРОМ	~ 50% ~ 50%
Перекус	БАНАН 1 ЧАЙ	
Ужин	МАКАРОНЫ С СЫРОМ	50%
Перекус перед сном	ЧАЙ БУТЕРБРОД С КОЛБАСОЙ 1	
Объем жидкости, выпитой в течение дня	1 л	
Объем специализированного питания (мл)	350 мл (2,5 бутылочки)	

Рисунок 8 – Пример заполненной страницы дневника питания.

Мониторинг состояния нутритивного статуса и реализация нутритивной поддержки проводились в течение всего периода противоопухолевого лечения. Основным периодом, в который проводился полный объем активной комплексной диагностики при каждой госпитализации, представлялся период проведения неoadьювантной химиотерапии. В день поступления в стационар при каждой госпитализации обязательными были сбор жалоб, субъективная оценка пациентом динамики общего самочувствия и симптомов заболевания. Выполнялся забор крови для проведения клинического и биохимического анализов крови, измерялась масса тела с оценкой ее динамики, проводились динамометрия и биоимпедансный анализ компонентного состава тела, оценивалась динамика показателей. При необходимости вносились коррективы в индивидуальный план нутритивной поддержки.

Пациентам в группе контроля в силу различных причин не проводилась своевременная комплексная оценка риска развития нутритивной недостаточности, и не было рекомендовано проведение нутритивно-метаболической терапии, либо пациенты самостоятельно отказывались от соблюдения рекомендаций по диетотерапии и нутритивной поддержке.

2.4 Критерии оценки эффективности противоопухолевого лечения

Оценка динамики основного процесса и эффективности противоопухолевого лечения проводилась согласно критериям системы RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumours, 2008) [138]. Обязательным условием являлось использование внутривенного контрастирования с единой методикой постконтрастного сканирования при проведении КТ-исследования.

Критерии оценки:

- 1) Частичный ответ (регресс) (Partial Response, PR) подразумевает под собой уменьшение суммы размеров маркерных очагов на $\geq 30\%$.

- 2) Стабилизацией заболевания (Stable Disease, SD) является уменьшение суммы диаметров основных маркерных очагов менее чем на 30% или ее увеличение <20%.
- 3) Полный ответ (регресс) (Complete Response – CR) предполагает исчезновение всех ранее имевшихся опухолевых очагов, и любой из ранее пораженных лимфатических узлов при измерении по короткой оси имеет диаметр <10 мм.
- 4) Прогрессирование заболевания (Progressive Disease, PD) регистрируется при увеличении суммы размеров основных маркерных очагов на $\geq 20\%$ и при появлении новых очагов вторичного поражения.

Степень выраженности нежелательных явлений, возникших на фоне противоопухолевого лечения оценивалась по шкале токсичности согласно критериям NCI CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, 2017) (приложение 3) [132].

2.5 Статистический анализ

Расчет размера выборки был произведен при помощи программного пакета EpiInfo-7 v.7.2.2.6, по методу J.L. Fleiss, разработчик: CDC (Centers for Disease Control and Prevention), США. Использовался раздел «STATCALC» для когортных исследований на основе статистической мощности 80%. Было запланировано включить в исследование 200 больных местнораспространенным раком желудка (по 100 пациентов в каждую из двух сравниваемых групп) с учетом ожидаемой доли выбывания 10%.

База данных формировалась при помощи MS Excel. На преаналитическом этапе все манипуляции с базой данных осуществлялись в программах Microsoft Office Access.

Статистический анализ выполнен с помощью программы IBM SPSS версии 20.0 с расширенным модулем анализа выживаемости.

Базовые методы дескриптивной статистики использовались с целью подготовки описательного материала. Описательная статистика для качественных

данных приводилась в виде количества пациентов, обладающих исследуемым признаком, и доли размера этой подгруппы пациентов в общей группе, выраженной в процентах n ($n\%$) или $n\%$ (n). Методы параметрической и непараметрической статистики применены при анализе переменных в базе данных. Тип переменных (количественные, ранговые либо номинативные) и распределения количественных переменных являлись основанием для выбора статистических критериев. Параметрическая статистика применялась в выборках при условии нормального распределения (по критерию Колмогорова-Смирнова). С целью поиска межгрупповых различий в выборках с нормальным распределением переменных применялся t -тест Стьюдента. При ненормально распределенных показателях анализ межгрупповых различий проводился с применением непараметрического рангового критерия Манна–Уитни. Для поиска различий в выборках по качественным характеристикам использовался критерий χ^2 .

Корреляция Пирсона (для нормально распределенных переменных) и ранговая корреляция Спирмена (в случае ненормального распределения) с вычислением коэффициента корреляции применялись целью поиска связи между двумя количественными величинами.

Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана-Мейера, при этом рассматривалась как БСВ, так и ОВ. В первом случае в качестве произошедшего события считались рецидив, прогрессирование заболевания или смерть пациента, во втором – смерть пациента. Кривые дожития между группами пациентов, имеющих и не имеющих нутритивную недостаточность, сравнивались между собой при помощи логрангового критерия. Для исследования выживаемости применяли правое однократное цензурирование (цензурированными считали пациентов, у которых на протяжении наблюдения не произошло терминальное событие), которое осуществлялось согласно дате последнего контакта с пациентом. Пациенты, информацию о состоянии которых получить не удалось, обозначались как «потерянные для последующего наблюдения» и цензурировались датой последнего контакта с ними.

Построение кривых выживаемости Каплана–Майера позволило графически представить результаты анализа выживаемости. Анализ различий между группами происходил с применением тестов лог-ранк, Бреслоу, Тарона-Вэра.

Отношение рисков наступления событий в обеих группах сравнивалось путем применения регрессии Кокса с независимыми от времени ковариатами. Был проведен унивариантный (однофакторный) анализ с вычислением отношения шансов и 95% доверительных интервалов. Затем для взаимно независимых переменных, которые оказали наиболее значимое влияние на зависимую переменную в унивариантном анализе, был выполнен мультивариантный (многофакторный) анализ. Переменные включались в регрессионную модель Кокса пошагово. Наиболее качественная мультивариантная модель выбрана по коэффициенту псевдо-R² Нагелькерка.

Во всех случаях при проверке гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Определение диагностической значимости специализированной шкалы нутриционного риска, адаптированной для пациентов с МРРЖ, производилось посредством ROC-анализа чувствительности и специфичности шкалы с применением статистического программного обеспечения MedCalc.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническая характеристика пациентов с местнораспространенным раком желудка

В исследование были включены данные о 200 пациентах с местнораспространенным раком желудка, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2013 по 2020 гг.

Были выделены две группы пациентов: в группу наблюдения вошли пациенты, которым выполнялась комплексная диагностика нутритивного статуса. Пациенты данной группы получали активную нутритивно-метаболическую терапию на фоне комплексного лечения, начиная с этапа неoadьювантной химиотерапии.

В группу контроля вошли пациенты, которым по различным причинам не проводилась полноценная диагностика нутритивного статуса и не назначалась нутритивная поддержка.

3.2 Анализ основных характеристик пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе наблюдения

3.2.1 Клиническая характеристика пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе наблюдения

Для статистической обработки полученных данных была представлена выборка из 100 пациентов с верифицированным местнораспространенным раком желудка (56 мужчин и 44 женщины) в возрасте от 28 до 78 лет (средний возраст $57,3 \pm 11,2$ лет), получавших противоопухолевое лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ в период с 2018 по 2020 гг.

Всем пациентам после первичной диагностики заболевания с целью оценки распространенности опухолевого процесса и планирования дальнейшего лечения на первом этапе была выполнена диагностическая лапароскопия с получением смывов с брюшной полости и срочным цитологическим исследованием для исключения наличия диссеминации процесса по брюшине. В дальнейшем все пациенты прошли этап неoadъювантной химиотерапии в запланированном объеме. Пациентам, включенным в группу наблюдения, выполнялась комплексная диагностика нутритивного статуса, на результатах которой основывались составление плана и реализация активной нутритивно-метаболической терапии.

3.2.2 Анализ оценки нутритивного статуса пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе наблюдения

Анализ полученных результатов в группе наблюдения (n=100) показал, что в данной группе пациентов до начала лечения признаки нутритивной недостаточности, оцениваемые по шкалам нутриционного риска, наблюдались в 54% (n=54) случаев. Была оценена частота встречаемости нутритивной недостаточности в группе пациентов после завершения этапа НАПХТ: показатель нутритивной недостаточности в группе снизился до 1% (n=1). Данные показатели являются статистически значимыми ($p < 0,001$). На основании полученных данных можно утверждать, что проведение рутинной нутритивно-метаболической терапии на фоне неoadъювантной химиотерапии в рамках лечения местнораспространенного рака желудка позволяет эффективно корректировать нутритивный статус пациентов. В качестве критериев успешности проведения нутритивной поддержки следует рассматривать значимое сокращение нутриционного риска в группе наблюдения, оцениваемого по специализированным шкалам, динамику лабораторно-инструментальных показателей.

3.2.3 Анализ эффективности неоадьювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе наблюдения в зависимости от состояния нутритивного статуса

При оценке частоты объективного ответа после завершения этапа НАПХТ были получены статистически значимые различия в группах пациентов по частоте ответов. В группе пациентов, у которых до начала лечения имелась нутритивная недостаточность (n=54), частичный регресс опухоли наблюдался в 51,9% случаев (n=28), а группе без нутритивной недостаточности (n=46) этот показатель составил 69,6% (n=32) ($p < 0,001$). Прогрессирования заболевания среди пациентов, у которых не были обнаружены признаки питательной недостаточности, зафиксировано не было, тогда, как в группе пациентов с признаками нутритивной недостаточности, имевшимися до начала НАПХТ, данный показатель составил 1,9% (n=1).

При оценке частоты патоморфологического ответа были получены результаты, которые показывают, что в группе пациентов, имеющих признаки питательной недостаточности, имеется тенденция к снижению степени патоморфологического ответа. Распределение по степеням патоморфологического ответа на лечение (G) в группах с признаками нутритивной недостаточности и без них представлено в таблице 9.

Таблица 9 – Частота патоморфологического ответа на неоадьювантную химиотерапию в группе наблюдения в зависимости от наличия нутритивной недостаточности

Степень патоморфологического ответа (G)*	Группа пациентов без НН (n=46), %	Группа пациентов с НН (n=54), %	p
G ₀	8,7 (n=4)	3,7 (n=2)	<0,001
G ₁	56,5 (n=26)	70,4 (n=38)	
G ₂	24 (n=11)	16,6 (n=9)	

Продолжение таблицы 9

G ₃	10,8 (n=5)	9,2 (n=5)	
Примечание – * – приведены степени патоморфологического ответа опухоли на лечение согласно классификации Японской ассоциации по изучению рака желудка (JGCA).			

Степень патоморфологического ответа G₃ согласно классификации Японской ассоциации по изучению рака желудка (JGCA) подразумевает отсутствие остаточной инвазивной опухоли после проведенного лекарственного лечения. Степень патоморфологического ответа G₀ согласно классификации Японской ассоциации по изучению рака желудка (JGCA) подразумевает сохранение 50% и более объема опухолевой ткани после проведенного лекарственного лечения.

Была оценена частота осложнений в группах пациентов. Согласно полученным данным частота развития некоторых осложнений в группе пациентов, у которых не было признаков нутритивной недостаточности до начала лечения, была достоверно ниже, чем в другой группе ($p < 0,05$): нейтропения 3-4 степени 21,7% против 44,5% соответственно, фебрильная нейтропения 4,3% против 24,1% соответственно, тошнота/рвота 17,4% против 37% соответственно, диарея 3 степени 4,3% против 20,4% соответственно, астенический синдром 3 степени 4,3% против 57,3% соответственно. Частота встречаемости тех или иных осложнений представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Частота встречаемости различных осложнений на фоне неoadьювантной химиотерапии в группе наблюдения в зависимости от наличия нутритивной недостаточности

Осложнение	Группа пациентов без НН (n=46), %	Группа пациентов с НН (n=54), %	p
Нейтропения 3-4 степени	21,7 (n=10)	44,5 (n=24)	0,043
Фебрильная нейтропения	4,3 (n=2)	24,1 (n=13)	0,006

Продолжение таблицы 10

Анемия 3-4 степени	2,2 (n=1)	1,9 (n=1)	0,91
Тошнота/рвота 3 степени	17,4 (n=8)	37 (n=20)	0,029
Диарея 3 степени	4,3 (n=2)	20,4 (n=11)	0,018
Мукозиты 3 степени	4,3 (n=2)	11,1 (n=6)	0,21
Астенический синдром 3 степени	4,3 (n=2)	57,8 (n=15)	0,002
ВТЭО	6,5 (n=3)	5,6 (n=3)	0,84

Учитывая полученные данные можно говорить о том, что в группе пациентов, у которых до начала лечения имелись трофологические нарушения, частота встречаемости осложнений превышает таковую в группе без нутритивной недостаточности ($p=0,001$). Были получены статистически значимые различия между пациентами, имеющими признаки трофологических нарушений, и без них по следующим показателям: развитие клинически значимой нейтропении 3-4 степени, развитие фебрильной нейтропении на фоне химиотерапевтического лечения, частота встречаемости гастроинтестинальных симптомов (тошнота, рвота, диарея) и конституциональных нарушений в виде астенического синдрома (слабость).

Таким образом, полученные данные могут говорить о том, что пациенты при наличии признаков нутритивной недостаточности, имеющих до начала специализированного лечения, демонстрируют тенденцию к ухудшению переносимости неоадьювантной химиотерапии.

3.2.4 Анализ показателей выживаемости у пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе наблюдения в зависимости от состояния нутритивного статуса

Анализ полученных результатов в группе наблюдения ($n=100$) показал, что 2-летняя БСВ пациентов, не имевших признаков НН до начала лечения, была

достоверно выше, чем у пациентов с исходными ННГ (100% против 57,5% соответственно, (HR 0; $p < 0,001$).

Значения показателей 2-летней бессобытийной выживаемости пациентов с МРРЖ в зависимости от наличия НН представлены на рисунке 9 и приведены в таблице 11.

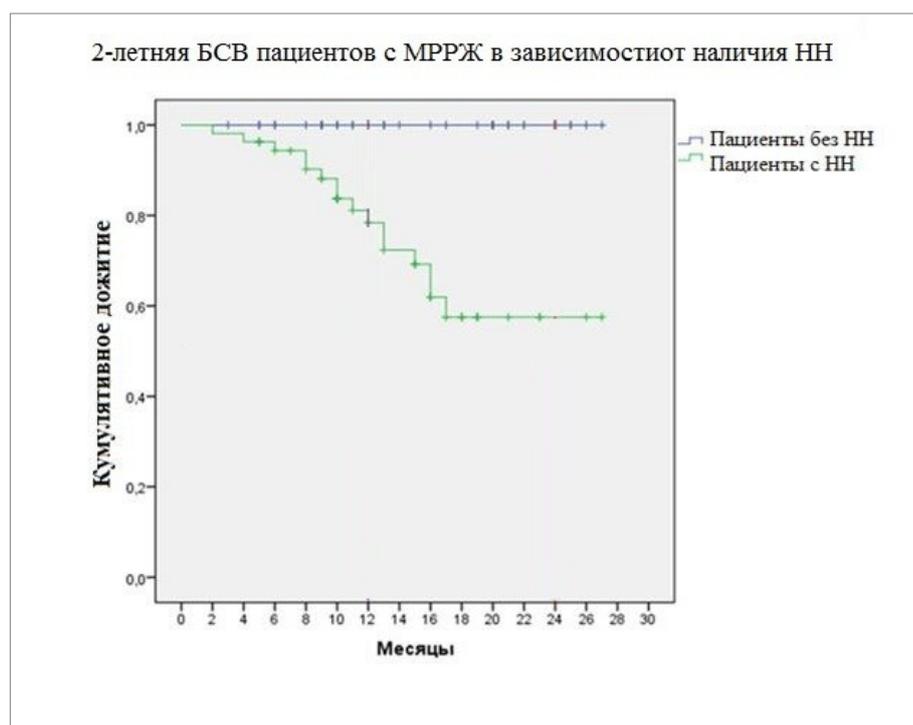


Рисунок 9 – 2-летняя БСВ пациентов с МРРЖ

в зависимости от наличия нутритивной недостаточности в группе наблюдения.

Таблица 11 – Сравнительная оценка показателей бессобытийной выживаемости в зависимости от наличия нутритивной недостаточности в группе наблюдения

Группа	n=	1-летняя БСВ	2-летняя БСВ	Отношение рисков (95% ДИ)	p, χ^2	Средняя выживаемость, мес (95% ДИ)	Медиана выживаемости, мес (95% ДИ)	p-значение логрангового критерия
НН-	46	100%	100%	0	<0,001	-	Не достигнута	<0,001
НН+	54	78,4%	57,5%			20,5 (18,0;23,0)		

Поскольку в группе пациентов, не имеющих признаков нутритивной недостаточности, события отмечены не были, показатели средней выживаемости в данной подгруппе и медианы рассчитать не представляется возможным.

Расчет показателей общей выживаемости не возможен в связи с тем, что на момент окончания наблюдения все пациенты, включенные в группу наблюдения, были живы.

Принимая во внимание тот факт, что в группе наблюдения отмечались тенденции к улучшению показателей статуса питания, полученные данные могут свидетельствовать о том, что проведение рутинной нутритивной поддержки на фоне неoadьювантной химиотерапии в рамках комплексного лечения местнораспространенного рака желудка позволяет уберечь пациентов от нарастания нутриционных нарушений.

3.3 Анализ основных характеристик пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе контроля

3.3.1 Клиническая характеристика пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе контроля

Для статистической обработки полученных данных была представлена выборка из 100 пациентов с верифицированным местнораспространенным раком желудка (65 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 25 до 77 лет (средний возраст $56,9 \pm 11$ лет), получавшим противоопухолевое лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» МЗ РФ в период с 2013 по 2018 гг.

Всем пациентам после первичной диагностики заболевания с целью оценки распространенности опухолевого процесса и планирования дальнейшего лечения на первом этапе была выполнена диагностическая лапароскопия с получением смывов с брюшной полости и срочным цитологическим исследованием для

исключения наличия диссеминации процесса по брюшине. В дальнейшем все пациенты прошли этап неoadъювантной химиотерапии.

Средний возраст в группе на момент начала лечения составил $56,9 \pm 11$ лет. Средний возраст мужчин – $56,5 (\pm 10,9)$ лет, женщин – $57,6 (\pm 11,2)$ лет.

3.3.2 Анализ оценки нутритивного статуса пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе контроля

Анализ полученных результатов в группе контроля (ретроспективная часть исследования) ($n=100$) показал, что в данной группе пациентов до начала лечения признаки нутритивной недостаточности наблюдались в 47% ($n=47$) случаев. Также была проведена оценка частоты встречаемости нутритивной недостаточности в группе пациентов после завершения этапа НАПХТ, которая показала, что частота нутритивной недостаточности в группе возросла до 62% ($n=62$). Данные показатели являются статистически значимыми ($p < 0,001$). Таким образом, можно утверждать, что проведение химиотерапевтического лечения оказывает значимое негативное влияние на состояние нутритивного статуса пациентов.

3.3.3 Анализ эффективности неoadъювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе контроля в зависимости от состояния нутритивного статуса

При оценке частоты объективного ответа после завершения этапа НАПХТ были получены статистически значимые различия в группах пациентов по частоте ответов. В группе пациентов, у которых нутритивная недостаточность имелаась до начала лечения ($n=47$), частичный регресс опухоли наблюдался в 40,4% случаев ($n=20$), а группе без нутритивной недостаточности ($n=53$) этот показатель составил 71,7% ($n=38$) ($p < 0,001$). Частота прогрессирования заболевания у пациентов с признаками нутритивной недостаточности превышала

таковую в группе без нарушений питания: 8,5% (n=4) и 3,8% (n=2) соответственно (p=0,001).

При оценке частоты патоморфологического ответа были получены результаты, которые показывают, что в группе пациентов, имевших признаки трофологических нарушений до начала лечения, имеет место снижение степени патоморфологического ответа. Распределение по степеням патоморфологического ответа на лечение (G) в группах с признаками НН и без них представлено в таблице 12.

Таблица 12 – Частота патоморфологического ответа на неоадьювантную химиотерапию в группе пациентов с местнораспространенным раком желудка в зависимости от наличия нутритивной недостаточности

Степень патоморфологического ответа (G)*	Группа пациентов без НН (n=53), %	Группа пациентов с НН (n=47), %	p
G ₀	0	23,4 (n=11)	<0,001
G ₁	15,1 (n=8)	38,3 (n=18)	
G ₂	60,4 (n=32)	31,9 (n=15)	
G ₃	22,6 (n=12)	4,3 (n=2)	
Примечание – * – приведены степени патоморфологического ответа опухоли на лечение согласно классификации Японской ассоциации по изучению рака желудка (JGCA).			

По данным медицинской документации была оценена частота осложнений в группах пациентов в зависимости от наличия нутритивной недостаточности. Была оценена частота осложнений в группах пациентов. Согласно полученным данным частота развития некоторых осложнений в группе пациентов, у которых не было признаков нутритивной недостаточности до начала лечения, была достоверно ниже, чем в другой группе (p<0,05): нейтропения 3-4 степени 33,9% против 61,7% соответственно, фебрильная нейтропения 7,5% против 27,6% соответственно, тошнота/рвота 13,2% против 19,1% соответственно, мукозиты 3 степени 3,7% против 27,6% соответственно, астенический синдром 3 степени

16,9% против 53,2% соответственно ($p \leq 0,001$). Частота встречаемости тех или иных осложнений представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Частота встречаемости различных осложнений на фоне НАХТ в группе пациентов с МРРЖ в зависимости от наличия НН

Осложнение	Группа пациентов без НН (n=53), %	Группа пациентов с НН (n=47), %	p
Нейтропения 3-4 степени	33,9 (n=18)	61,7 (n=29)	<0,001
Фебрильная нейтропения	7,5 (n=4)	27,6 (n=13)	<0,001
Анемия 3-4 степени	9,4 (n=5)	10,6 (n=5)	>0,05
Тошнота/рвота 3 степени	13,2 (n=7)	19,1 (n=9)	<0,05
Диарея 3 степени	22,6 (n=12)	25 (n=11)	>0,05
Мукозиты 3 степени	3,7 (n=2)	27,6 (n=13)	<0,05
Астенический синдром 3 степени	16,9 (n=9)	53,2 (n=25)	<0,05
ВТЭО	18,8 (n=10)	21,3 (n=10)	>0,05

3.3.4 Анализ показателей выживаемости у пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе контроля в зависимости от состояния нутритивного статуса

Согласно полученным данным значения показателей бессобытийной и общей выживаемости в группе пациентов без признаков нутритивной недостаточности превышают таковые в группе пациентов, имеющих признаки нарушений питания.

В группе пациентов, имеющих признаки трофологических нарушений (n=47), показатель 5-летней бессобытийной выживаемости составил лишь 15,1%, тогда как в группе без недостаточности питания (n=53) этот показатель достиг 45,1% (HR [95%ДИ] 1,78 (1,03;3,10); $p=0,026$)) (рисунок 10, таблица 14).

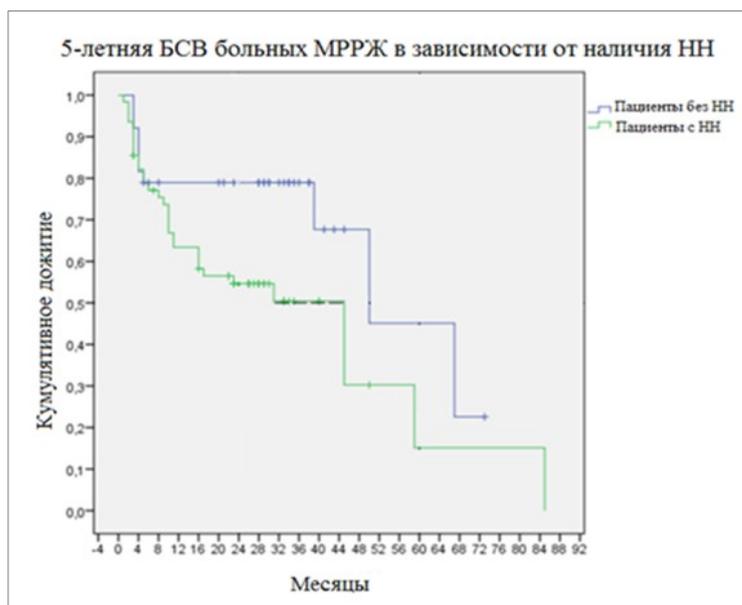


Рисунок 10 – 5-летняя БСВ пациентов с МРРЖ в зависимости от наличия НН в группе контроля.

Таблица 14 – Сравнительная оценка показателей 5-летней БСВ в зависимости от наличия НН в группе контроля

Группа	n	2-летняя БСВ	5-летняя БСВ	Отношение рисков (95% ДИ)	p, χ^2	Средняя выживаемости, мес (95% ДИ)	Медиана выживаемости, мес (95% ДИ)	p-значение логрангового критерия
НН-	53	78,9%	45,1%	1,78 (1,03;3,10)	0,026	48,0 (36,5;59,6)	50,0 (25,6;74,4)	0,035
НН+	47	54,6%	15,1%			35,8 (25,1;46,6)	45,0 (20,2;69,8)	

При оценке показателей общей выживаемости были получены следующие результаты: в группе пациентов, не имеющих признаков недостаточности питания (n=53), 5-летняя ОВ достигала 63,9%, при этом в группе пациентов с НН (n=47) этот показатель оказался значительно ниже и составил 24,5% (HR [95%ДИ] 1,77 (0,93;3,36); p=0,043)) (рисунок 11, таблица 15).

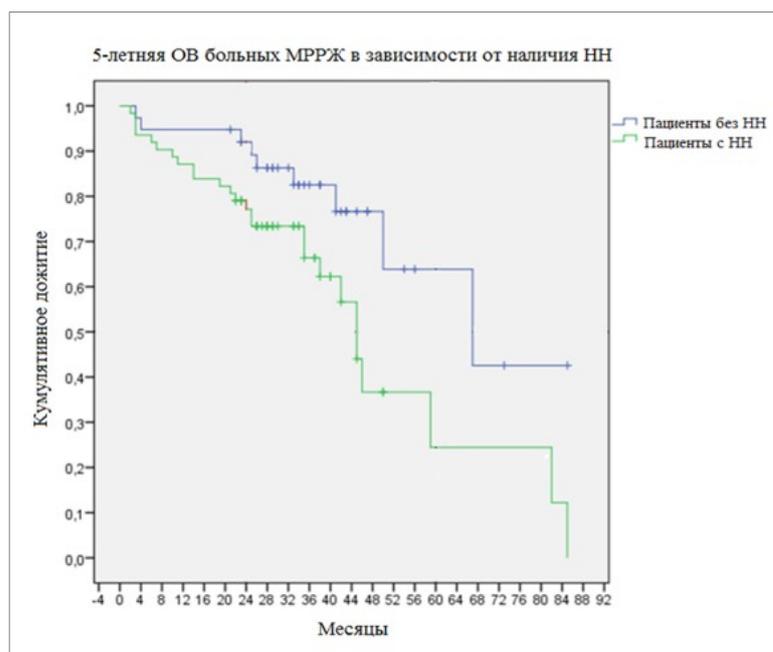


Рисунок 11 – 5-летняя ОВ пациентов с МРРЖ в зависимости от наличия нутритивной недостаточности в группе контроля.

Таблица 15 – Сравнительная оценка показателей 5-летней ОВ в зависимости от наличия НН в группе контроля

Группа	n	2-летняя ОВ	5-летняя ОВ	Отношение рисков (95% ДИ)	P, χ^2	Средняя выживаемость, мес (95% ДИ)	Медиана выживаемости, мес (95% Д)	P-значение логрангового критерия
НН-	53	92,0%	63,9%	1,77 (0,93;3,36)	0,043	62,7 (50,9;74,6)	67,0 (36,6;97,7)	0,024
НН+	47	77,2%	24,5%			46,6 (36,7;56,6)	45,0 (40,1;49,9)	

Принимая во внимание тот факт, что в группе контроля отмечалось ухудшение трофологического статуса на фоне НАПХТ, а также то, что в группе пациентов, имеющих признаки нутритивной недостаточности, основные оцениваемые показатели оказались ниже, полученные данные могут свидетельствовать о значимом негативном влиянии наличия нарушений

нутритивного гомеостаза на результаты противоопухолевого лечения местнораспространенного рака желудка.

3.4 Сравнительный анализ основных характеристик пациентов с местнораспространенным раком желудка

3.4.1 Сравнительный анализ нутритивного статуса пациентов с местнораспространенным раком желудка

При исследовании нутритивного статуса в группах наблюдения и контроля были получены следующие результаты: в группе наблюдения до начала лечения признаки нутритивной недостаточности, оцениваемые по шкалам нутриционного риска, наблюдались в 54% (n=54) случаев, тогда как в группе контроля этот показатель составил 47% (n=47) (рисунок 12).



Рисунок 12 – Сравнение частоты встречаемости нутритивной недостаточности у пациентов с местнораспространенным раком желудка до начала лечения.

Была оценена частота встречаемости нутритивной недостаточности в группах пациентов после завершения этапа НАПХТ: в группе наблюдения

показатель значительно снизился и составил 1% (n=1), в группе контроля напротив возрос до 62% (n=62) (рисунок 13).



Рисунок 13 – Сравнение частоты встречаемости нутритивной недостаточности у пациентов с местнораспространенным раком желудка после завершения этапа НАПХТ.

Таким образом, на основании полученных данных можно утверждать, что проведение химиотерапевтического лечения оказывает значимое негативное влияние на состояние нутритивного статуса пациентов.

Данные сравнительного анализа дают возможность полагать, что проведение своевременной комплексной оценки нутритивного статуса для ранней коррекции трофологических нарушений, а также проведение активной нутритивно-метаболической терапии на фоне специализированного противоопухолевого лечения позволяет уберечь пациентов группы риска по питательной недостаточности от прогрессирования нарушений нутритивного гомеостаза. Проведение нутритивной поддержки также дает возможность эффективной коррекции уже имеющихся нарушений питательного статуса.

3.4.2 Сравнительный анализ эффективности неоадьювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком желудка

При оценке частоты объективного ответа после завершения этапа НАПХТ в исследуемых группах были получены статистически значимые различия по частоте ответов (рисунок 14).



Рисунок 14 – Сравнение частоты объективных ответов на НАПХТ у пациентов с МРРЖ.

Нужно отметить, что частота частичного регресса в группе наблюдения превышает данный показатель, полученный в группе контроля. Прогрессирование заболевания на фоне НАПХТ в группе наблюдения встречалось реже (1% и 6% соответственно).

Были проанализированы данные о частоте объективных ответов на НАПХТ в исследуемых группах в зависимости от наличия признаков нутритивной недостаточности, имевшихся до начала лечения (рисунок 15).

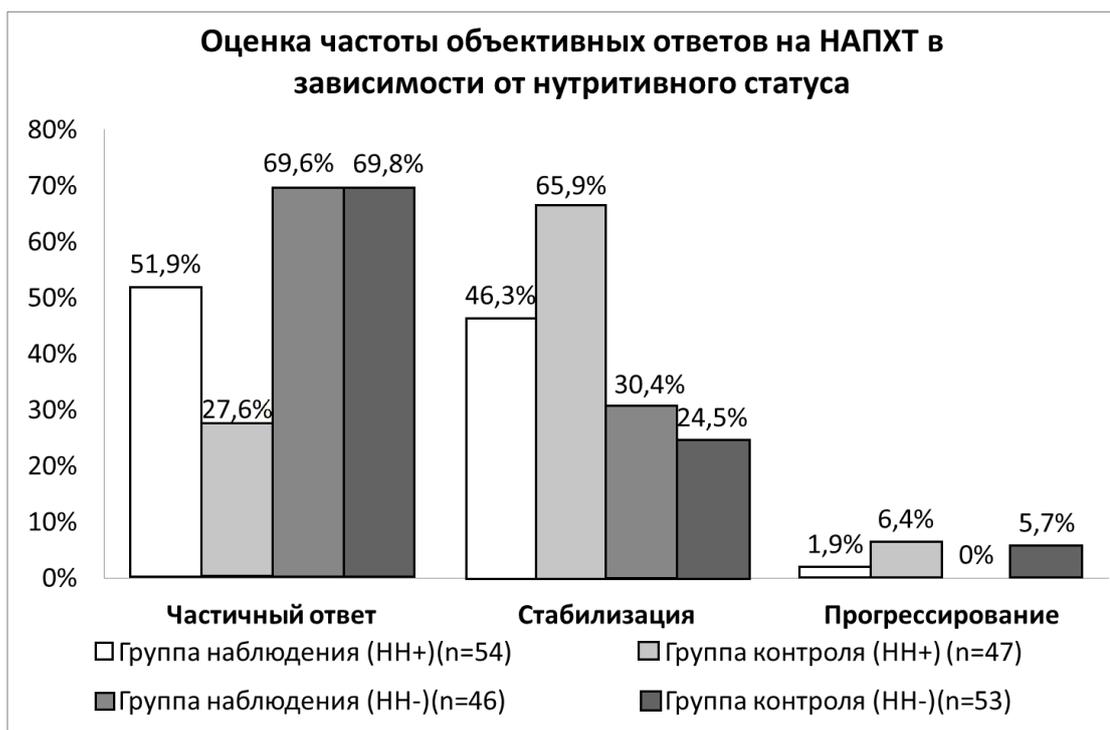


Рисунок 15 – Сравнение частоты объективных ответов на НАПХТ у пациентов с МРРЖ в зависимости от нутритивного статуса.

В группе наблюдения среди пациентов, у которых до начала лечения имелись признаки нарушения питания (n=54), частичный регресс опухоли наблюдался в 51,9% случаев (n=28), а у пациентов в группе контроля данный показатель составил 27,6% (n=13) ($p < 0,05$). Частота прогрессирования заболевания у пациентов в группе контроля превышала таковую в группе наблюдения: 6,4% (n=3) и 1,9% (n=1) соответственно ($p < 0,05$).

В группе наблюдения среди пациентов, у которых признаки нарушения питания до начала лечения отсутствовали (n=46), частичный регресс опухоли наблюдался в 69,6% случаев (n=32), при этом у пациентов в группе контроля данный показатель составил 69,8% (n=37) ($p > 0,05$). Частота прогрессирования заболевания у пациентов в группе контроля превышала таковую в группе наблюдения: 5,7% (n=3) против 0% соответственно ($p > 0,05$).

Частота pCR в группе наблюдения составила 10% против 14% в группе контроля ($p > 0,05$). В группе наблюдения среди пациентов, у которых до начала лечения имелись признаки нарушения питания (n=54), полный

патоморфологический ответ опухоли наблюдался в 9,2% случаев (n=5), а у пациентов в группе контроля с признаками ННГ данный показатель составил 4,3% (n=2) ($p>0,05$).

При оценке частоты развития нежелательных явлений согласно полученным данным частота развития осложнений в группе наблюдения была относительно ниже, чем в группе контроля (рисунок 16). Среди наблюдаемых нежелательных явлений достоверно значимыми являлись: афебрильная нейтропения 3-4 степени (34% против 47% соответственно), диарея 3 степени (13% против 23% соответственно), мукозиты 3 степени (8% против 15% соответственно), астенический синдром 3 степени (17% против 34% соответственно), ВТЭО (6% против 20% соответственно) ($p<0,05$).

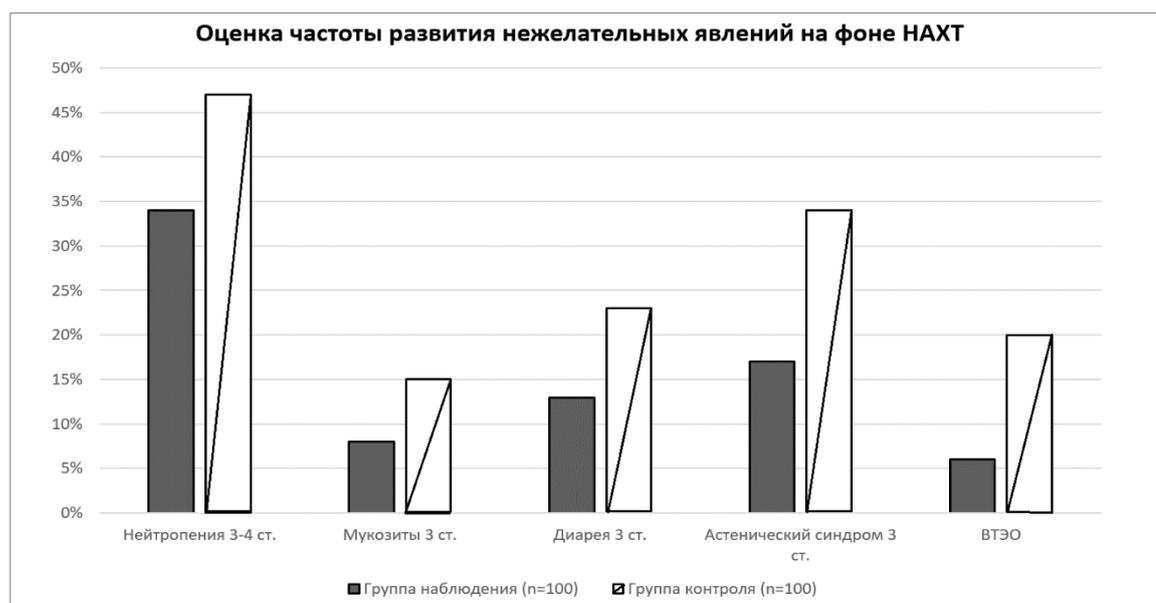


Рисунок 16 – Сравнение частоты развития нежелательных явлений на фоне НАПХТ у пациентов с МРРЖ.

Исходя из полученных данных сравнительного анализа, можно сделать вывод, что осуществление своевременной комплексной оценки нутритивного статуса для ранней коррекции трофологических нарушений, а также проведение активной нутритивно-метаболической терапии в рутинном порядке позволяет достигать более выраженного объективного ответа, при этом соблюдая

умеренный профиль токсичности проводимого системного противоопухолевого лечения.

3.4.3 Сравнительный анализ показателей бессобытийной выживаемости у пациентов с местнораспространенным раком желудка

На основании полученных данных о пациентах, включенных в группу наблюдения и группу контроля, были вычислены показатели 2-летней бессобытийной выживаемости. Расчет показателей ОВ не представляется возможным в связи с тем, что на момент окончания наблюдения все пациенты, включенные в группу наблюдения, были живы.

Срок наблюдения за пациентами в группе наблюдения составил 27 месяцев.

При сравнении группы наблюдения и группы контроля для корректного сравнения количества событий, средней и медианной выживаемости исходные данные о пациентах группы контроля были «урезаны» на срок до 27 месяцев по аналогии с данными группы наблюдения. За событие были приняты рецидив, прогрессирование или смерть от любых причин.

Согласно логранговому критерию показатели 2-летней бессобытийной выживаемости в группе наблюдения значительно превышают таковые в группе контроля ($p=0,013$). При оценке показателей общей выживаемости были получены следующие результаты: в группе наблюдения ($n=100$), 2-летняя БСВ достигала 77,4%, при этом в группе контроля ($n=100$) этот показатель оказался значительно ниже и составил 64,4% (HR [95%ДИ] 0,471 (0,278; 0,796); $p=0,013$) (рисунок 17, таблица 16).

При сравнении показателей 2-летней бессобытийной выживаемости в группах наблюдения и контроля в зависимости от нутритивного статуса на момент начала лечения были получены следующие результаты: пациенты в группе наблюдения, у которых не имелось признаков НН до начала лечения демонстрировали более высокие показатели 2-летней БСВ по сравнению с пациентами без ННГ в группе контроля (100% против 68,5% соответственно,

$p < 0,001$). Подобная тенденция прослеживается и при сравнении показателей 2-летней БСВ пациентов обеих групп, имевших исходные ННГ (72,5% против 60,6% соответственно, $p = 0,36$) (рисунок 18, таблицы 17, 18).

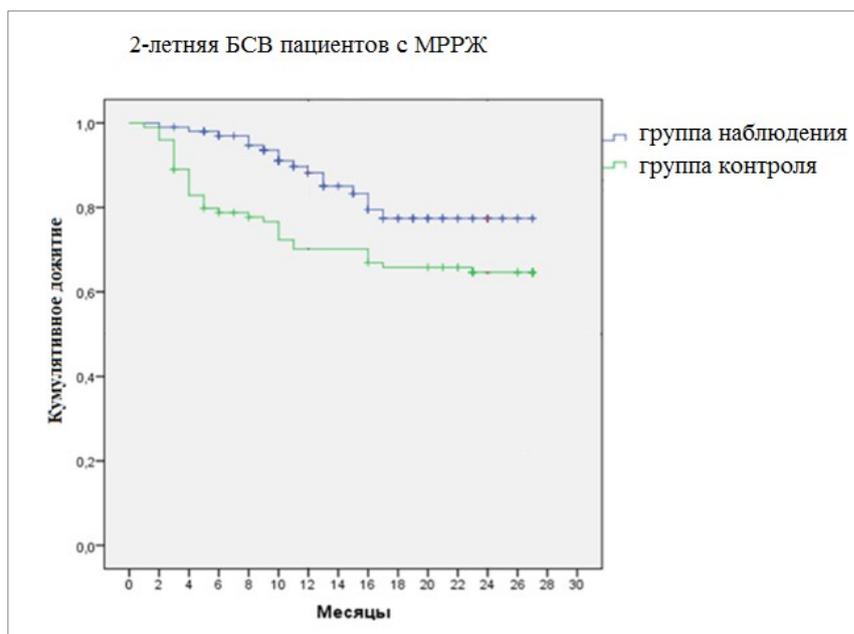


Рисунок 17 – Сравнение показателей 2-летней БСВ у пациентов с МРРЖ.

Таблица 16 – Сравнительная оценка показателей 2-летней бессобытийной выживаемости в группах пациентов с местнораспространенным раком желудка

Группа	n=	1-летняя БСВ	2-летняя БСВ	Отношение рисков (95% ДИ)	P, χ^2	Средняя выживаемости, мес (95% ДИ)	Медиана выживаемости, мес (95% ДИ)	p-значение логрангового
Группа наблюдения	100	88,2%	77,4%	0,471 (0,278; 0,796)	0,005	23,5 (22,0;25,0)	Не достигнута	0,013
Группа контроля	100	70,1%	64,6%			20,0 (18,0;22,0)		

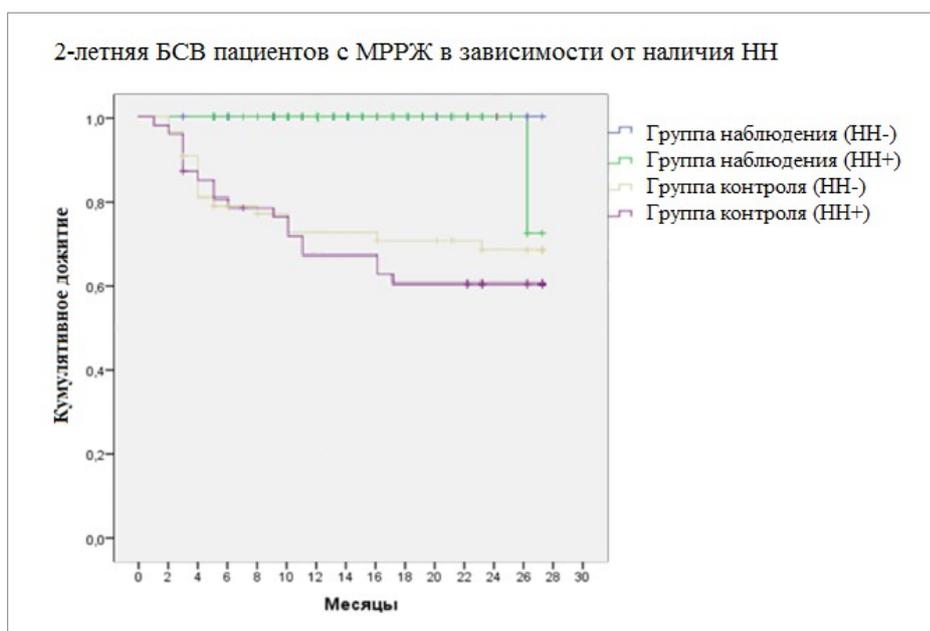


Рисунок 18 – Сравнение показателей 2-летней БСВ у пациентов с МРРЖ в зависимости от наличия НН до начала лечения.

Таблица 17 – Сравнительная оценка показателей 2-летней БСВ в группах пациентов с МРРЖ в зависимости от наличия НН до начала лечения

Группа	n=	Кол-во событий	1-летняя БСВ	2-летняя БСВ	Отношение рисков (95% ДИ)	p, χ^2
Группа наблюдения (НН-)	46	0	100%	100%	0	$P_{ГН (НН-/+) < 0,001$
Группа контроля (НН-)	53	16	72,8%	68,5%		$P_{ГК (НН-/+) = 0,41$
Группа наблюдения (НН+)	54	16	78,4%	72,5%	0,77 (0,45;1,34)	$P_{ГН/ГК (НН-) < 0,001$
Группа контроля (НН+)	47	18	67,3%	60,6%		$P_{ГН/ГК (НН+) = 0,36$

Таблица 18 – Сравнительная оценка среднего времени и медианы выживаемости в группах пациентов с МРРЖ в зависимости от наличия НН до начала лечения

Группа	n=	Средняя выживаемость, мес (95% ДИ)	Медиана выживаемости, мес (95% ДИ)	p-значение логрангового критерия
Группа наблюдения (НН-)	46	–	–	$P_{ГН (НН-/+) < 0,001$
Группа контроля (НН-)	53	20,5 (18,0;23,0)	Не достигнута	$P_{ГК (НН-/+) = 0,47$
Группа наблюдения (НН+)	54	20,6 (17,9;23,4)	Не достигнута	$P_{ГН/ГК (НН-) < 0,001$
Группа контроля (НН+)	47	19,4 (16,5;22,2)	Не достигнута	$P_{ГН/ГК (НН+) = 0,68$

Следует отметить, что в группе наблюдения отмечались тенденции к улучшению показателей статуса питания, более низкие показатели частоты развития нежелательных явлений, большая выраженность объективных ответов на лечение. При этом при сравнении как внутри группы, так и с группой контроля в зависимости от наличия исходной нутритивной недостаточности пациенты, не имевшие нарушений питания до начала лечения, показали более высокие результаты. Следовательно, полученные данные могут свидетельствовать о том, что реализация своевременной комплексной оценки нутритивного статуса для ранней коррекции трофологических нарушений, а также проведение активной нутритивно-метаболической терапии в рутинном порядке позволяет добиться более высокой эффективности лечения местнораспространенного рака желудка уже на этапе неoadьювантной химиотерапии.

3.4.4 Однофакторный и многофакторный анализ показателей бессобытийной выживаемости у пациентов с местнораспространенным раком желудка

При анализе данных методом однофакторной логистической регрессии обнаружено, что на показатели 2-летней бессобытийной выживаемости значимо влияли: наличие нутритивной недостаточности до начала НАХТ против ее отсутствия (HR [95%ДИ] 2,721 (1,678; 4,942); (p<0,001)); степень объективного ответа (HR [95%ДИ] 2,525 (1,885; 3,383); (p=0,002)); НАХТ по схеме FLOT против других схем НАХТ (HR [95%ДИ] 3,235 (1,321; 4,623); p=0,034); степень дифференцировки опухоли Grade 2-3 против Grade 1 (HR [95%ДИ] 2,755 (1,776; 4,273); (p=0,001)); факт проведения нутритивной поддержки (HR [95%ДИ] 0,521 (0,148; 0,703); (p<0,001)).

В результате многофакторного анализа по регрессионной модели Кокса вышеперечисленных переменных выявлено, что независимыми предикторами 2-летней бессобытийной выживаемости являются: наличие нутритивной недостаточности (HR [95%ДИ] 2,280 (1,228; 4,134); (p=0,007)) и факт проведения нутритивной поддержки (HR [95%ДИ] 0,467 (0,257; 0,849); (p=0,013)). Также

было выявлено, что проведение НАХТ по схеме FLOT, более высокая эффективность которой была доказана ранее в исследованиях, не является независимым фактором, влияющим на показатели 2-летней бессобытийной выживаемости (HR [95%ДИ] 2,180 (0,280; 2,623); $p=0,742$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что нутритивная недостаточность значительно ухудшает 2-летнюю БСВ в группе пациентов с местнораспространенным раком желудка. Однако, проведение нутритивной поддержки способствует повышению показателей 2-летней БСВ в данной группе пациентов (рисунок 19).

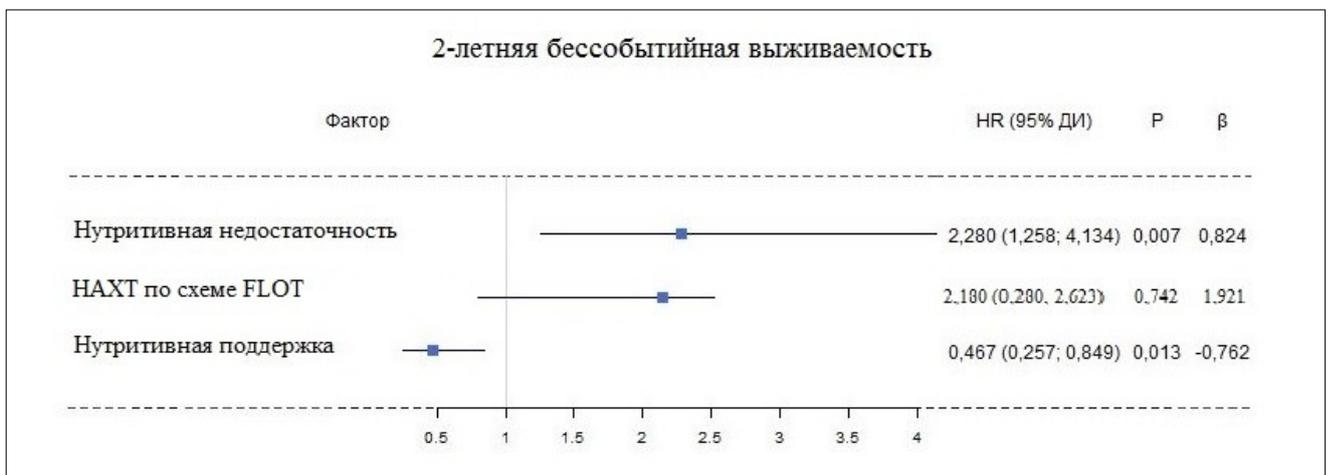


Рисунок 19 – Многофакторный анализ 2-летней БСВ у пациентов с местнораспространенным раком желудка.

3.5 Оптимальный алгоритм оценки нутритивного статуса и реализации нутритивной терапии у пациентов с МРРЖ

На основании литературных данных и результатах собственного исследования был разработан и внедрен в практику оптимальный алгоритм оценки нутритивного статуса и реализации нутритивной терапии у пациентов с местнораспространенным раком желудка, представленный на рисунке 20.

Предложенный алгоритм позволяет практикующему врачу-онкологу в рутинной практике осуществлять первичную оценку и мониторинг состояния нутритивного статуса пациента без привлечения трудоемких и дорогостоящих методов инструментальной и лабораторной диагностики.

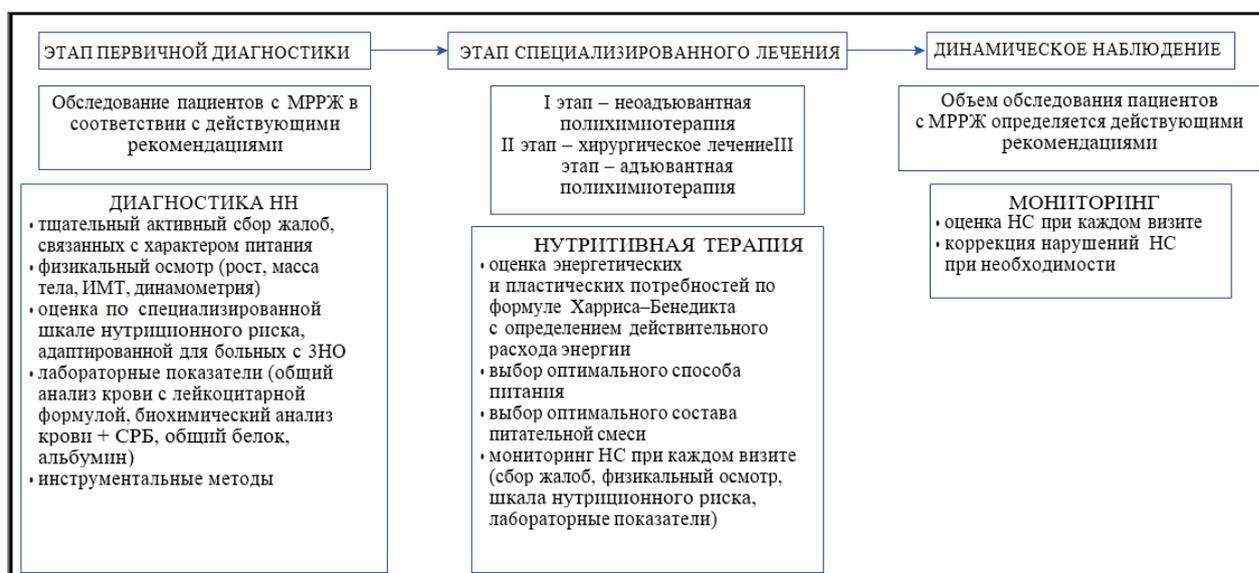


Рисунок 20 – Оптимальный алгоритм оценки нутритивного статуса и реализации нутритивной терапии у пациентов с МРРЖ.

3.6 Специализированная шкала нутриционного риска, адаптированной для пациентов с МРРЖ

По результатам проведенного исследования была разработана и внедрена в клиническую практику специализированная шкала нутриционного риска (таблица 19). Шкала применяется для оценки риска развития нутритивной недостаточности и диагностики уже имеющихся ННГ.

Таблица 19 – Специализированная шкала нутриционного риска, адаптированная для пациентов с МРРЖ

Критерии	Да	Нет
Активное ЗНО (химиотерапия, лучевая терапия, большой объем хирургического лечения <3 месяцев назад)	26	0
Пациенты, находящиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии (оценка по шкале APACHE-II>10)	36	0
Непреднамеренная потеря веса >5% за 3 месяца	16	0
Непреднамеренная потеря веса >5% за 2 месяца	26	0
Непреднамеренная потеря веса >5% за 1 месяц	36	0
Суточное потребление пищи на 50-75% от потребностей в питании за прошедшую неделю	16	0
Суточное потребление пищи на 25-49% от потребностей в питании за прошедшую неделю	26	0
Суточное потребления пищи 0-24% от потребности к питанию	36	0
Общий белок <60 г\л	26	0
Альбумин <30 г\л	26	0
С-реактивный белок >5 мг/л	16	0
Абсолютное число лимфоцитов < 1,5x10 ⁹ /л	16	0
Ограниченная подвижность (постельный режим) из-за ограничений, имеющихся у больного или по предписанию врача	16	0
Возраст пациента ≥ 70 лет	16	0

При сумме баллов 3 и более прогнозируют нутритивную недостаточность, что определяет необходимость назначения нутритивной поддержки.

Специализированная шкала нутриционного риска, адаптированная для больных МРРЖ, учитывает характерные особенности онкологических пациентов и противоопухолевого лечения, таким образом факт проведения противоопухолевого лечения определен в качестве фактора, увеличивающего риск развития нутритивной недостаточности.

Присвоение баллов тому или иному критерию, который был включен в шкалу оценки нутриционного риска, производилось на основании литературных данных, ранее введенных в эксплуатацию шкал, а также согласно уровню значимости каждого параметра, при проведении ROC-анализа. Общая диагностическая значимость специализированной шкалы нутриционного риска, адаптированной для пациентов с МРРЖ, представлены на рисунке 21 и в таблице 20.

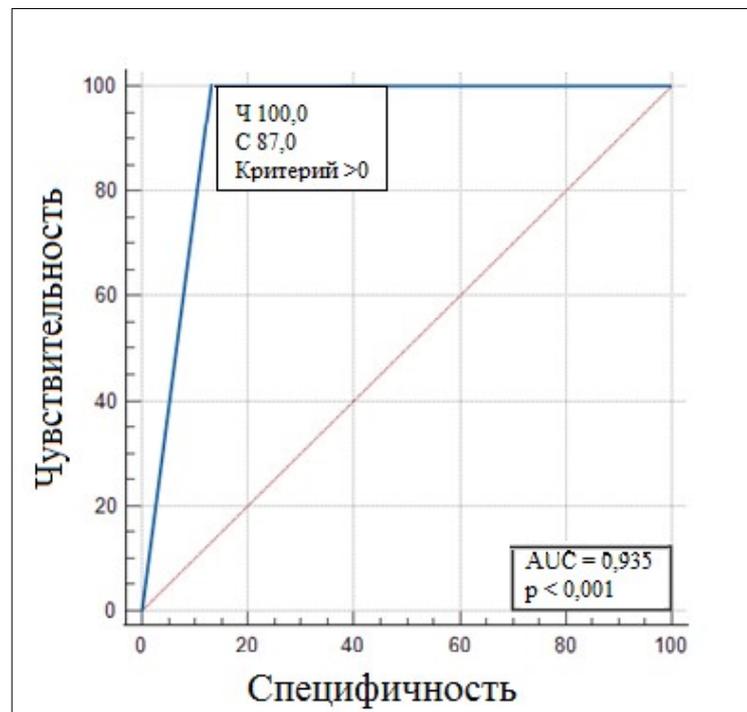


Рисунок 21 – ROC-анализ специализированной шкалы нутриционного риска, адаптированной для пациентов с МРРЖ.

Таблица 20 – ROC-анализ специализированной шкалы нутриционного риска, адаптированной для пациентов с МРРЖ

ROC-кривая									
Переменная									
Классификационная переменная		Диагноз (нутритивная недостаточность (НН))							
Размер выборки		100							
Положительная группа (НН = 1)		54 (54,00%)							
Негативная группа (НН = 0)		46 (46,00%)							
Распространенность заболевания (%)		10							
да/нет	ROC AUC	Стандартная ошибка	95% ДИ	Z-статистика	Уровень значимости, p				
	0,935	0,0251	0,867 - 0,974	17,321	<0,0001				
Индекс Юдена J		0,8696							
Критерий		>0							
Чувствительность		100,00							
Специфичность		86,96							
Критерий	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ	+LR	-LR	+PV	-PV	Cost
≥0	100	93,4 - 100	0	0,0 - 7,7	1		10	-	0,9
>0	100	93,4 - 100	86,96	73,7 - 95,1	7,67	0	46	100	0,117
>1	0	0 - 6,6	100,00	92,3 - 100,0	-	1	-	90	0,2

3.7 Клинический пример проведения рутинной нутритивной поддержки на этапе неoadъювантной химиотерапии МРРЖ

1. Пациент Д., 57 лет.

Обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России впервые в 07.2019 с целью полной диагностики и верификации опухолевого процесса, а также уточнения плана дальнейшей тактики лечения.

В результате обследования, объем которого полностью соответствовал действующим рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации по диагностике и лечению рака желудка, пациенту был поставлен диагноз: рак тела и антрального отдела желудка cT4N2M0. Злокачественное новообразование было верифицировано как аденокарцинома high grade желудка.

На этапе диагностики пациенту была проведена комплексная оценка нутритивного статуса.

При сборе анамнеза было отмечено, что пациент отмечает наличие затруднений при проглатывании твердой и сухой пищи, а также наличие потери массы тела на 10-11 кг за последние 4 месяца, присутствует периодическая тошнота, умеренные натошачковые боли.

Оценка по шкалам нутриционного риска: по шкалам SGA, NRS2002, MUST и GLIM были получены данные о наличии нутритивной недостаточности.

Антропометрические данные: рост – 162 см, вес – 69 кг, ИМТ – 26,29 кг/м² (избыточная масса тела), BSA – 1,78 м².

По данным лабораторных исследований перед началом лечения: гемоглобин – 111 г/л; лейкоциты – $5,35 \times 10^9$ /л, АЧН – $2,38 \times 10^9$ /л, АЧЛ – $1,08 \times 10^9$ /л; общий белок – 61 г/л; альбумин – 29,1 г/л; СРБ – 8 г/л.

Данные инструментальных методов исследования: динамометрия – 48. Данные биоимпедансметрии представлены на рисунке 22.

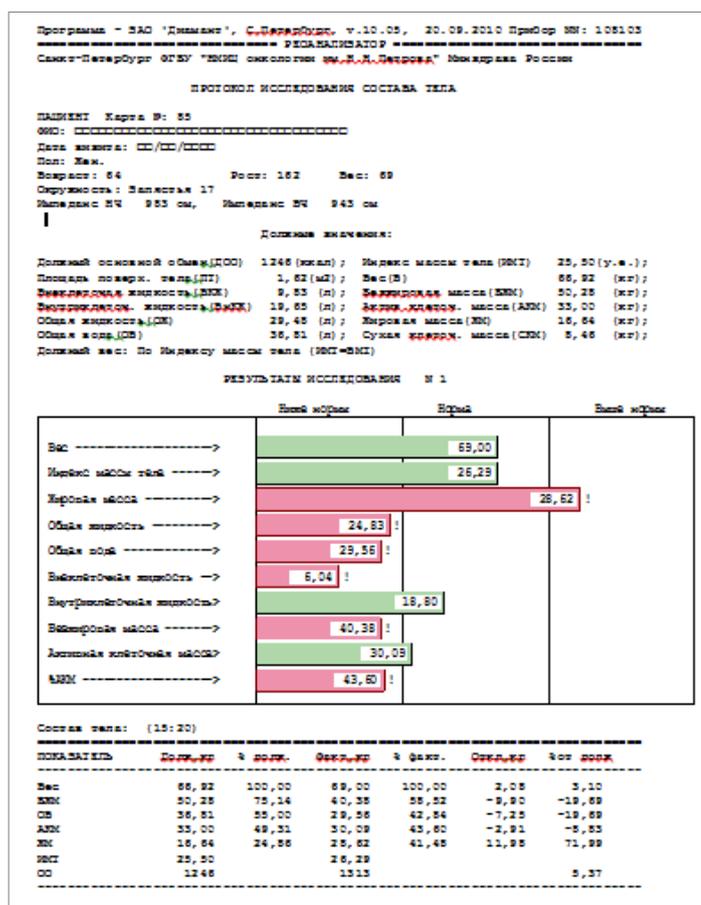


Рисунок 22 – Данные биоимпедансного анализа компонентного состава тела до начала лечения (пациент Д., 57 лет).

Комплексная оценка нутритивного статуса с помощью специализированной шкалы нутриционного риска, адаптированной для пациентов с МРРЖ представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Комплексная оценка нутритивного статуса с помощью специализированной шкалы нутриционного риска, адаптированной для пациентов с местнораспространенным раком желудка

Критерии	Да	Нет
Активное ЗНО (химиотерапия, лучевая терапия, большой объем хирургического лечения <3 месяцев назад)	26	0
Пациенты, находящиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии (оценка по шкале APACHE-II>10)	36	0

Продолжение таблицы 21

Непреднамеренная потеря веса >5% за 3 месяца	16	0
Непреднамеренная потеря веса >5% за 2 месяца	26	0
Непреднамеренная потеря веса >5% за 1 месяц	36	0
Суточное потребление пищи на 50-75% от потребностей в питании за прошедшую неделю	16	0
Суточное потребление пищи на 25-49% от потребностей в питании за прошедшую неделю	26	0
Суточное потребления пищи 0-24% от потребности к питанию	36	0
Общий белок <60 г\л	26	0
Альбумин <30 г\л	26	0
СРБ >5 мг/л	16	0
Абсолютное число лимфоцитов < 1,5x10 ⁹ /л	16	0
Ограниченная подвижность (постельный режим) из-за ограничений, имеющихся у больного или по предписанию врача	16	0
Возраст пациента ≥ 70 лет	16	0
Результат:	6 баллов	

Клинический случай был обсужден на мультидисциплинарной комиссии. Было принято решение о выполнении диагностической лапароскопии со смывами из брюшной полости и полости малого таза. При отсутствии опухолевых клеток в материале по данным срочного цитологического исследования, следующим этапом было рекомендовано проведение периоперационной химиотерапии в комбинации с хирургическим лечением.

По результатам диагностической лапароскопии данных за диссеминацию процесса получено не было.

Пациенту в рамках периоперационной химиотерапии было рекомендовано проведение неoadъювантной химиотерапии по схеме FLOT. Также были даны

рекомендации по диетотерапии и дополнительному энтеральному сипинговому питанию.

Далее было проведено 4 цикла НАХТ по схеме FLOT на фоне активной нутритивной терапии. Нутритивная поддержка была начата до НАХТ и проводилась методом сипинга.

На фоне НАХТ в качестве нежелательного явления отмечалась нейтропения 1-2 степени. Следует отметить, что все 4 цикла были проведены в срок, то есть на каждый 14-й день, необходимости увеличивать интервал или редуцировать дозы препаратов не было, терапия пациентом переносилась удовлетворительно.

При контрольном обследовании был зафиксирован частичный регресс первичной опухоли (рисунки 23, 24).



Рисунок 23 – КТ-визуализация основного опухолевого процесса на момент первичной диагностики (08.2020) (пациент Д., 57 лет).

Комплексная оценка нутритивного статуса проводилась при каждой госпитализации пациента в стационар. Питательный статус пациента на фоне нутритивной поддержки восстановился согласно результатам оценки по шкалам нутриционного риска.

Возросла сила кисти до 55.

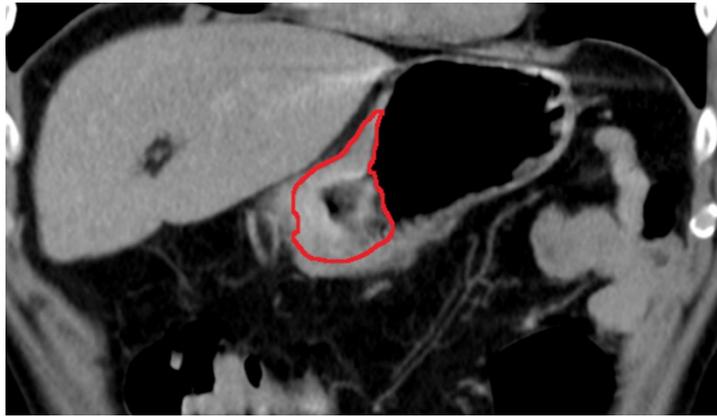


Рисунок 24 – КТ-визуализация основного опухолевого процесса на оценки эффективности противоопухолевого лечения (11.2020) (пациент Д., 57 лет).

По данным биоимпедансметрии произошли положительные изменения на фоне нутритивной поддержки и диетотерапии (рисунок 25).

Оперативное вмешательство в объеме дистальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией в объеме D2 было выполнено в 11.2019.

По данным гистологического исследования материала: Резидуальная опухоль желудка была представлена аденокарциномой high grade с признаками патоморфологического ответа. Послеоперационный период без особенностей

Через 3 недели от момента оперативного вмешательства начат курс АПХТ в рамках периоперационной химиотерапии. Проведено 4 цикла НАХТ по схеме FLOT (профиль токсичности сохранялся на прежнем уровне, не требующем увеличения интервалов между циклами химиотерапии).

Контрольное обследование от 05.2021: данных за рецидив и метастазы не получено.

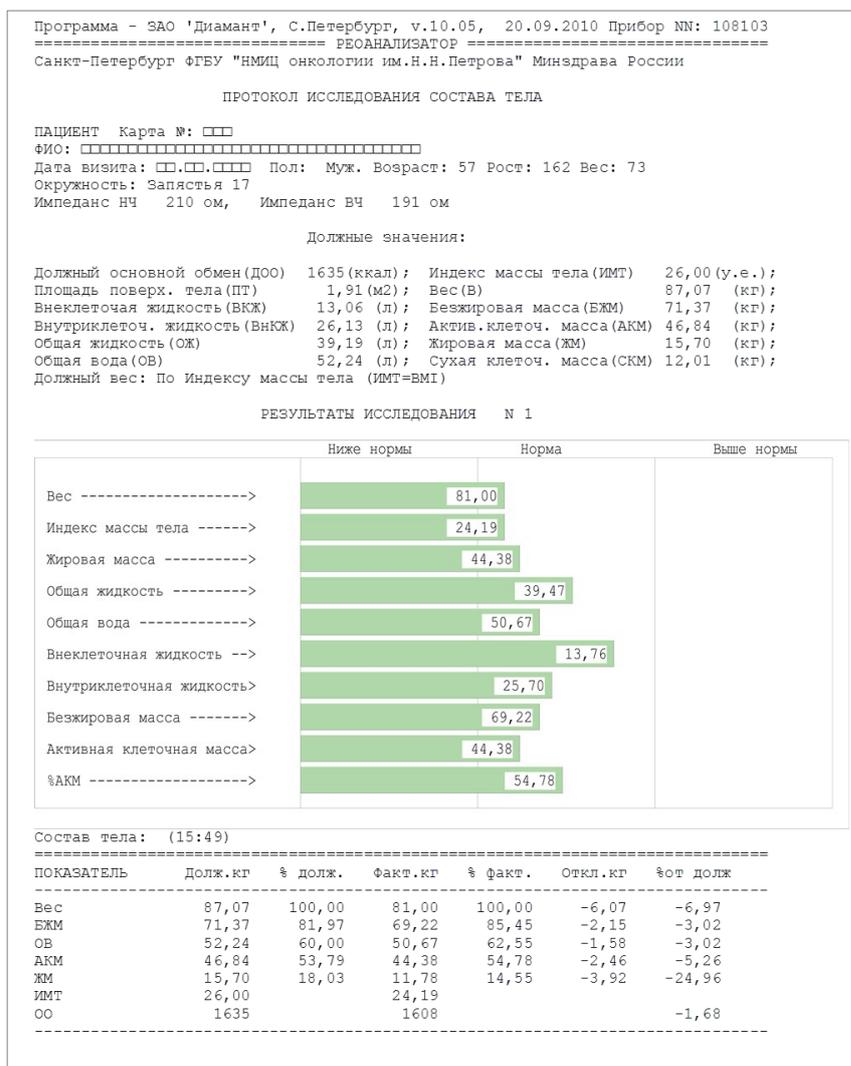


Рисунок 25 – Данные биоимпедансного анализа компонентного состава тела после завершения НАХТ (пациент Д., 57 лет).

Глава 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на очевидную актуальность проблемы метаболических нарушений среди пациентов онкологического профиля, в том числе у пациентов с местнораспространенным раком желудка, в настоящее время в большинстве исследований, посвященных данному вопросу, в качестве предиктивных факторов неблагоприятных исходов противоопухолевого лечения рассматривалась исключительно роль саркопении [2, 25, 31] и/или саркопенического ожирения [116, 118-119]. Ранее в исследования включались преимущественно пациенты азиатской популяции, а дизайны исследования зачастую предполагали анализ только ретроспективных данных [113, 114, 136]. Нутритивная недостаточность является более широким понятием, однако ее роли в целом в литературе уделено гораздо меньшее внимание.

Учитывая отсутствие единых критериев оценки нутритивного гомеостаза и противоречивые данные ранее проведенных исследований, было принято решение выполнить исследование с представлением репрезентативной выборки пациентов. С этой целью в исследование было включено 200 пациентов с местнораспространенным раком желудка, которые с 2013 по 2020 годы проходили комплексное лечение в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Для соблюдения временных рамок, необходимых для набора достаточного количества материала, настоящее исследование носит одновременно ретроспективный и проспективный характер.

Согласно полученным в ходе нашего исследования результатам, частота встречаемости нутритивной недостаточности на этапе первичного обращения за медицинской помощью по поводу основного заболевания среди пациентов, страдающих местнораспространенным раком желудка, составляет 50,5%, что коррелирует с общемировой статистикой [50, 89, 129].

В проведенном исследовании изучалось влияние комплекса наиболее значимых параметров нутритивного статуса пациентов с МРРЖ на эффективность НАХТ, тогда как в проведенных ранее исследованиях основным исследуемым параметром являлось исключительно состояние скелетной мускулатуры [31, 43, 80].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с МРРЖ без проведения рутинной нутритивной поддержки на фоне НАХТ нарастали явления НН. Также показано, что пациенты, у которых признаки НН имелись до начала НАХТ, демонстрировали более низкие показатели эффективности лечения, что выражалось в снижении частоты частичного регресса 27,6% против 69,8% соответственно ($p < 0,001$), уменьшении частоты полного патоморфологического ответа (pCR) (4,3% против 22,6% соответственно ($< 0,001$), повышении частоты развития гематологических и негематологических осложнений ($p \leq 0,001$), более низких показателях 5-летней БСВ (15,1% против 45,1% соответственно (ОР 1,78 [95% ДИ 1,03-3,10]; $p = 0,026$)) и 5-летней ОВ (24,5% против 63,9% соответственно (ОР 1,77 [95% ДИ 0,93-3,36]; $p = 0,043$)).

Аналогичные результаты были получены и при анализе непосредственных и отделенных результатов НАХТ у пациентов, которые проходили комплексную оценку нутритивного статуса и получали нутритивную поддержку на фоне НАХТ: частота частичного регресса составила 51,9% среди пациентов с ННГ и 69,6% у пациентов без нарушений ($p < 0,001$), частота развития гематологических и негематологических осложнений оказалась достоверно выше у пациентов с ННГ ($p < 0,05$), а 2-летняя БСВ у пациентов без ННГ составила 100% по сравнению с 57,5% у пациентов с признаками ННГ ($p < 0,001$). Однако соотнести полученные результаты с данными других исследований не представляется возможным, так как ранее рассматривалось влияние исключительно саркопении на исходы НАХТ [85, 116, 119].

Результаты исследования свидетельствуют о том, что своевременная и адекватная коррекция ННГ позволяет снизить токсический профиль НАХТ и обеспечить проведение комплексного лечения в полном объеме с достижением

наиболее высокой его эффективности. Данное заключение обусловлено повышением частоты частичного регресса у пациентов при проведении НП (51,9%) по сравнению с пациентами без НП (27,6%) ($p < 0,05$); снижением частоты развития гематологических и негематологических осложнений ($p \leq 0,001$) и увеличением 2-летней БСВ (72,5% против 60,6% соответственно ($p < 0,05$)).

Необходимо отметить, что анализ литературных данных показал, что ранее исследования, в которых бы сравнивались показатели эффективности НАХТ на фоне рутинной нутритивной терапии у пациентов с МРРЖ, не проводились.

Результаты выполненного исследования демонстрируют клиническую пользу проведения комплексной диагностики нарушений нутритивного гомеостаза и их коррекции на фоне НАХТ с проведением адекватной нутритивной поддержки, что может привести изменения в подходе к комплексному лечению пациентов с местнораспространенным раком желудка.

Применение оптимального алгоритма диагностики нарушений нутритивного гомеостаза, включающего специализированную шкалу оценки нутриционного риска, адаптированную для пациентов с местнораспространенным раком желудка, позволяет проводить своевременную и комплексную диагностику нутритивной недостаточности. Использование алгоритма позволяет стандартизировать подход к оценке нутритивного статуса пациентов с МРРЖ, оптимизировать диагностику нарушений нутритивного гомеостаза с применением наиболее доступных и хорошо воспроизводимых методов, что в свою очередь упрощает их внедрение в рутинную клиническую практику.

Также результаты проведенного исследования показывают необходимость проведения рутинной нутритивной поддержки на фоне всего времени специализированного противоопухолевого лечения вне зависимости от исходного нутритивного статуса пациентов с местнораспространенным раком желудка.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с МРРЖ до начала НАХТ нутритивная недостаточность встречается с частотой 50,5%.
2. Без нутритивной поддержки у пациентов с нарушениями нутритивного гомеостаза (ННГ), имевшимися до начала НАХТ, показатели эффективности и токсичности НАХТ были хуже по сравнению с пациентами без ННГ:
 - частичный регресс 27,6% против 69,8% ($p < 0,001$);
 - полный патоморфологический ответ (pCR) 4,3% ($n=2$) против 22,6% ($n=12$) ($p < 0,001$);
 - частота развития гематологических и негематологических осложнений достоверно выше у пациентов с ННГ: нейтропения 3-4 степени 61,7% против 33,9%, фебрильная нейтропения 27,6% против 7,5%, тошнота/рвота 19,1% против 13,2%, мукозиты 3 степени 27,6% против 3,7%, астенический синдром 3 степени 53,2% против 16,9% ($p \leq 0,001$);
 - 5-летняя БСВ 15,1% против 45,1% (ОР 1,78 [95% ДИ 1,03-3,10]; $p=0,026$);
 - 5-летняя ОВ 24,5% против 63,9% (ОР 1,77 [95% ДИ 0,93-3,36]; $p=0,043$), соответственно.
3. В группе с нутритивной поддержкой у пациентов с ННГ, имевшимися до начала НАХТ, показатели эффективности и токсичности неoadъювантной химиотерапии были хуже по сравнению с пациентами без ННГ:
 - частичный регресс 51,9% против 69,6% ($p < 0,001$);
 - pCR 9,2% ($n=5$) против 10,8% ($n=5$) ($p > 0,05$);
 - частота развития гематологических и негематологических осложнений достоверно выше у пациентов с ННГ: нейтропения 3-4 степени 44,5% против 21,7%, фебрильная нейтропения 24,1% против 4,3%,

тошнота/рвота 37% против 17,4%, диарея 3 степени 20,4% против 4,3%, астенический синдром 3 степени 57,3% против 4,3% ($p < 0,05$);

- 2-летняя БСВ 100% против 57,5% ($p < 0,001$), соответственно.
4. На фоне нутритивной поддержки у пациентов с ННГ, имевшимися до начала НАХТ, показатели эффективности и токсичности неоадьювантной химиотерапии были лучше по сравнению с группой без нутритивной поддержки:
- частичный регресс 51,9% против 27,6% ($p < 0,05$);
 - pCR 9,2% ($n=5$) против 4,3% ($n=2$) ($p > 0,05$);
 - частота развития гематологических и негематологических осложнений достоверно ниже в группе с нутритивной поддержкой: нейтропения 3-4 степени 34% против 47%, диарея 3 степени 13% против 23%, мукозиты 3 степени 8% против 15%, астенический синдром 3 степени 17% против 34%, ВТЭО 6% против 20% ($p < 0,05$);
 - 2-летняя БСВ 72,5% против 60,6%, ($p < 0,05$), соответственно.
5. Нутритивная поддержка, назначаемая на основании применения оптимального алгоритма оценки нутритивного статуса с использованием специализированной шкалы нутриционного риска, адаптированной для пациентов с ММРЖ, позволяет повысить эффективность и снизить токсичность НАХТ у пациентов с местнораспространенным раком желудка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценку нутритивного статуса и риска развития нутритивной недостаточности необходимо проводить, начиная с этапа первичной диагностики заболевания на уровне первичного звена оказания медицинской помощи, с целью своевременной и адекватной коррекции имеющихся нарушений нутритивного гомеостаза.
2. С целью повышения эффективности НАХТ у пациентов с МРРЖ необходимо проводить комплексную диагностику нарушений нутритивного гомеостаза с использованием специализированной шкалы нутриционного риска, адаптированную для пациентов с МРРЖ.
3. Превентивное проведение нутритивной поддержки на фоне НАХТ показано всем пациентам с МРРЖ вне зависимости от исходного нутритивного статуса, являясь надежной профилактикой синдрома анорексии-кахексии онкологических больных (САКОБ).
4. Сипинг с назначением специализированных пероральных питательных смесей является предпочтительным методом проведения нутритивной поддержки, обладающим наибольшей физиологичностью.
5. Расчет необходимого энергетического и белкового обеспечения и определение длительности нутритивной поддержки необходимо производить согласно текущим индивидуальным потребностям пациента с применением формулы Харриса-Бенедикта и использованием коэффициентов метаболической поправки.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно дальнейшее изучение вопроса влияния нарушений нутритивного гомеостаза на эффективность противоопухолевого лечения с целью интеграции оптимального алгоритма оценки нутритивного статуса и коррекции ННГ, включающего адаптированную шкалу нутриционного риска, в лечении пациентов с другими онкологическими заболеваниями.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПХТ	– адьювантная полихимиотерапия
АЧЛ	– абсолютное число лимфоцитов
АЧН	– абсолютное число нейтрофилов
БИА	– биоимпедансметрия
БСВ	– бессобытийная выживаемость
БЭН	– белково-энергетическая недостаточность
ВГН	– верхняя граница нормы
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ДМТ	– дефицит массы тела
ДРЭ	– действительный расход энергии
ЖКК	– желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗНО	– злокачественное новообразование
ИМТ	– индекс массы тела
ИНР	– индекс нарушения питания
КЖСТ	– кожно-жировая складка над трицепсом
КТ	– компьютерная томография
МКБ-10	– Международная классификация болезни 10
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МРРЖ	– местнораспространенный рак желудка
НАХТ	– неoadьювантная химиотерапия
НН	– нутритивная недостаточность
ННГ	– нарушения нутритивного гомеостаза
НП	– нутритивная поддержка
НС	– нутритивный статус
НЯ	– нежелательные явления
ОВ	– общая выживаемость

ОМП	– окружность мышц плеча
ОО	– основной обмен
ПМИ	– пояснично-мышечный индекс
ПНИ	– прогностический нутритивный индекс
ПОН	– полиорганная недостаточность
ППП	– полное парентеральное питание
ПС	– питательная смесь
ПХТ	– полихимиотерапия
РАМ	– рентгеновская абсорбциометрия
РМТ	– рекомендуемая масса тела
САК	– синдром анорексии-кахексии
СМИ	– скелетно-мышечный индекс
СРБ	– С-реактивный белок
ТН	– трофологическая недостаточность
ТС	– трофологический статус
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФА	– фактор активности
ФМТ	– фактическая масса тела
ФП	– фактор повреждения
ФТ	– температура тела
ЧМТ	– черепно-мозговая травма
ЧЭГ	– чрескожная эндоскопическая гастростомия
ЭП	– энтеральное питание
ЭЦ	– энергетическая ценность
DXA	– двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group – шкала оценки общего состояния пациента, разработанная Восточной Кооперативной Группой Исследования Рака
EORTC	– European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of
ESMO	– Европейское общество медицинской онкологии

- ESPEN** – Европейская Ассоциация клинического питания и метаболизма
- FLOT** – схема химиотерапии (доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил)
- GLIM** – Global Leadership Initiative on Malnutrition – Глобальная инициатива по лидерству в борьбе с недостаточностью питания
- MNA** – Краткая шкала оценки питания
- MUST** – Malnutrition Universal Screening Tool – Универсальный инструмент для скрининга недостаточности питания
- NRI** – Nutritional Risk Index – индекс нарушений питания
- NRS 2002** – Nutritional Risk Screening 2002 – скрининг нутриционного риска 2002
- pCR** – полный патоморфологический ответ
- SGA** – Subjective Global Assessment – Субъективная глобальная оценка
- SNAQ** – Short Nutrition Assessment Questionnaire
– Краткая анкета для оценки питания
- SPPB-тест** – short physical performance battery
– короткий тест физической работоспособности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биологическая химия / Е.С. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов, С.А. Силаева. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 364 р.
2. Дополнительное пероральное питание: прикладная классификация смесей и ключевые правила применения в онкологии / А.Л. Потапов, В.Э. Хороненко, Е.В. Гамеева [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89, № 1. – С. 69-76.
3. Зубарев, Н.П. Пострезекционные и постгастрэктомические болезни / Н.П. Зубарев // Практическая онкология. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 31-34.
4. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 252 р.
5. Луфт, В.М. Руководство по клиническому питанию / В.М. Луфт. – Санкт-Петербург: «Арт-Экспресс», 2016. – 484 р.
6. Лядов, В.К. Роль диагностической лапароскопии и перитонеальных смывов в стадировании рака желудка / В.К. Лядов, О.В. Ильина // Московский хирургический журнал. – 2015. – Т. 45, № 5. – С. 11-13.
7. Нутритивная поддержка при онкологических заболеваниях. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии / под ред. акад. РАН М.И. Давыдова / И.Б. Кононенко, А.В. Снеговой, Г.А. Клясова [и др.] 3-е изд., перераб. и доп. – М.: АБВ-пресс, 2019. – 70-89 с.
8. Обухова, О.А. Особенности белкового обмена и питательной поддержки в послеоперационном периоде у больных раком пищевода и желудка / О.А. Обухова, И.А. Курмуков, Ш.Р. Кашия // Вестник Московского онкологического общества. – 2009. – № 5. – С. 3-5.
9. Оценка и коррекция гериатрического статуса больных метастатическим колоректальным раком на фоне 1-й линии системной терапии /

- Ю.В. Алексеева, Т.Ю. Семиглазова, С.М. Шарашенидзе [и др.] // Современная Онкология. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 133-140.
10. Патент № 2503409 Российская Федерация, (51) МПК А61В 5/053 (2006.01), А61В 5/107 (2006.01), А61К 38/43 (2006.01), А61Р 3/02 (2006.01). Способ определения прогрессии рака органов брюшной полости у оперированных ранее пациентов: № 2012129472/14 : заявл. 11.07.2012 : опубл. 10.01.2014 / Янковская П.А., Кораблева Н.П., Хорошилов И.Е. [и др.]; заявитель ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. – Бюл. 1.
 11. Потребность в нутритивной поддержке пациентов со злокачественными новообразованиями по данным опроса врачей – специалистов, оказывающих помощь по профилю «Онкология» / Е.В. Гамеева, О.В. Зеленова, С.И. Абрамов [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 3. – С. 36-53.
 12. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка / Бесова Н. С., Бяхов М. Ю., Константинова М. М. [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – , 2018. – Т. 8, №3s2. – С. 273–288.
 13. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных / Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю. [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO – 2021. – Т. 11, № 3s2-2. – С. 114-122.
 14. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных / Л.Ю. Владимирова, О.А. Гладков, И.А. Королева [и др.] // х. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2021. – Т. 11, № 3s2-2. – С. 25-38.
 15. Рак желудка: клинические рекомендации / Н.С. Бесова, А.Е. Калинин, С.Н. Неред [и др.]. – Министерство здравоохранения Российской Федерации. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество

- клинической онкологии», 2020. – 95 р. – URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf.
16. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации: приказ Министерства здравоохранения РФ от 05 августа 2003 г. № 330. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901871304>.
 17. Снеговой, А.В. Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных / А.В. Снеговой, И.Б. Кононенко, В.Б. Ларионова // Онкогематология. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 91-102.
 18. Хубутя, М.Ш. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / М.Ш. Хубутя, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 р. – ISBN 978-5-9704-3387-4.
 19. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care / M. Mourtzakis, C.M.M. Prado, J.R. Lieffers [et al.] // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2008. – Vol. 33, № 5. – P. 997-1006.
 20. A systematic review of the effect of preoperative nutrition support on nutritional status and treatment outcomes in upper gastrointestinal cancer resection / I. Deftereos, N. Kiss, E. Isenring [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2020. – Vol. 46, № 8. – P. 1423-1434.
 21. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Clinical Guidelines: The Validity of Body Composition Assessment in Clinical Populations / P. Sheean, M.C. Gonzalez, C.M. Prado [et al.] // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* – 2020. – Vol. 44, № 1. – P. 12-43.
 22. An Observational Cohort Study Investigating Risk of Malnutrition Using the Malnutrition Universal Screening Tool in Patients with Stroke / J. Sremanakova, S. Burden, Y. Kama [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* – 2019. – Vol. 28, № 12. – P. 104405.

23. Appendicular Skeletal Muscle Mass Reference Values and the Peak Muscle Mass to Identify Sarcopenia among Iranian Healthy Population / G. Shafiee, A. Ostovar, R. Heshmat [et al.] // *Int. J. Prev. Med.* – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 25.
24. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramidate / C.G. Zubrod, M.A. Schneiderman, C. Brindley [et al.] // *Journal of Chronic Diseases.* – 1960. – Vol. 11, № 1. – P. 7-33.
25. Argilés, J.M. Unifying diagnostic criteria for cachexia: An urgent need / J.M. Argilés, M. Muscaritol // *Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 910-911.
26. Arora, T. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives / T. Arora, F. Bäckhed // *J. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 280, № 4. – P. 339-349.
27. Asaka, M. Strategy for eliminating gastric cancer in Japan / M. Asaka, M. Kato, D.Y. Graham // *Helicobacter.* – 2010. – Vol. 15, № 6. – P. 486-490.
28. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment / L.-K. Chen, J. Woo, P. Assantachai [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2020. – Vol. 21, № 3. – P. 300-307.e2.
29. Assessment of malnutrition in elderly and senior patients with colorectal cancer A.V. Savushkin, E.A. Khachaturova, M.V. Kapitanov, T.D. Eroshkina // *Koloproktologia.* – 2016. – № 3. – P. 43-47.
30. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review / P. Caillet, E. Liuu, A.R. Simon [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 36, № 6. – P. 1473-1482.
31. Body Composition as a Prognostic Factor of Neoadjuvant Chemotherapy Toxicity and Outcome in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer / C. Palmela, S. Velho, L. Agostinho [et al.] // *J. Gastric. Cancer.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 74.
32. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity / C.M.M. Prado, V.E. Baracos, L.J. McCargar [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13, № 11. – P. 3264-3268.

33. Cancer-associated cachexia / V.E. Baracos, L. Martin, M. Korc [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 17105.
34. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later / A.M. Ryan, D.G. Power, L. Daly [et al.] // *Proc. Nutr. Soc.* – 2016. – Vol. 75, № 2. – P. 199-211.
35. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia / S. Peixoto da Silva, J.M.O. Santos, M.P.C.E. Silva [et al.] // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* – 2020. – Vol. 11, № 3. – P. 619-635.
36. Cancer Cachexia: More Than Skeletal Muscle Wasting / S.F. Schmidt, M. Rohm, S. Herzig [et al.] // *Trends in Cancer.* – 2018. – Vol. 4, № 12. – P. 849-860.
37. Cereda, E. Mini Nutritional Assessment / E. Cereda // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* – 2012. – Vol. 15, № 1. – P. 29-41.
38. Choi, K.M. Sarcopenia and sarcopenic obesity / K.M. Choi // *Korean J. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 31, № 6. – P. 1054-1060.
39. Comparison of body composition assessment by DXA and BIA according to the body mass index: A retrospective study on 3655 measures / N. Achamrah, G. Colange, J. Delay [et al.] // *PLoS ONE* / ed. D.J. Handelsman. – 2018. – Vol. 13, № 7. – P. e0200465.
40. Computed tomography diagnosed cachexia and sarcopenia in 725 oncology patients: is nutritional screening capturing hidden malnutrition? / É.B. Ní Bhuachalla, L.E. Daly, D.G. Power [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 295-305.
41. Cut-off values of skeletal muscle index and psoas muscle index at L3 vertebra level by computerized tomography to assess low muscle mass / G. Bahat, B.O. Turkmen, S. Aliyev [et al.] // *Clinical Nutrition.* – 2021. – Vol. 40, № 6. – P. 4360-4365.
42. Davis, J.L. Postgastrectomy Syndromes and Nutritional Considerations Following Gastric Surgery / J.L. Davis, R.T. Ripley // *Surgical Clinics of North America.* – 2017. – Vol. 97, № 2. – P. 277-293.

43. Decreases in the Psoas Muscle Index Correlate More Strongly with Survival than Other Prognostic Markers in Esophageal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Esophagectomy / Y. Kawakita, S. Motoyama, Y. Sato [et al.] // World J. Surg. – 2020. – Vol. 44, № 5. – P. 1559-1568.
44. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus / K. Fearon, F. Strasser, S.D. Anker [et al.] // Lancet Oncol. – 2011. – Vol. 12, № 5. – P. 489-495.
45. Early oral feeding (sipping) after esophageal and stomach cancer surgery / V.M. Khomyakov, A.D. Sergienko, V.E. Khoronenko [et al.] // Herzen Journal of Oncology. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 68-74.
46. Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. – 2020. – Vol. 70, № 4. – P. 313.
47. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition / J. Arends, V. Baracos, H. Bertz [et al.] // Clinical Nutrition. – 2017. – Vol. 36, № 5. – P. 1187-1196.
48. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics / D. Volkert, A.M. Beck, T. Cederholm [et al.] // Clinical Nutrition. – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 10-47.
49. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition / T. Cederholm, R. Barazzoni, P. Austin [et al.] // Clinical Nutrition. – 2017. – Vol. 36, № 1. – P. 49-64.
50. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients / J. Arends, P. Bachmann, V. Baracos [et al.] // Clinical Nutrition. – 2017. – Vol. 36, № 1. – P. 11-48.
51. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 / J. Ferlay, H.-R. Shin, F. Bray [et al.] // Int. J. Cancer. – 2010. – Vol. 127, № 12. – P. 2893-2917.
52. Functional effects of operations for malignant gastric neoplasms: prevention, diagnosis and treatment of post-gastrectomy disorders / Gertsen Moscow oncological research institute, branch Federal government-financed institution

- «National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation [et al.] // *Ross z gastroenterol. gepatol koloproktol.* – 2018. – Vol. 28, № 3. – P. 4-17.
53. Gameeva, E.V. Nutritional insufficiency and therapy for cancer patients. Modern view on the problem / E.V. Gameeva, V.E. Khoronenko, M.M. Shemetova // *Sib. onkol. ž.* – 2020. – Vol. 19, № 2. – P. 116-124.
 54. Gameeva, E.V. Prospects for the use of additional oral nutrition (siping) in nutritional support of cancer patients / E.V. Gameeva // *Issled. prakt. med. (Print).* – 2020. – Vol. 7, № 3. – P. 136-145.
 55. Gameeva, E.V. Role of omega-3 fatty acids in parenteral nutrition of cancer patients / E.V. Gameeva, A.E. Shestopalov // *Medicinskij alfavit.* – 2021. – № 19. – P. 64-72.
 56. Gastric cancer: epidemiology, prevention, and therapy / M. Venerito, R. Vasapolli, T. Rokkas, P. Malfertheiner // *Helicobacter.* 2018. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. e12518.
 57. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies / J. Machlowska, J. Baj, M. Sitarz [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 11. – P. E4012.
 58. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E.C. Smyth, M. Verheij, W. Allum [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2016. – Vol. 27. – P. v38-v49.
 59. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective / L.H. Eusebi, A. Telese, G. Marasco [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 35, № 9. – P. 1495-1502.
 60. Gastrointestinal Cancer // ASCO. – URL: <https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/gastrointestinal-cancer> (accessed: 26.10.2021).
 61. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community / G.L. Jensen, T. Cederholm,

- M.I.T.D. Correia [et al.] // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2019. – Vol. 43, № 1. – P. 32-40.
62. GLIM Criteria Using Hand Grip Strength Adequately Predict Six-Month Mortality in Cancer Inpatients / V. Contreras-Bolívar, F.J. Sánchez-Torralvo, M. Ruiz-Vico [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 9. – P. 2043.
63. Global Cancer Observatory: Cancer Today / J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam [et al.]. – Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. – URL: <https://gco.iarc.fr/today>.
64. Gonzalez, M.C. Bioelectrical impedance analysis in the assessment of sarcopenia / M.C. Gonzalez, T.G. Barbosa-Silva, S.B. Heymsfield // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2018. – Vol. 21, № 5. – P. 366-374.
65. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) / S.A. McClave, B.E. Taylor, R.G. Martindale [et al.] // *JPEN J. Parenter Enteral Nutr.* – 2016. – Vol. 40, № 2. – P. 159-211.
66. Haglund, U. On the pathophysiology of intestinal ischemic injury. Clinical review / U. Haglund, G.B. Bulkley, D.N. Granger // *Acta Chir Scand*. – 1987. – Vol. 153, № 5-6. – P. 321-324.
67. Hamashima, C. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening / C. Hamashima // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 48, № 7. – P. 673-683.
68. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial / S.-E. Al-Batran, R.D. Hofheinz, C. Pauligk [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2016. – Vol. 17, № 12. – P. 1697-1708.

69. Impact of different sarcopenia stages on the postoperative outcomes after radical gastrectomy for gastric cancer / D.-D. Huang, C.-J. Zhou, S.-L. Wang [et al.] // *Surgery*. – 2017. – Vol. 161, № 3. – P. 680-693.
70. Impact of the preoperative quantity and quality of skeletal muscle on outcomes after resection of extrahepatic biliary malignancies / S. Okumura, T. Kaido, Y. Hamaguchi [et al.] // *Surgery*. – 2016. – Vol. 159, № 3. – P. 821-833.
71. Impacts of Preoperative Psoas Muscle Mass and Visceral Fat Area on Postoperative Short- and Long-Term Outcomes in Patients with Gastric Cancer / Y. Taniguchi, Y. Kurokawa, T. Takahashi [et al.] // *World J. Surg.* – 2021. – Vol. 45, № 3. – P. 815-821.
72. Implication of Psoas Muscle Index on Survival for Hepatocellular Carcinoma Undergoing Radiofrequency Ablation Therapy / Y. Yuri, H. Nishikawa, H. Enomoto [et al.] // *J. Cancer*. – 2017. – Vol. 8, № 9. – P. 1507-1516.
73. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis / G. Bano, C. Trevisan, S. Carraro [et al.] // *Maturitas*. – 2017. – Vol. 96. – P. 10-15.
74. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035 / M. Arnold, J.Y. Park, M.C. Camargo [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69, № 5. – P. 823-829.
75. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria: Sarcopenia assessment criteria in liver disease / H. Nishikawa, M. Shiraki, A. Hiramatsu [et al.] // *Hepatol. Res.* – 2016. – Vol. 46, № 10. – P. 951-963.
76. Kaji, K. Ideal Screening for Gastric Cancer Might Vary Across Different Regions Worldwide / K. Kaji // *Am. J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 114, № 4. – P. 690-691.
77. Karnofsky, D.A. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer / D.A. Karnofsky, J.H. Burchenal // *Evaluation of chemotherapeutic agents* / C.M. MacLeod, ed. – Columbia University Press, New York, 1949. – 196 p.
78. Khoroshilov, I.E. Cachexia and sarcopenia at oncological patients: diagnostics and treatment tactics / I.E. Khoroshilov // *Clinical nutrition and metabolism*. – 2020. – Vol. 1, № 1. – P. 36-46.

79. Leandro-Merhi, V.A. Predictors of Nutritional Risk According to NRS-2002 and Calf Circumference in Hospitalized Older Adults with Neoplasms / V.A. Leandro-Merhi, J.L.B. de Aquino, L.O. Reis // *Nutrition and Cancer*. – 2017. – Vol. 69, № 8. – P. 1219-1226.
80. Long-Term Outcomes of Gastric Cancer Patients with Preoperative Sarcopenia / T. Kawamura, R. Makuuchi, M. Tokunaga [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 25, № 6. – P. 1625-1632.
81. Lyadov, V.K. Perioperative chemotherapy for gastric cancer: the current state / V.K. Lyadov, O.A. Pardabekova, M.A. Lyadova // *J. Mod. Onco.* – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 56-60.
82. MAGIC in practice: Experience of peri-operative ECF/X chemotherapy in gastro-esophageal adenocarcinomas: MAGIC in Practice / A.M. Reece-Smith, S. Saha, M.L. Cunnell [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 106, № 6. – P. 748-752.
83. Malmstrom, T.K. SARC-F: A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia / T.K. Malmstrom, J.E. Morley // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2013. – Vol. 14, № 8. – P. 531-532.
84. Malnutrition evaluation in head and neck cancer patients: Practice patterns among otolaryngologists and radiation oncologists / A.S. Gill, M. Kinzinger, A.F. Bewley [et al.] // *Head Neck*. – 2019. – Vol. 41, № 11. – P. 3850-3857.
85. Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer / S. Awad, B.H. Tan, H. Cui [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2012. – Vol. 31, № 1. – P. 74-77.
86. Modern diagnostic and treatment of vitamin B12 deficiency / A.L. Krasnovskiy, S.P. Grigor'iev, R.M. Alyokhina, I.S. Ezhova // *Klinicist*. – 2016. – Vol. 10, № 3. – P. 15-25.
87. Modern oncological approaches to gastric adenocarcinoma / R. Wadhwa, T. Taketa, K. Sudo [et al.] // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 42, № 2. – P. 359-369.
88. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer, version 5.2021 / J.A. Ajani, T.A. D'Amico, D.J. Bentrem [et al.]. – NCCN, 2021. – 135 p.

89. Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update / R. Rosania, C. Chiapponi, P. Malfertheiner, M. Venerito // *Gastrointest Tumors*. – 2016. – Vol. 2, № 4. – P. 178-187.
90. Nutritional Assessment Tools for the Identification of Malnutrition and Nutritional Risk Associated with Cancer Treatment / L. Castillo-Martínez, D. Castro-Eguiluz, E.T. Copca-Mendoza [et al.] // *RIC*. – 2018. – Vol. 70, № 3. – P. 906.
91. Nutritional Risk Screening 2002, Short Nutritional Assessment Questionnaire, Malnutrition Screening Tool, and Malnutrition Universal Screening Tool Are Good Predictors of Nutrition Risk in an Emergency Service / E.I. Rabito, A. Marcadenti, J. da Silva Fink [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* – 2017. – Vol. 32, № 4. – P. 526-532.
92. Nutritional status and quality of life of cancer patients needing exclusive chemotherapy: a longitudinal study / S. Salas, S. Mercier, B. Moheng [et al.] // *Health Qual Life Outcomes*. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 85.
93. Nutritional support as an obligatory component of accompanying therapy for head and neck tumors during radiotherapy and chemoradiotherapy / A.V. Boyko, A.R. Gevorkov, E.E. Volkova, S.V. Shashkov // *Head and Neck Tumors (HNT)*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 50-60.
94. Obukhova, O.A. The Role of Nutritional Support in the Treatment of Liver Malignancies / O.A. Obukhova, I.A. Kurmukov, G.S. Yunaev // *Clinical nutrition and metabolism*. – 2020. – Vol. 1, № 3. – P. 117-126.
95. Patient-Generated Subjective Global Assessment Short Form (PG-SGA SF) is a valid screening tool in chemotherapy outpatients / J. Abbott, L. Teleni, D. McKavanagh [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2016. – Vol. 24, № 9. – P. 3883-3887.
96. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial / S.-E. Al-Batran, N.

- Homann, C. Pauligk [et al.] // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393, № 10184 – P. 1948-1957.
97. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study / C.M.M. Prado, J.R. Lieffers, L.J. McCargar [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9, № 7. – P. 629-635.
98. Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea / G.-A. Wie, Y.-A. Cho, S.-Y. Kim [et al.] // *Nutrition*. – 2010. – Vol. 26, № 3. – P. 263-268.
99. Prevalence, clinical significance and possible correction of taste and smell abnormalities in patients with oncological diseases / A.R. Gevorkov, A.V. Boyko, S.V. Shashkov, E.E. Volkova // *Opuholi golovy i šei*. – 2019. – Vol. 9, № 2. – P. 53-65.
100. Progress on screening for gastric cancer / J. Zhu, S.M. Wang, R. Chen [et al.] // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. – 2020. – Vol. 42, № 7. – P. 603-608.
101. Proposal for new diagnostic criteria for low skeletal muscle mass based on computed tomography imaging in Asian adults / Y. Hamaguchi, T. Kaido, S. Okumura [et al.] // *Nutrition*. – 2016. – Vol. 32, № 11-12. – P. 1200-1205.
102. Radiology methods of the sarcopenia diagnosis / V.L. Masenko, A.N. Kokov, I.I. Grigoreva, K.E. Krivoshapova // *Issled. prakt. med. (Print)*. – 2019. – Vol. 6, № 4. – P. 127-137.
103. Raskina, T.A. Musculoskeletal losses in patients with ankylosing spondylitis / T.A. Raskina, I.I. Grigorieva, O.S. Malysenko // *Modern Rheumatology Journal*. – 2019. – Vol. 13, № 4. – P. 104-109.
104. Relationship of Nutritional Status, Inflammation, and Serum Albumin Levels During Acute Illness: A Prospective Study / A. Eckart, T. Struja, A. Kutz [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 133, № 6. – P. 713-722.e7.
105. Reliability and Validity of Amharic Version of EORTC QLQ-C 30 Questionnaire among Gynecological Cancer Patients in Ethiopia / B.A. Ayana, S. Negash,

- L._Yusuf [et al.] // PLoS ONE / ed. Montazeri A. – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. e0157359.
106. Role of frailty and nutritional status in predicting complications following total gastrectomy with D2 lymphadenectomy in patients with gastric cancer: a prospective study / F.-F. Chen, F.-Y. Zhang, X.-Y. Zhou [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2016. – Vol. 401, № 6. – P. 813-822.
107. Role of nutritional status and intervention in oesophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy: outcomes from SCOPE1 / S. Cox, C. Powell, B. Carter [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2016. – Vol. 115, № 2. – P. 172-177.
108. Russian consensus on exoand endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment / I.E. Khatkov, I.V. Maev, S.R. Abdulkhakov [et al.] // *Terapevticheskii arkhiv.* – 2018. – Vol. 90, № 8. – P. 13-26.
109. Sarcopenia Adversely Impacts Postoperative Clinical Outcomes Following Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer: A Prospective Study / S.-L. Wang, C.L. Zhuang, D.D. Huang [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 556-564.
110. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People / A.J. Cruz-Jentoft, J.P. Baeyens, J.M. Bauer [et al.] // *Age and Ageing.* – 2010. – Vol. 39, № 4. – P. 412-423.
111. Sarcopenia impairs survival in patients with potentially curable hepatocellular carcinoma: Sarcopenia Impairs Survival in HCC / S. Levolger, M.G. van Vledder, R. Muslem [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 112, № 2. – P. 208-213.
112. Sarcopenia in overweight and obese patients is a predictive factor for postoperative complication in gastric cancer: A prospective study / N. Lou, C.-H. Chi, X.-D. Chen [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* – 2017. – Vol. 43, № 1. – P. 188-195.
113. Sarcopenia is a Negative Prognostic Factor After Curative Resection of Colorectal Cancer / Y. Miyamoto, Y. Baba, Y. Sakamoto [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 22, № 8. – P. 2663-2668.

114. Sarcopenia is an Independent Predictor of Severe Postoperative Complications and Long-Term Survival After Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: Analysis from a Large-Scale Cohort / C.-L. Zhuang, D.-D. Huang, W.-Y. Pang [et al.] // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, № 13. – P. e3164.
115. Sarcopenia predicts 1-year mortality in elderly patients undergoing curative gastrectomy for gastric cancer: a prospective study / D.-D. Huang, X.-X. Chen, X.-Y. Chen [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 142, № 11. – P. 2347-2356.
116. Sarcopenia related to neoadjuvant chemotherapy and perioperative outcomes in resected gastric cancer: a multi-institutional analysis / K.A. Mirkin, F.E. Luke, A. Gangi [et al.] // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2017. – Vol. 8, № 3. – P. 589-595.
117. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A.J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer [et al.] // *Age and Ageing*. – 2019. – Vol. 48, № 4. – P. 601.
118. Sarcopenia, sarcopenic obesity, myosteatorsis as factors of poor prognosis in gastrointestinal tract tumors: review / T.S. Dikova, A.Y. Zatssepina, D.S. Fedorinov, V.K. Lyadov // *J. Mod. Onco.* – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 141-147.
119. Sarcopenic obesity: A probable risk factor for dose limiting toxicity during neoadjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients / P. Anandavadivelan, T.B. Brismar, M. Nilsson [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. 35, № 3. – P. 724-730.
120. Screening malnutrition in hospital outpatients. Can the SNAQ malnutrition screening tool also be applied to this population? / F. Neelemaat, H.M. Kruizenga, H.C.W de Vet [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 27, № 3. – P. 439-446.
121. Serum markers of inflammation and oxidative stress in sarcopenia / B. Can, O. Kara, M.C. Kizilarlanoglu [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2017. – Vol. 29, № 4. – P. 745-752.

122. Severity of pain is associated with insufficient energy coverage in hospitalised patients: A cross-sectional study / A.-M. Makhlouf, M.P. Kossovsky, F. Gurba [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2019. – Vol. 38, № 2. – P. 753-758.
123. Shafi, M.A. Gastrointestinal Motility Issues in Cancer Patients / M.A. Shafi // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2019. – Vol. 21, № 12. – P. 69.
124. Shostak, N.A. Sarcopenia and overlapping syndromes: their value in clinical practice / N.A. Shostak, A.A. Muradyantz, A.A. Kondrashov // *Klinicist*. – 2016. – Vol. 10, № 3. – P. 10-14.
125. Subjective and objective taste and smell changes in cancer / L.E. Spotten, C.A. Corish, C.M. Lorton [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 28, № 5. – P. 969-984.
126. The effect of malnutrition on mortality in hospitalized patients with hematologic malignancy / M. Yilmaz, F.D. Atilla, F. Sahin, G. Saydam // *Support Care Cancer*. – 2020. – Vol. 28, № 3. – P. 1441-1448.
127. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients / B. Vellas, Y. Guigoz, P.J. Garry [et al.] // *Nutrition*. – 1999. – Vol. 15, № 2. – P. 116-122.
128. The Nutritional Status of Oncological Patient Prior to Antitumor Treatment: Single-Center Prospective Observational Study / O.A. Obukhova, A.V. Snegovoy, I.A. Kurmukov [et al.] // *Clinical nutrition and metabolism*. – 2021. – Vol. 1, № 4. – P. 178-189.
129. The use of biochemical and immunological parameters in nutritional screening and assessment / A. González Madroño, A. Mancha, F.J. Rodríguez [et al.] // *Nutr. Hosp.* – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 594-601.
130. Thrift, A.P. Burden of Gastric Cancer / A.P. Thrift, H.B. El-Serag // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 18, № 3. – P. 534-542.
131. Tisdale, M.J. Cachexia in cancer patients / M.J. Tisdale // *Nat. Rev. Cancer*. Tisdale. – 2002. – Vol. 2, № 11. – P. 862-871.
132. Treacy, D. The Short Physical Performance Battery / D. Treacy, L. Hassett // *Journal of Physiotherapy*. – 2018. – Vol. 64, № 1. – P. 61.

133. Turusheva, A.V. Malnutrition in the elderly and old age / A.V. Turusheva, I.E. Moiseeva // Rossiiskii semeinyi vrach. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 5-15.
134. Use of high doses of the methotrexate in children suffering from some form of cancer: specificities of the accompanying therapy, assessing the toxicity / Yu.V. Dinikina, A.Yu. Smirnova, K.M. Golubeva, Yu.E. Chervonok // Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. – 2018. – Vol. 5, № 2. – P. 11-18.
135. Van de Louw, A. Obesity and malnutrition in critically ill patients with acute myeloid leukemia: Prevalence and impact on mortality / A. Van de Louw, X. Zhu, D. Frankenfield // Nutrition. – 2020. – Vol. 79-80. – P. 110956.
136. Visceral and subcutaneous fat as new independent predictive factors of survival in locally advanced gastric carcinoma patients treated with neo-adjuvant chemotherapy / X.-T. Li, L. Tang, Y. Chen [et al.] // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 141, № 7. – P. 1237-1247.
137. What is the most useful body composition parameter for predicting toxicities of preoperative chemotherapy for gastric cancer? / T. Hashimoto, Y. Kurokawa, T. Takahashi [et al.] // Surg. Today. – 2020. – Vol. 50, № 5. – P. 509-515.
138. Wójtowicz, J.G. Usefulness of questionnaire EORTC QLQ C-30 and EORTC QLQ H&N C-35 in assessment of quality of life before surgical treatment in patients with head and neck cancer / J.G. Wójtowicz, M. Wierzbicka, W. Szyfter // Otolaryngol. Pol. – 2001. – Vol. 55, № 6. – P. 627-634.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А

(справочное)

*Шкала субъективной глобальной оценки состояния питания
(SGA (Subjective Global Assessment))*

Категории SGA	А	В	С
Прием пищи	Не изменен	Снижен Прием жидкой пищи	Гипокалорийная жидкая диета или голодание
Потеря массы тела (% к обычному) за последние 6 месяцев	Нет потерь или потеря менее 10%, но вес стабилен в течение последнего месяца	Потери 5-10%, И вес продолжает снижаться	Более 10%, особенно если потеря массы тела происходит в течение последнего месяца
Симптомы нарушения функций ЖКТ	Отсутствуют или длятся менее двух недель	Ежедневные рвота и/или диарея	Симптомы, препятствующие приему пищи или нарушению всасывания длительностью более двух недель
Функциональные возможности	Не изменены	Снижение физической активности, слабость, утомляемость	Постельный режим, слабость, повышение температуры вследствие переутомления
Стрессорный фактор	Нет системных эффектов первичного заболевания	Отдельные системные проявления, такие, как лихорадка	Тяжелый стресс, острый колит, травма, септицемия
Выраженность симптомов: – потеря подкожного жира; – мышечная слабость; – другие признаки	Не выражены	Выражены умеренно	Ярко выражены
Питательная поддержка	Не нужна	Условно: дополнительная НП 20-24 ккал/кг	Обязательна

Приложение Б

(справочное)

Шкала NRS – 2002 (Nutritional Risk Screening 2002)

I. Предварительный скрининг.

1. Индекс массы тела $<20,5 \text{ кг/м}^2$.
2. Потеря массы тела в последние 3 месяца.
3. Снижение объема питания за последнюю неделю.
4. Проведение активного и агрессивного лечения (химиотерапия, лучевая терапия, большой объем хирургического лечения).

Ответ «НЕТ» на все вопросы: повторный скрининг 1 раз в неделю.

Ответ «ДА» на хотя бы один из вопросов: проведение основного скрининга.

II. Основной скрининг.

Скрининг нутриционного риска (NRS – 2002)

Нарушение нутритивного статуса	
Отсутствие (0 баллов)	Нормальное состояние питания
Незначительное (1 балл)	Потеря веса $>5\%$ за 3 месяца или потребление пищи на $< 50-75\%$ от потребностей в питании за прошедшую неделю
Нарушение нутритивного статуса	
Умеренное (2 балла)	Потеря веса $>5\%$ за 2 месяца или ИМТ $18,5-20,5 \text{ кг/м}^2$ и ухудшение общего состояния или потребление пищи $25-50\%$ от потребности к питанию за прошедшую неделю
Тяжелое (3 балла)	Потеря веса $>5\%$ за 1 месяц ($>15\%$ за 3 месяца) или ИМТ $<18,5$ и ухудшение общего состояния или потребление пищи на уровне $0-25\%$ потребности к питанию за прошедшую неделю
Серьезность заболевания	
Отсутствие (0 баллов)	Нормальные требования к питанию
Слабая (1 балл)	Перелом костей тазобедренного сустава, пациенты с хроническими заболеваниями, в особенности с серьезными последствиями:

	цирроз печени, хроническое обструктивное заболевание легких, хронический гемодиализ, диабет, онкологическое заболевание
Умеренная (2 балла)	Большой объем абдоминальной операции, инсульт, тяжелая пневмония, болезни системы кроветворения (в т.ч. гемобласты)
Тяжелая (3 балла)	Черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга и стволовых гемопоэтических клеток, пациенты, находящиеся в реанимации и проходящие интенсивную терапию (оценка по шкале APACHE-II > 10)
Возраст пациента ≥ 70 лет (1 балл)	

III. Результаты скрининга:

Балл <3: Еженедельный повторный скрининг пациента. В случае если, серьезная операция уже намечена, то во избежание появления рисков, поводится план профилактического щадящего режима питания.

Балл ≥ 3 : Пациент находится в зоне риска по вопросу питания, вводится щадящий режим питания.

Приложение В
(справочное)

Шкала SNAQ (Short Nutrition Assessment Questionnaire)

Фактор	Оценка		Интерпретация результатов
Имелась ли непреднамеренная потеря массы тела?	Более 6 кг за последние 6 месяцев	Да – 3 балла. Нет – 0 баллов	1 балл – нет признаков нутритивной недостаточности. 2 балла – умеренная нутритивная недостаточность, требуется проведение нутритивного вмешательства. 3 балла – значимая нутритивная недостаточность, требуется проведение нутритивного вмешательства и диетотерапии
	Более 3 кг за последние 3 месяца	Да – 2 балла. Нет – 0 баллов	
Присутствовало ли снижение аппетита за последний месяц?	Да – 1 балл Нет – 0 баллов		
Использовались ли пациентом питательные смеси за последний месяц?	Да – 1 балл Нет – 0 баллов		

Приложение Г
(справочное)

Шкала MUST (Malnutrition Universal Screening Tool)

Шаг 1	Оценка ИМТ	
	ИМТ кг/м ²	Балл
	>20	0
	18,5-20	1
	<18,5	2
Шаг 2	Оценка потери массы тела (потеря массы тела за последние 3-6 месяцев)	
	%	Балл
	<5	0
	5-10	1
	>10	2
Шаг 3	Влияние острых заболеваний (наличие острого заболевания, исключающего питание более 5 дней) Балл 2	
Шаг 4	Общий риск недостаточности питания (необходимо сложить все полученные баллы) Определение риска НН:	
	Низкий риск	0
	Средний риск	1
	Высокий риск	2 и более
Шаг 5	Дальнейшее ведение пациента	
	Низкий риск	Стандартные лечебно-профилактические мероприятия Повторная оценка: стационар – ежедневно; амбулаторно – ежемесячно; профосмотры – ежегодно

	Средний риск	<p><i>Наблюдение</i></p> <p>Оценка кол-ва потребляемой пищи и диеты:</p> <p><i>Адекватное:</i></p> <p>Повторная оценка: стационар – ежедневно; амбулаторно – ежемесячно; профосмотры – каждые 2-3 месяца.</p> <p><i>Неадекватное:</i></p> <p>Расширение диеты, обследование на предмет потенциально возможной причины НН</p>
	Высокий риск	<p><i>Лечебные мероприятия</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – консультация нутрициологом; – проведение НП; – мониторинг НС: <p>стационар – ежедневно; амбулаторно – ежемесячно</p>

Приложение Д
(справочное)

Шкала MNA (Mini Nutritional assessment)

Скрининговая часть		
А	Уменьшился ли за последние 3 месяца объем потребляемой пищи (из-за потери аппетита, проблем с пищеварением, сложностей при пережевывании и глотании)?	Значимо – 0 баллов. Умеренно – 1 балл. Нет – 2 балла
В	Имелась ли потеря массы тела за последние 3 месяца?	Потеря массы тела более, чем на 3 кг – 0 баллов. Не знаю – 1 балл. Потеря массы тела от 1 до 3 кг – 2 балла. Нет – 3 балла
С	Физическая активность	Нет возможности самообслуживания – 0 баллов. Активность в пределах дома – 1 балл. Активность вне дома – 2 балла
Д	Имелось ли острое заболевание (психологический стресс) за последние 3 месяца?	Да – 0 баллов. Нет – 2 балла.
Е	Когнитивные нарушения	Значимое нарушение памяти и/или наличие депрессии – 0 баллов. Умеренное нарушение памяти – 1 балл. Нет – 2 балла.
Ф	Индекс массы тела	<19 кг/м ² – 0 баллов. 19-20 кг/м ² – 1 балл. 21-22 кг/м ² – 2 балла. ≥23 кг/м ² – 3 балла
Интерпретация:		
12-14 баллов – нарушения нутритивного статуса отсутствуют;		
<12 баллов – продолжение оценки.		
Оценка степени тяжести расстройств питания		

G	Вы живете отдельно, не нуждаетесь в постоянном уходе, способны к самообслуживанию?	Нет – 0 баллов. Да – 1 балл
H	Вы принимаете более трех лекарственных препаратов в день?	Нет – 0 баллов. Да – 1 балл
I	Образуются ли на Вашей коже пролежни и язвы?	Нет – 0 баллов. Да – 1 балл
J	Сколько раз в день Вы полноценно питаетесь?	1 раз – 0 баллов. 2 раза – 1 балл. 3 раза – 2 балла
K	Оценка потребления белковой пищи:	
	Одна порция молочных продуктов (1 порция = 1 стакан молока, 60 г творога, 30 г сыра, 3/4 стакана йогурта) в день (да/нет)	0-1 ответ «да» – 0 баллов 2 ответа «да» – 0,5 балла
	Две или более порции бобовых и яиц в неделю (1 порция = 200 г бобовых, 1 яйцо) (да/нет)	3 ответа «да» – 1 балл
	Мясо, рыба или птица каждый день (да/нет)	
L	Съедаете ли Вы две или более порций фруктов или овощей в день (1 порция = 200 г овощей, 1 любой фрукт среднего размера)	Нет – 0 баллов. Да – 1 балл
M	Сколько жидкости Вы выпиваете в течение дня?	Меньше 3 стаканов – 0 баллов. 3-5 стаканов – 0,5 балла. Больше 5 стаканов – 1 балл
N	Каким образом Вы питаетесь?	Не способен принимать пищу без посторонней помощи – 0 баллов. Принимаю пищу самостоятельно с небольшими трудностями – 1 балл. Ем самостоятельно – 2 балла
O	Самооценка состояния питания	Оценивает себя как плохо питающегося – 0 баллов. Оценивает свое состояние питания неопределенно – 1 балл. Оценивает себя как не имеющего проблем

		с питанием – 2 балла
P	Оцените состояние своего здоровья по сравнению с другими людьми своего возраста	Не такое хорошее – 0 баллов. Не знаю – 0,5 балла. Такое же хорошее – 1 балл. Лучше – 2 балла
Q	Окружность плеча по средней трети	≤ 20 см – 0 баллов. 21-22 см – 0,5 балла. ≥ 23 см – 1 балл
R	Окружность голени	< 31 см – 0 баллов. ≥ 31 см – 1 балл
<p>Интерпретация результатов:</p> <p>$> 23,5$ баллов – нормальный нутритивный статус;</p> <p>17-23,5 баллов – имеется риск развития недостаточности питания;</p> <p>< 17 баллов – имеется недостаточность питания</p>		

Приложение Е
(справочное)

*Шкала оценки нутритивного статуса GLIM
(The Global Leadership Initiative on Malnutrition)*

I. Предварительный скрининг.

II. Детальная оценка имеющихся трофологических нарушений.

Этиологический фактор	
Сокращение объема потребляемой пищи или снижение ее усвояемости	50% от потребности в энергии продолжительностью >1 недели, или любое сокращение получаемой энергии продолжительностью >2 недель или любые хронические желудочно-кишечные симптомы, отрицательно влияющие на усвоение пищи или ее потребление
Наличие воспаления или хронического/острого заболевания	Острое заболевание или травма (острые инфекции, ожоги, травмы, закрытые травмы головы). Хроническое заболевание (ХОБЛ, ХСН, ХПН или любое заболевание с хроническим или рецидивирующим течением)
Фенотипический фактор	
Снижение массы тела пациента	>5% в течение последних 6 месяцев, или >10% за 6 месяцев и более
Низкий индекс массы тела (кг/м ²)	<20, если пациент моложе 70 лет, или <22, если пациент старше 70 лет
Снижение мышечной массы тела	Снижение объема мышечной массы тела, подтвержденное валидированными методами

Для диагностики наличия нутритивной недостаточности, согласно данной шкале, требуется наличие одного фенотипического и одного этиологического фактора. На основании полученной информации формируется представление о том, принадлежит ли пациент к группе нутриционного риска.

Для оценки степени выраженности имеющихся нарушений питательного статуса необходимо наличие хотя бы одного фенотипического

фактора. В зависимости от тяжести проявления симптомов устанавливается степень нутритивной недостаточности.

Степень недостаточности питания	Фенотипический фактор		
	снижение массы тела пациента	низкий индекс массы тела	снижение мышечной массы тела
Умеренная недостаточность питания (1 степень)	5-10% в течение последних 6 месяцев, или 10-20% за 6 месяцев и более	<20, если пациент моложе 70 лет, или <22, если пациент старше 70 лет	Незначительное или умеренное снижение
Значимая недостаточность питания (2 степень)	>10% в течение последних 6 месяцев, или >20% за 6 месяцев и более	<18,5, если пациент моложе 70 лет, или <20, если пациент старше 70 лет	Выраженное снижение

Приложение Ж
(справочное)

Шкала SARC-F

Критерий	Характеристика	Баллы
Сила	Трудность в поднятии и переносе груза в 4,5 кг	Нет – 0 баллов. Редко – 1 балл. Часто – 2 балла
Ходьба	Трудность в ходьбе по комнате	Нет – 0 баллов. Редко – 1 балл. Часто – 2 балла
Вставание со стула или кровати	Трудность вставания с кровати	Нет – 0 баллов. Редко – 1 балл. Часто – 2 балла
Подъем по лестнице	Трудность в подъеме на один лестничный пролет (10 ступеней)	Нет – 0 баллов. Редко – 1 балл. Часто – 2 балла
Падения	Количество падений за год	Нет – 0 баллов. 1-3 раза – 1 балл. ≥4 – 2 балла
Примечание – Интерпретация результатов: наличие признаков саркопении предполагается при наличии 4 баллов и более.		

Приложение 3
(справочное)

Критерии оценки степени нежелательных явлений NCI CTCAE v5.0 (избранное)

Нежелательное явление	Степень токсичности				
	0	1	2	3	4
Гематологическая токсичность					
Гемоглобин (г/л)	125-150	100-125	100-80	80-65	<65
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	4-9	4-3	3-2	2-1	<1
Нейтрофилы ($\times 10^9/\text{л}$)	1,8-5,6	1,5-1,8	1,5-1	1-0,5	<0,5
Фебрильная нейтропения	–	–	–	АЧН < $1 \times 10^9/\text{л}$ + однократный подъем температуры >38,3 °С или подъем >37 °С >1 часа	Угрожающее жизни состояние
Гастроинтестинальная токсичность					
Тошнота	–	Потеря аппетита без изменения обычной диеты	Снижение приема пищи без значимого снижения веса, дегидратации или недостаточности питания	Недостаточное потребление калорий или пищи, необходимость зондового питания, парентерального питания или госпитализации	–
Рвота	–	1-2 эпизода (с интервалом не менее 5 минут)	3-5 эпизодов (с интервалом не менее 5 минут)	≥ 6 эпизодов (с интервалом не менее 5 минут) в течение 24 часов, необходимость	Жизнеугрожающие осложнения, необходима

		в течение 24 часов	в течение 24 часов	зондового питания, парентерального питания или госпитализации	неотложная терапия
Диарея	–	Учащение стула менее 4 раз в день; легкое	Учащение стула до 4-6 раз в день	Учащение стула 7 и более раз в день; недержание стула; необходимость госпитализации;	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия
Мукозиты	–	Симптомов нет или невыраженные; вмешательство не требуется	Умеренная боль, не влияющая на потребление пищи, необходимо изменение диеты	Выраженная боль, влияющая на потребление пищи через рот	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия
Конституциональная токсичность					
Потеря массы тела	–	На 5-10% от исходной, лечение не требуется	10-20% от исходной, рекомендуется нутритивная поддержка	>20% от исходной, рекомендуется парентеральное питание	–
Астенический синдром (слабость)	–	Слабость проходит после отдыха	Слабость не проходит после отдыха, ограничивает повседневную активность	Слабость не проходит после отдыха, ограничивает повседневную активность и способность к самообслуживанию	–