

# Особенности нутриционной поддержки при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

**С.А. Волчѐнков**<sup>1✉</sup>,  
e-mail: Stanislav.volchenkov@yahoo.com  
**Л.В. Филатова**<sup>1,2</sup>

**Е.В. Черкасова**<sup>1</sup>  
**А.К. Ковязин**<sup>1</sup>  
**С.В. Любимов**<sup>1</sup>

**И.С. Зюзгин**<sup>1</sup>  
**Т.Ю. Семиглазова**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

## Резюме

Представлен обзор литературы по особенностям нутриционной поддержки онкогематологических больных, перенесших аллогенную (аллоТГСК) и аутологичную трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

Трансплантация костного мозга ассоциирована с высоким риском развития нутриционной недостаточности. Нутриционная поддержка (НП) показана больным, перенесшим аллоТГСК и аутоТГСК с целью снижения частоты развития инфекционных осложнений, снижения риска развития тяжелых форм острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В настоящее время есть рекомендации по проведению НП при аллоТГСК, в то время как нет рекомендаций для пациентов при аутоТГСК.

Важной задачей при планировании НП является расчет суточной энергетической потребности. Трансплантация костного мозга сопровождается длительным отрицательным балансом азота. Потребность в белке при проведении аллоТГСК значительно выше, чем у пациентов при проведении химиотерапии, и составляет 1,5–2 г/кг в сутки. Эффективным методом мониторинга потребности в белке у гематологических пациентов при проведении аутоТГСК и аллоТГСК является расчет азотистого баланса и суточной нормы белка.

Проанализирована роль макронутриентов и иммунонутриентов в восстановлении пациентов при проведении аллоТГСК. Показано, что низкий уровень витамина D, витамина А увеличивает риск развития и тяжесть течения реакции «трансплантат против хозяина». Добавление омега-3 жирных кислот способствует поддержанию оптимальной пропорции потребления калорий из липидов, а также поддержанию необходимого уровня триглицеридов в крови. В статье представлены данные о снижении риска развития острой РТПХ при системном добавлении омега-3 жирных кислот.

Для окончательной оценки влияния нейтропенической диеты на развитие инфекционных осложнений у онкогематологических пациентов необходимы рандомизированные проспективные многоцентровые исследования с разработкой единого подхода к выбору диеты при проведении ТГСК.

**Ключевые слова:** нутриционная поддержка, нутриционная недостаточность, аллогенная и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммунонутриенты, нейтропеническая диета

**Для цитирования:** Волчѐнков С.А., Филатова Л.В., Черкасова Е.В., Ковязин А.К., Любимов С.В., Зюзгин И.С., Семиглазова Т.Ю. Особенности нутриционной поддержки при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Медицинский совет.* 2020;(9):156–164. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-156-164.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Features of nutritional support during stem cell transplantation

**Stanislav A. Volchenkov**<sup>1✉</sup>,  
e-mail: Stanislav.volchenkov@yahoo.com  
**Larisa V. Filatova**<sup>1,2</sup>

**Evgeniia V. Cherkasova**<sup>1</sup>  
**Aleksei K. Koviazin**<sup>1</sup>  
**Stanislav V. Lyubimov**<sup>1</sup>

**Ilia S. Zyuzgin**<sup>1</sup>  
**Tatiana Yu. Semiglazova**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

## Abstract

This article presented a review of the literature on the features of nutritional support for oncohematological patients who have undergone allogeneic (alloHSCT)/autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT).

Bone marrow transplantation associated with a high risk of developing nutritional deficiencies. Nutritional support (NP) is indicated for patients undergoing alloHSCT and autoHSCT in order to reduce the incidence of infectious complications and reduce the risk of developing severe forms of acute and chronic GVHD. Currently, there are recommendations for conducting NP in alloHSCT, while there are no recommendations for patients with autoHSCT.

An important task in planning NP is the calculation of the daily energy requirement. Bone marrow transplantation accompanied by a prolonged negative nitrogen balance. The protein requirement for alloHSCT is significantly higher than for patients with chemotherapy alone – 1.5–2 g/kg per day. An effective method of controlling the needs of hematological patients during the analysis of HSCT and alloHSCT is the calculation of the nitrogen balance and the daily protein norm.

In this article was analyzed the role of macronutrients and immunonutrients in the recovery of patients during alloHSCT. It has been shown that low levels of vitamin D and vitamin A increase the risk of development and the severity of the transplant versus host reaction. The addition of omega-3 fatty acids helps maintain an optimal proportion of calorie intake from lipids, as well as maintain the necessary level of triglycerides in the blood. The article presents data on reducing the risk of developing acute GVHD with systemic addition of omega-3 fatty acids.

For a final assessment of the effect of the neutropenic diet on the development of infectious complications in oncohematological patients, randomized prospective multicenter studies with the development of a unified approach in choosing a diet for HSCT are needed.

**Keywords:** nutritional support, nutritional insufficiency, allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation, immunonutrients, neutropenic diet

**For citation:** Volchenkov S.A., Filatova L.V., Cherkasova E.V., Koviazin A.K., Lyubimov S.V., Zyuzgin I.S., Semiglazova T.Yu. Features of nutritional support during stem cell transplantation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):156–164. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-156-164.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная (аллотГСК) и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) являются стандартом в лечении лейкозов, рецидивов и первично-резистентных лимфом [1–3]. Трансплантация костного мозга ассоциирована с целым каскадом реакций, включающих активацию воспалительного ответа организма, метаболические нарушения, диспепсию и другие различные осложнения, которые способствуют снижению количества потребляемой пищи и, в конечном итоге, негативно влияют на нутритивный статус. Отмечено, что развитие недостаточности питания неблагоприятно сказывается на восстановлении пациентов после трансплантации, увеличивает риск развития отторжения трансплантата, повышает риск смертности от прогрессирования заболевания и т.д. [4–8]. При этом необходимость в компенсации недостаточности питания возникает при аллогенной ТГСК у 92% пациентов, при аутологичной ТГСК – у 37% пациентов. Одним из важнейших факторов риска развития осложнений и увеличения смертности у пациентов, перенесших аллотГСК, являются гипотрофия (ИМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup>) или ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>) [9–10].

В 2016 г. ASPEN (Американское общество парентерального и энтерального питания) и ESPEN (Европейское общество клинического питания и обмена веществ) опубликовали рекомендации по скринингу и нутритивной поддержке (НП) пациентов, перенесших аллотГСК [5, 11–12], включающие следующие основные положения:

- рекомендуется нутритивная поддержка больных, перенесших аллотГСК, с целью снижения частоты развития инфекционных осложнений;

- недостаточность питания может развиваться у больных злокачественными новообразованиями как до, так и в процессе лечения, оказывая негативное влияние на результат терапии (повышение токсичности, развитие инфекционных осложнений, мукозитов, диареи и т.д.). При развитии серьезных мукозитов, трудноизлечимой рвоты, пареза кишечника, тяжелой мальабсорбции, затяжной ди-

ареи или симптомов поражения ЖКТ на фоне РТПХ рекомендовано обязательное проведение парентерального питания;

- энтеральному питанию (ЭП) следует отдавать предпочтение как наиболее физиологичному способу нутритивной поддержки [13]. На фоне терапии значительно возрастают потребности в белке и нутриентах, которые невозможно восполнить с помощью обычной пищи. Поэтому особенно важно применять обогащенные белком смеси. Если пероральное питание неадекватно, предпочтение стоит отдать зондовому питанию по сравнению с парентеральным питанием.

По данным Европейского общества трансплантации костного мозга (ЕВМТ), в 2016 г. выполнены 22 806 аутоТГСК [6], а в 2017 г. – уже 23 945 аутоТГСК [7]. Несмотря на ежегодное увеличение количества проведенных аутоТГСК, в настоящее время отсутствуют общепринятые рекомендации по НП у гематологических больных, которым запланирована высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутоТГСК. Тем не менее, ряд клиник создают собственные протоколы по нутритивной поддержке для пациентов при аутоТГСК. Разрабатываются локальные рекомендации по расчету необходимой калорийности питания, назначению дополнительного энтерального (ЭП) и парентерального питания (ПП), необходимости применения нейтропенической диеты (НД) и добавления иммунонутриентов [14].

## РАСЧЕТ КАЛОРИЙНОСТИ

Доказано, что у пациентов, получающих ВДХТ с последующей ТГСК, преобладают процессы гиперкатаболизма, обуславливающие высокий риск развития недостаточности питания. Такие пациенты нуждаются в обязательной нутритивной поддержке во время проведения лечения [15]. Важной задачей при планировании НП является расчет суточной энергетической потребности (ЭнП). Однако специфические общепринятые формулы для расчета необходимого калоража у пациентов во время проведе-

- **Таблица 1.** Сравнение формул для расчета калоража потребляемой пищи
- **Table 1.** Comparison of formulas for calorie intake

	Рекомендации ASPEN	Рекомендации ESPEN	Опыт гематологических центров Швейцарии
Потребность, ккал	Нет определенных рекомендаций	Ккал: 20–25/кг/д (в стационаре) Ккал: 25–30/кг/д (амбулаторно) Белок: 1–2 г/кг/д	30–35 ккал/кг/д для всех пациентов

ния ТКМ в настоящее время отсутствуют. Данные, полученные с помощью прямой калориметрии, свидетельствуют о том, что калораж ЭНП во время проведения аллоТГСК составляет в среднем 27 ккал/кг/день [16]. Необходимая суточная калорийность может быть рассчитана по формуле Харриса – Бенедикта согласно рекомендациям ESPEN для онкологических пациентов [8]. По данным наблюдений университетского госпиталя Цюриха, университетского госпиталя в Женеве и других гематологических центров Швейцарии, расчет суточной калорийности может производиться по стандартному энергопотреблению, составляющему 30–35 ккал/кг (табл. 1) [17, 18].

В рекомендациях RUSSCO 2018 г. по НП у онкологических больных присутствует расчет калоража в соответствии с рекомендациями ESPEN, однако нет ссылки на особенности гиперкатаболизма у онкогематологических больных при ВДХТ с аутоТГСК [19].

## РОЛЬ МАКРОНУТРИЕНТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТГСК

Основными компонентами питательной смеси для восполнения энергетических затрат при проведении ВДХТ с аутоТГСК или аллоТГСК являются белки, жиры и углеводы. Суточный рацион должен включать 15–20% белков, около 30% жиров и не более 50% углеводов от суточной энергетической потребности [20]. Причинами повышенного метаболизма при проведении ВДХТ с аутоТГСК или аллоТГСК могут быть:

- инфекционные осложнения;
- токсичность противоопухолевых препаратов;
- осложнения, ассоциированные с ТГСК (недостаточность трансплантата, отторжение трансплантата и развитие РТПХ).

Трансплантация костного мозга сопровождается длительным отрицательным балансом азота – отражением метаболизма белка. Увеличение потребления белка улучшает как общую массу тела, так и баланс азота. Как показывают исследования, потребность в белке при проведении аллоТГСК составляет 1,4–1,5 г/кг в сутки и может достигать 2,0 г/кг в сутки у пациентов с дефицитом мышечной массы до начала ВДХТ с целью обеспечения полноценной нутриционной поддержки [20–21].

Углеводы являются основным источником энергии при проведении НП. На углеводы приходится 50–60% необходимой суточной калорийности [22, с. 72–74]. При недостаточном потреблении углеводов инициируется глюконеогенез, и активируется анаэробный метаболизм. В результате анаэробного метаболизма выделяется молочная кислота, что приводит к плохой перфузии тканей. У пациентов с аутоТГСК частое применение кортико-

стероидов в сочетании с иммуносупрессивной терапией может вызывать повышение уровня сахара в моче. Повышенная потеря глюкозы с суточной мочой приводит к дефициту глюкозы в организме, что требует дополнительной углеводной поддержки [23].

Некоторые противоопухолевые агенты, используемые в режиме кондиционирования при аллоТГСК, также могут вызывать изменения в метаболизме углеводов. Например, бусульфан непосредственно повреждает бета-клетки поджелудочной железы, индуцируя тем самым развитие инсулинозависимого сахарного диабета. Снижение толерантности к глюкозе было отмечено у пациентов при проведении аллоТГСК. В когортном исследовании Smedmyr B. et al., в которое были включены 13 пациентов, перенесших аллоТГСК, оценивали уровень элиминации глюкозы до и после аллоТГСК. Результаты показали статистически значимое снижение k-индекса (скорости элиминации глюкозы): до трансплантации k-индекс составил 1,5; после трансплантации – 1,3 ( $p < 0,01$ ) [23].

В наблюдательном исследовании M. Taskinen et al. оценивалась недостаточность эндокринной функции поджелудочной железы после аллоТГСК у 23 пациентов с острым лейкозом, апластической анемией. У 12 пациентов (52%) развилась резистентность к инсулину и, как следствие, сниженная толерантность к глюкозе. Еще у девяти пациентов (39%) был зарегистрирован метаболический синдром [24]. Поэтому с целью предотвращения гипергликемии при назначении нутритивной поддержки целесообразно учитывать гликемический индекс питательной смеси. В ряде работ особое внимание уделяется ежедневному контролю уровня глюкозы в крови с целью коррекции суточной дозы инсулина и выбора состава смеси для нутритивной поддержки у пациентов при проведении ТГСК и аллоТГСК [25, 26].

При 25-летнем наблюдении за 534 пациентами после проведенной аллоТГСК было установлено, что 22% пациентов сталкиваются с развитием ишемической болезни сердца, которая явилась следствием развившегося метаболического синдрома [27]. Поэтому в качестве источника небелковых калорий могут применяться жировые эмульсии, причем предпочтение отдается смеси средне- и длинноцепочечных триглицеридов [16, 20]. В случае развития тяжелых инфекционных осложнений или сепсиса на 1 г вводимого азота должно приходиться не менее 90 небелковых ккал (глюкоза + жиры) в соотношении 1:1 [22, с. 72–74].

## НЕЙТРОПЕНИЧЕСКАЯ ДИЕТА

Начиная с 1960-х гг. нейтропеническая диета (НД) являлась обязательным условием проведения химиоте-

рапии по схемам с выраженной гематологической токсичностью. Считалось, что НД снижает риск развития инфекционных осложнений у пациентов во время проведения химиотерапии, ауто- и аллотГСК у гематологических больных [28]. В 2019 г. в обновленном Консенсусе Европейского общества трансплантации костного мозга (EBMT) рекомендации по применению нейтропенической диеты были удалены при проведении аутоТГСК и аллотГСК по причине появления данных об отсутствии снижения риска развития инфекционных осложнений у пациентов, соблюдающих НД [29, pp. 175–176].

В 2015 г. M. Sonbol et al. провели метаанализ эффективности нейтропенической диеты по сравнению со стандартной больничной диетой (табл. 2) [30] с включением сведений из трех небольших рандомизированных исследований и одного наблюдательного. Риск нежелательных явлений (лихорадка, локализованные и генерализованные инфекции) был значительно выше у пациентов, придерживающихся НД, по сравнению с пациентами на внутрибольничной диете: отношение рисков составило 1,18 при  $p = 0,007$ . В наблюдательном исследовании S. Trifilio et al., включенном в метаанализ, у пациентов при проведении аутоТГСК/аллотГСК на нейтропенической диете была зарегистрирована более высокая частота инфекций: в 135 случаев по сравнению с 106 пациентами, получавшими питание согласно разработанному внутрибольничному протоколу – без сырого мяса, рыбы, неочищенных свежих фруктов и непастеризованных молочных продуктов ( $p < 0,03$ ) [31].

Для окончательной оценки влияния нейтропенической диеты на развитие инфекционных осложнений у онкогематологических пациентов необходимы рандомизированные проспективные многоцентровые исследования с разработкой единого подхода в выборе диеты при проведении ТГСК.

## ИММУНОУТРИЕНТЫ В НУТРИЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКЕ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АЛЛОТГСК

### Витамин D

Витамин D ингибирует созревание моноцитарных дендритных клеток, подавляя их способность представлять антигены Т-клеткам. Активная форма витамина D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, является мощным ингибитором активации Т-клеток и способна модулировать дифференцировку CD4 + Т-клеток, способствуя дифференцировке Т-лимфоцитов в сторону фенотипа Т-хелпера 2-го типа (Th2), замедляя процессы дифференцировки Th1 и Th17. Регуляторные Т-лимфоциты участвуют в иммунном ответе и ассоциированы с развитием РТПХ.

В настоящее время большое количество исследований направлено на изучение роли витамина D при проведении аллотГСК и его влияния на развитие РТПХ [32]. Предполагается, что пациенты, перенесшие аллотГСК, подвержены риску развития недостаточности витамина D, в связи с чем использование добавок позволяет снизить риск дефицита витамина D [33–36]. В публикации J. Rosenblatt et al. сообщалось о наблюдении за двумя пациентами со стероид-рефрактерной РТПХ, которые дополнительно получали витамин D для коррекции минеральных нарушений костной ткани. У обоих пациентов полностью разрешились симптомы РТПХ [37].

Результаты когортного исследования B. Glotzbecker et al. продемонстрировали, что у пациентов с уровнем витамина D<sub>3</sub> < 25 нг/мл до проведения аллотГСК хроническая форма РТПХ встречалась в 63,8%, а у пациентов с уровнем витамина D<sub>3</sub> не менее 25 нг/мл – 23,8% ( $p = 0,009$ ) [38].

T. Caballero-Velázquez et al. исследовали три группы пациентов по 50 человек в каждой, подвергавшихся аллотГСК (две экспериментальные группы и группа кон-

- **Таблица 2.** Продукты в нейтропенической диете
- **Table 2.** Neutropenic diet: products to eat and avoid

Категория продуктов	Общее мнение	Расхождение во мнениях [28]. Разрешены:
Молочные продукты	Запрещено: сырое молоко и молочные продукты, пробиотики, взбитые сливки Разрешены: одна порция мягкого/плавленого сыра, пастеризованный, твердый сыр, приготовленный при высоких температурах горячего копчения	Йогурт, сыр, твердый сыр холодного копчения, твердый сыр горячего копчения
Яйца	Запрещены: сырые, поджаренные или яйца «в мешочек» (3 мин) Разрешены: яичница или омлет	Нет различий
Мясо/рыба	Запрещены: сырое, сушеное, копченое или соленое мясо или рыба, приготовленные мясные продукты, которые употребляются холодными (ветчина, колбасы), домашняя птица с костями Разрешены: приготовленное мясо, морепродукты и сосиски	Нет различий
Злаковые	Запрещены: злаковые в сыром виде; хлеб, содержащий орехи, сухофрукты или семечки	Кускус, киноа, манная крупа
Фрукты, орехи, овощи	Запрещены: сырые и неочищенные фрукты, сухофрукты, сырые орехи, семечки, побеги, сырые и неочищенные овощи, свежие и травы, свежий перец, грейпфрутовый сок. Разрешены: непастеризованный фруктовый сок	Сырые фрукты с тонкой кожурой, сырые косточковые фрукты, вымытый сырой салат (айсберг)
Другое	Запрещены: водопроводная вода или кубики льда из водопроводной воды, минеральная вода или газированная содовая, напитки более 0,5 л, фильтрованный кофе. Разрешены: «натуральные» картофельные чипсы (без консервантов), печенье в отдельной упаковке	Водопроводная вода, кипяченая в течение 1 мин, минеральная вода без газа, алкоголь

троля). В первой экспериментальной группе витамин D пациенты получали внутрь в дозе 1000 нг/мл, во второй экспериментальной группе – в дозе 5000 нг/мл. Частота хронической РТПХ в течении 1-го года после аллотГСК в группе приема витамин D в дозе 1000 нг/мл составила 19,5%, в группе приема витамина D в дозе 5000 нг/мл – 27%, в группе контроля (без приема витамина D) – 44,7% ( $p < 0,05$ ) [39]. В целом имеющиеся данные свидетельствуют, что витамин D может играть значимую роль в профилактике и лечении реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов, подвергавшихся аллотГСК [40–42].

### Глутамин

Глутамин является заменимой аминокислотой, которая участвует в синтезе белка и тем самым обеспечивает обменные процессы в организме. Долгое время глутамин использовался в качестве пищевой добавки у спортсменов для увеличения мышечной массы. Однако, учитывая дефицит питания у пациентов с преобладанием процессов гиперкатаболизма, его стали использовать в палатах интенсивной терапии. S. Yuama et al. провели ретроспективное исследование двух групп пациентов: первая группа получала энтеральные смеси с добавлением глутамин, а вторая группа – НП без добавления глутамин. Авторы обнаружили статистически значимое уменьшение числа дней с тяжелой диареей (3 дня против 7 дней), мукозитом (3 дня против 6 дней) в группе, получавшей глутамин, по сравнению с группой контроля. Также была отмечена 100%-я выживаемость в течении 100 дней после трансплантации в группе пациентов, получавших глутамин в добавление к НП, против 77,3% в группе без добавления глутамин [43].

### Омега-3 жирные кислоты

Омега-3 жирные кислоты играют роль иммуномодулирующего фактора. Омега-3 жирные кислоты могут смягчить цитокиновый шторм и способствовать снижению частоты осложнений после аллотГСК. В когортном исследовании H. Takatsuka et al. использование омега-3 жирных кислот снижало риск РТПХ после аллотГСК. В группе пациентов, которая дополнительно к ЭП получала эйкозапентаеновую кислоту (ЭПК), не развивалась острая РТПХ, частота хронической РТПХ была ниже по сравнению с группой контроля (43 против 67% соответственно) [16].

По данным K. Gura et al., у пациентов с синдромом короткого кишечника, длительно получающих парентеральное питание, использование внутривенной жировой эмульсии омега-3 приводило к уменьшению продолжительности проявлений холестаза до 9 недель по сравнению с 40 неделями в группе без добавления омега-3 [44]. Пациентам, которым требуется длительное парентеральное питание на фоне РТПХ кишечника и дисфункции печени после аллотГСК, также необходимо внутривенное введение омега-3 жирных кислот. Это связано со снижением выработки провоспалительных цитокинов при парентеральном введении омега-3. В плацебо-контролируемое исследование K. Maueg было включено 12 добровольцев без сопутствующей патологии: шесть пациентов

получали 12-часовое парентеральное введение омега-3, шесть пациентов вошли в группу контроля. Оказалось, что в экспериментальной группе в течении 24 ч происходило снижение уровня сывороточного фактора некроза опухоли на 28%, интерлейкина-1 (IL-1) – на 30%, IL-6 – на 20% и IL-8 на – 46% по сравнению с группой контроля, в которой уровень цитокинов оставался на прежнем уровне ( $p < 0,05$ ) [45]. Таким образом, добавление омега-3 жирных кислот способствует поддержанию пропорции потребления калорий из липидов и оптимального уровня триглицеридов.

### Витамин А

Одной из важнейших физиологических функций витамина А и ретиноевой кислоты является регуляция иммунных реакций. Нарушение регуляции ретиноидного сигнального пути приводит к ослаблению иммунитета. D. Lounder et al. провели когортное исследование, в котором изучали уровень витамина А в плазме крови у 114 детей, перенесших аллотГСК. На 30-е сутки после трансплантации производился контроль уровня витамина А. Первичной оценочной точкой была частота РТПХ кишки в течении 100 дней после аллотГСК. Медиана витамина А составила 1,3 нг/мл. Оказалось, что у детей, у которых уровень витамина А был ниже медианы, РТПХ кишки встречалась чаще, чем у детей, у которых уровень витамина А был выше медианы (38 и 12% соответственно,  $p = 0,008$ ). Вторичной оценочной точкой исследователи выбрали частоту инфекций кровотока. Данный показатель оказался выше в группе с низкой концентрацией витамина А: 24% в группе с уровнем витамина А ниже медианы и 8% в группе пациентов, у которых уровень был выше медианы (при  $p = 0,03$ ) [46]. Полученные данные могут свидетельствовать о потенциальной роли недостаточности витамина А в развитии кишечной формы РТПХ. Роль дополнительного назначения витамина А при проведении аллотГСК требует дополнительного изучения в проспективных рандомизированных исследованиях [47].

J. Tong et al. изучали взаимосвязь между уровнем витамина А в сыворотке крови и развитием РТПХ глаза. В когортное нерандомизированное исследование были включены 46 пациентов с различными диагнозами, которым проводилась аллотГСК. В исследовании определяли уровень витамина А в сыворотке крови пациента до проведения аллотГСК, через 3 месяца после аллотГСК и во время хронической РТПХ. Была обнаружена прямая корреляция между низким уровнем витамина А в сыворотке крови и степенью тяжести РТПХ глаза (коэффициент корреляции Спирмена  $r = 0,83$ ) [48]. Несмотря на небольшую выборку, это исследование показало, что уровень витамина А в сыворотке крови влияет на тяжесть РТПХ глаза после аллотГСК.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Пациенты при проведении аутоГСК или аллотГСК подвержены высокому риску энергетической недостаточности из-за развивающихся процессов гиперка-

- таболизма. В случае развития инфекционных осложнений, потребность в энергии возрастает. Увеличение энергетической ценности питания может быть достигнуто за счет белкового и небелкового (жиры, углеводы) компонентов. Расчет суточной калорийности может производиться по стандартному энергопотреблению, составляющему 30–35 ккал/кг.
- Коррекция нутриционной недостаточности производится в зависимости от потребности в макронутриентах. Эффективным методом мониторинга потребности в белке у гематологических пациентов при проведении аутоТГСК и аллоТГСК является расчет азотистого баланса и суточной нормы белка, который используется у пациентов отделений интенсивной терапии. Потребность в белке при проведении аллоТГСК значительно выше, чем у пациентов при проведении химиотерапии и составляет 1,5–2 г/кг в сутки.
  - Углеводы являются основным источником энергии при проведении НП. На углеводы приходится 50–60% необходимой суточной калорийности. При назначении сиппингов, парентерального питания НП повышается риск развития гипергликемии, что требует постоянного мониторинга уровня глюкозы в крови.
  - Энтеральному питанию следует отдавать предпочтение как наиболее физиологичному способу НП. Если пероральное питание неадекватно, предпочтение стоит отдать зондовому питанию по сравнению с парентеральным питанием.
  - Для оценки влияния нейтропенической диеты на развитие инфекционных осложнений у онкогематологических пациентов необходимы рандомизированные проспективные многоцентровые исследования с разработкой единого подхода в выборе диеты при проведении ТГСК.
  - Роль иммунонутриентов наиболее изучена при проведении аллоТГСК. Было показано, что применение иммунонутриентов снижает риск развития и степень проявления РТПХ, однако достоверных данных о влиянии иммунонутриентов на восстановление гемопоэза после проведения аллоТГСК – недостаточно. Для восстановления пациента после проведения аутоТГСК крайне важна продолжительность восстановления гемопоэза, что влияет на тяжесть инфекционных осложнений и время пребывания пациента в стационаре, поэтому для более эффективного лечения пациентов, получающих высокодозную химиотерапию при проведении аутоТГСК, необходимы дальнейшие клинические исследования.
  - Предстоит изучить влияние нутриционной поддержки у онкогематологических пациентов, получающих высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, на тяжесть инфекционных осложнений и эффективность лечения.

Поступила / Received 17.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2020

Принята в печать / Accepted 19.06.2020

## Список литературы

- Benekou K., Montoto S. Role of Stem Cell Transplant in Lymphoma in the Era of New Drugs. *Current Opinion Oncology*. 2017;29(6):455–459. doi: 10.1097/cco.0000000000000403.
- Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н., Смирнова Е.Г., Федоренко Д.А., Банникова А.Е. и др. Результаты лечения классической лимфомы Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в НМХЦ им. Н.И. Пирогова. *Клиническая онкогематология*. 2018;11(3):234–240. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-234-240.
- Saadeh S.S., Litzow M.R. Hematopoietic Stem Cell Transplant in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: The Present State. *Expert Review Hematology*. 2018;11(3):195–207. doi: 10.1080/17474086.2018.1433030.
- Baumgartner A., Hoskin K., Schuetz P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2018;21(3):152–158. doi: 10.1097/mco.0000000000000461.
- Bechard L., Feldman H., Venick R., Hamdi A., Qazilbash M., Hosing C. et al. Attenuation of resting energy expenditure following hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplantation*. 2012;47(10):1301–1306. doi: 10.1038/bmt.2012.19.
- Passweg J., Baldomero H., Basak G.W., Chabannon C., Corbacioglu S., Duarte R. et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for non-malignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplantation*. 2019;54(10):1575–1585. doi: 10.1038/s41409-019-0465-9.
- Passweg J., Baldomero H., Bader P., Basak G.W., Bonini C., Duarte R. et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplantation*. 2018;53(9):1139–1148. doi: 10.1038/s41409-018-0153-1.
- Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F. et al. *ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients*. Available at: <http://www.espen.info/wp/wordpress/wp-content/uploads/2016/11/ESPEN-cancer-guidelines-2016-final-published.pdf>.
- Bearman S., Nieto Y., Cagnoni P., Franklin W., Ryder J., Steele A. et al. High-dose chemotherapy and autologous transplantation followed by non-myeloablative allogeneic transplantation: separating cytoreduction from adoptive immunotherapy. *Blood*. 2000;96(1):1767.
- Majhail N., Flowers M., Ness K., Jagasia M., Carpenter P., Arora M. et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2009;43(1):49–54. doi: 10.1038/bmt.2008.263.
- Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R., Bauer J., Van Gossum A., Klek S. et al. Diagnostic criteria for malnutrition – an ESPEN consensus statement. *Clinical Nutrition*. 2015;34(3):335–340. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001.
- August D.A., Huhmann M.B. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2009;33(5):472–500. doi: 10.1177/0148607109341804.
- Guie'ze R., Lemal R., Cabrespine A., Hermet E., Tournilhac O., Combal C. et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clinical Nutrition*. 2014;33(3):533–538. doi: 10.1016/j.clnu.2013.07.012.
- Baumgartner A., Hoskin K., Schuetz P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(3):152–158. doi: 10.1097/mco.0000000000000461.
- Ziętarska M., Krawczyk-Lipiec J., Kraj L., Zaucha R., Małgorzewicz S. Chemotherapy-Related Toxicity, Nutritional Status and Quality of Life in Precachectic Oncologic Patients with, or without, High Protein Nutritional Support: A Prospective, Randomized Study. *Nutrients*. 2017;9(10):2–14. doi: 10.3390/nu9101108.
- Takatsuka H., Takemoto Y., Iwata N., Suehiro A., Hamano T., Okamoto T. et al. Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2001;28(8):769–774. doi: 10.1038/sj.bmt.1703226.
- Chamouard V., Chambrier C., Michallet M., Gordiani B., Ranchere J.Y., Combret D. et al. Energy expenditure during allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Clinical Nutrition*. 1998;17(6):253–257. doi: 10.1016/S0261-5614(98)80316-6.
- Baumgartner A., Bargetzi A., Zueger A., Bargezi M., Medinger M., Bounoure L. et al. Revisiting Nutritional Support for Allogeneic Hematologic Stem Cell Transplantation – A Systematic Review. *Bone Marrow Transplantation*. 2017;52(4):506–513. doi: 10.1038/bmt.2016.310.
- Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологиче-

- ских больных. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2018;8(3s2):575–583. Режим доступа: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-41.pdf>.
20. Кучер М.А., Голощапов О.В., Ганапиев Б.А., Афанасьев Б.В. Нутритивная и метаболическая терапия у пациентов с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2009;16(2):10–18.
  21. Tvedt Tor H.A., Reikvarm H., Bruserud O. Nutrition in Allogeneic Stem Cell Transplantation. Clinical Guidelines and Immunobiological Aspects. *Curr Pharm Biotechnol*. 2016;17(1):92–104. doi: 10.2174/1389201017011510271636600.
  22. Бубнова Н.А., Зуева Л.П., Колбин А.С., Колосовская Е.Н., Луфт В.М., Насер Н.Р. и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга*. СПб.; 2016. 94 с. Режим доступа: [http://www.spbsepsis.ru/wp-content/uploads/Protocols\\_24\\_11\\_2016.pdf](http://www.spbsepsis.ru/wp-content/uploads/Protocols_24_11_2016.pdf).
  23. Smedmyr B., Wibell L., Simonsson B., Oberg G. Impaired glucose tolerance after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1990;6(2):89–92.
  24. Taskinen M., Saarinen-Pihkala U., Hovi L., Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet*. 2000;356(9234):993–997. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02717-3.
  25. Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., Семенова А.И., Латипова Д.Х., Теле-таева Г.М., Проценко С.А. и др. *Сопроводительная и поддерживающая терапия в лечении больных злокачественными опухолями: учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования*. СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова; 2017. 104 с. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/342096953\\_Supportive\\_care\\_of\\_patients\\_with\\_malignant\\_tumors\\_educational\\_and\\_methodological\\_guidelines\\_for\\_students\\_in\\_the\\_system\\_of\\_higher\\_and\\_professional\\_education](https://www.researchgate.net/publication/342096953_Supportive_care_of_patients_with_malignant_tumors_educational_and_methodological_guidelines_for_students_in_the_system_of_higher_and_professional_education).
  26. Черкасова Е.В., Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., Загоруйко В.А. Влияние нутритивной поддержки на развитие и исход инфекционных осложнений неходжкинских лимфом после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Медицинский алфаит*. 2019;3(28):40–46. doi: 10.33667/2078-5631-2019-3-28(403)-40-46.
  27. Tichelli A., Bucher C., Rovò A., Stussi G., Stern M., Paulussen M. et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. 2007;110(9):3463–3471. doi: 10.1182/blood-2006-10-054080.
  28. Moody K., Charlson M., Finlay J. The neutropenic diet: what's the evidence? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(9):717–721. doi: 10.1097/00043426-200212000-00007.
  29. Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. (eds.). *The EBMT Handbook*. Springer; 2019. 702 p. Available at: [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019\\_Book\\_TheEBMTHandbook.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf).
  30. Sonbol M., Firwana B., Diab M., Zarzour A., Witzig T. The effect of a neutropenic diet on infection and mortality rates in cancer patients: a meta-analysis. *Nutrition and Cancer*. 2015;67(8):1232–1240. doi: 10.1080/01635581.2015.1082109.
  31. Trifilio S., Helenowski I., Giel M., Gobel B., Pi J., Greenberg D., Mehta J. Questioning the Role of a Neutropenic Diet following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(9):1385–1390. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.02.015.
  32. Aoyama T., Imataki O., Mori K., Yoshitsugu K., Fukaya M., Okamura I. et al. Nutritional risk in allogeneic stem cell transplantation: rationale for a tailored nutritional pathway. *Annals of Hematology*. 2017;96(4):617–625. doi: 10.1007/s00277-016-2910-9.
  33. Rocha V., Porcher R., Fernandes J., Filion A., Bittencourt H., Silva W. et al. Association of drug metabolism gene polymorphisms with toxicities, graft-versus-host disease and survival after HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for patients with leukemia. *Leukemia*. 2009;23(3):545–556. doi: 10.1038/leu.2008.323.
  34. Cho H., Shin D.-Y., Kim J., Bae J., Lee K., See C. et al. Impact of vitamin D receptor gene polymorphisms on clinical outcomes of HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant*. 2012;26(3):476–483. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01523.x.
  35. Bogunia-Kubik K., Middleton P., Norden J., Dickinson A., Lange A. Association of vitamin D receptor polymorphisms with the outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Immunogenet*. 2008;35(3):207–213. doi: 10.1111/j.1744-313x.2008.00758.x.
  36. Kamel A., El-Fishawi S., Rasekh E., Radwan E., Zeidan A., El-Said A. et al. Variability of contribution of vitamin D receptor gene polymorphisms to outcome of HLA-matched sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Leukemia Lymphoma*. 2018;59(12):2963–2972. doi: 10.1080/10428194.2018.1459608.
  37. Rosenblatt J., Bissonnette A., Ahmad R., Wu Z., Vasir B., Stevenson K. et al. Immunomodulatory effects of vitamin D: implications for GVHD. *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45(9):1463–1468. doi: 10.1038/bmt.2009.366.
  38. Glotzbecker B., Ho V., Aldridge J., Tim H., Horowitz G., Ritz J. et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D before allogeneic hematopoietic SCT correlate with the development of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation*. 2013;48(4):593–597. doi: 10.1038/bmt.2012.177.
  39. Caballero-Velázquez T., Montero I., Sánchez-Guijo F., Parody R., Saldana R., Valcárcel D. et al. Immunomodulatory effect of vitamin D after allogeneic stem cell transplantation: results of a prospective multicenter clinical trial. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(23):5673–5681. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-16-0238.
  40. Middleton P., Cullup H., Dickinson A., Norden J., Jackson G., Taylor P., Cavet J. Vitamin D receptor gene polymorphism associates with graft-versus-host disease and survival in HLA-matched sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(4):223–228. doi: 10.1038/sj.bmt.1703629.
  41. Silva F., Pérez-Simón J., Caballero-Velázquez T., Sanchez-Guijo F., Villanueva-Gomez F., Vazquez L. et al. Effect of vitamin D treatment in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(10):1395–1397. doi: 10.1038/bmt.2010.317.
  42. Benrashid M., Moyers K., Mohty M., Savani B. Vitamin D deficiency, autoimmunity, and graft-versus-host-disease risk: implication for preventive therapy. *Exp Hematol*. 2012;40(4):263–267. doi: 10.1016/j.exphem.2012.01.006.
  43. Iyama S., Sato T., Tatsumi H., Hashimoto A., Tatekoshi A., Kamihara Y. et al. Efficacy of enteral supplementation enriched with glutamine, fiber, and oligosaccharide on mucosal injury following hematopoietic stem cell transplantation. *Case Rep Oncol*. 2014;7(3):692–699. doi: 10.1159/000368714.
  44. Gura K., Lee S., Valim C., Zhou J., Kim S., Modi P. et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics*. 2008;121(3):678–686. doi: 10.1542/peds.2007-2248.
  45. Mayer K., Meyer S., Reinholz-Muhly M., Maus U., Merfelds M., Lohmeyer J. et al. Short-Time Infusion of Fish Oil-Based Lipid Emulsions, Approved for Parenteral Nutrition, Reduces Monocyte Proinflammatory Cytokine Generation and Adhesive Interaction with Endothelium in Humans. *J Immunol*. 2003;171(9):4837–4843. doi: 10.4049/jimmunol.171.9.4837.
  46. Louder D., Khandelwal P., Dandoy C., Jodele S., Michael S., Wallace G. et al. Lower levels of vitamin A are associated with increased gastrointestinal graft-versus-host disease in children. *Blood*. 2017;129(20):2801–2807. doi: 10.1182/blood-2017-02-765826.
  47. Carpenter P. Vitamin A to reduce gut leak and GVHD? *Blood*. 2017;129(20):2715–2717. doi: 10.1182/blood-2017-03-773226.
  48. Tong J., Hu R., Zhao Y., Xu Y., Zhao X., Jin X. Serum vitamin A levels may affect the severity of ocular graft-versus-host disease. *Front Med*. 2017;4:67–71. doi: 10.3389/fmed.2017.00067.

## References

1. Benekou K., Montoto S. Role of Stem Cell Transplant in Lymphoma in the Era of New Drugs. *Current Opinion Oncology*. 2017;29(6):455–459. doi: 10.1097/cco.0000000000000403.
2. Mochkin N.E., Sarzhevskii V.O., Dubinina Yu.N., Smirnova E.G., Fedorenko D.A., Bannikova A.E. et al. Outcome of Classical Hodgkin's Lymphoma Treatment Based on High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The Experience in the NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery. *Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncohematology*. 2018;11(3):234–240. (In Russ.) doi: 10.21520/2500-2139-2018-11-3-234-240.
3. Saadeh S.S., Litzow M.R. Hematopoietic Stem Cell Transplant in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: The Present State. *Expert Review Hematology*. 2018;11(3):195–207. doi: 10.1080/17474086.2018.1433030.
4. Baumgartner A., Hoskin K., Schuetz P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2018;21(3):152–158. doi: 10.1097/mco.0000000000000461.
5. Bechard L., Feldman H., Venick R., Hamdi A., Qazilbash M., Hosing C. et al. Attenuation of resting energy expenditure following hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplantation*. 2012;47(10):1301–1306. doi: 10.1038/bmt.2012.19.
6. Passweg J., Baldomero H., Basak G.W., Chabannon C., Corbacioglu S., Duarte R. et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for non-malignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplantation*. 2019;54(10):1575–1585. doi: 10.1038/s41409-019-0465-9.
7. Passweg J., Baldomero H., Bader P., Basak G.W., Bonini C., Duarte R. et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplantation*. 2018;53(9):1139–1148. doi: 10.1038/s41409-018-0153-1.
8. Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F. et al. *ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients*. Available at: <http://www.espen.info/wp/wordpress/wp-content/uploads/2016/11/ESPEN-cancer-guidelines-2016-final-published.pdf>.

9. Bearman S., Nieto Y., Cagnoni P., Franklin W., Ryder J., Steele A. et al. High-dose chemotherapy and autologous transplantation followed by non-myeloablative allogeneic transplantation: separating cyto-reduction from adoptive immunotherapy. *Blood*. 2000;96(1):1767.
10. Majhail N., Flowers M., Ness K., Jagasia M., Carpenter P., Arora M. et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2009;43(1):49–54. doi: 10.1038/bmt.2008.263.
11. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R., Bauer J., Van Gossum A., Klek S. et al. Diagnostic criteria for malnutrition – an ESPEN consensus statement. *Clinical Nutrition*. 2015;34(3):335–340. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001.
12. August D.A., Huhmann M.B. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2009;33(5):472–500. doi: 10.1177/0148607109341804.
13. Guie'ze R., Lemal R., Cabrespine A., Hermet E., Tournilhac O., Combal C. et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clinical Nutrition*. 2014;33(3):533–538. doi: 10.1016/j.clnu.2013.07.012.
14. Baumgartner A., Hoskin K., Schuetz P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(3):152–158. doi: 10.1097/mco.0000000000000461.
15. Ziętarska K., Krawczyk-Lipiec J., Kraj L., Zaucha R., Malgorzewicz S. Chemotherapy-Related Toxicity, Nutritional Status and Quality of Life in Precachectic Oncologic Patients with, or without, High Protein Nutritional Support. A Prospective, Randomized Study. *Nutrients*. 2017;9(10):2–14. doi: 10.3390/nu9101108.
16. Takatsuka H., Takemoto Y., Iwata N., Suehiro A., Hamano T., Okamoto T. et al. Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2001;28(8):769–774. doi: 10.1038/sj.bmt.1703226.
17. Chamouard V., Chambrier C., Michallet M., Gordiani B., Ranchere J.Y., Combret D. et al. Energy expenditure during allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Clinical Nutrition*. 1998;17(6):253–257. doi: 10.1016/S0261-5614(98)80316-6.
18. Baumgartner A., Bargetzi A., Zueger A., Bargezi M., Medinger M., Bounoure L. et al. Revisiting Nutritional Support for Allogeneic Hematologic Stem Cell Transplantation – A Systematic Review. *Bone Marrow Transplantation*. 2017;52(4):506–513. doi: 10.1038/bmt.2016.310.
19. Sytov A.V., Leyderman I.N., Lomidze S.V., Nekhaev I.V., Khoteev A. Zh. Practical recommendations for nutritional support in cancer patients, 2018. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours*. 2018;8(3s2):575–583. (In Russ.) Available at: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-41.pdf>.
20. Kucher M.A., Goloshchapov O.V., Ganapiev B.A., Afanas'ev B.V. Nutritional and metabolic therapy in patients with hematopoietic stem cell transplantation. *Uchenye zapiski SPBGMU im. akad. I.P. Pavlova = Scientific notes of SPbMU named after I.P. Pavlov*. 2009;16(2):10–18. (In Russ.)
21. Tvedt Tor H.A., Reikvarm H., Bruserud O. Nutrition in Allogeneic Stem Cell Transplantation. Clinical Guidelines and Immunobiological Aspects. *Curr Pharm Biotechnol*. 2016;17(1):92–104. doi: 10.2174/138920101701151027163600.
22. Bubnova N.A., Zueva L.P., Kolbin A.S., Kolosovskaya E.N., Luft V.M., Naser N.R. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock in medical organizations in St Petersburg. *St Petersburg society of septic specialists*. St Petersburg; 2016. 94 p. (In Russ.) Available at: [http://www.spbsepsis.ru/wp-content/uploads/Protocols\\_24\\_11\\_2016.pdf](http://www.spbsepsis.ru/wp-content/uploads/Protocols_24_11_2016.pdf).
23. Smedmyr B., Wibell L., Simonsson B., Oberg G. Impaired glucose tolerance after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1990;6(2):89–92.
24. Taskinen M., Saarinen-Pihkala U., Hovi L., Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet*. 2000;356(9234):993–997. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02717-3.
25. Semiglazova T.Yu., Filatova L.V., Semenova A.I., Latipova D.Kh., Teletayeva G.M., Protchenko S.A. et al. *Supportive care of patients with malignant tumors: educational and methodological guidelines for students in the system of higher and professional education*. St Petersburg: NMRCC named after N.N. Petrov; 2017. 104 p. (In Russ.) Available at: [https://www.researchgate.net/publication/342096953\\_Supportive\\_care\\_of\\_patients\\_with\\_malignant\\_tumors\\_educational\\_and\\_methodological\\_guidelines\\_for\\_students\\_in\\_the\\_system\\_of\\_higher\\_and\\_professional\\_education](https://www.researchgate.net/publication/342096953_Supportive_care_of_patients_with_malignant_tumors_educational_and_methodological_guidelines_for_students_in_the_system_of_higher_and_professional_education).
26. Cherkasova E.V., Semiglazova T.Yu., Filatova L.V., Zagoruyko V.A. Impact of nutritional support on development and outcome of infectious complications of non-Hodgkin's lymphomas after hematopoietic stem-cell transplantation. *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet*. 2019;3(28):40–46. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2019-3-28(403)-40-46.
27. Tichelli A., Bucher C., Rovò A., Stussi G., Stern M., Paulussen M. et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. 2007;110(9):3463–3471. doi: 10.1182/blood-2006-10-054080.
28. Moody K., Charlson M., Finlay J. The neutropenic diet: what's the evidence? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(9):717–721. doi: 10.1097/00043426-200212000-00007.
29. Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. (eds.). *The EBMT Handbook*. Springer; 2019. 702 p. Available at: [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019\\_Book\\_TheEBMTHandbook.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf).
30. Sonbol M., Firwana B., Diab M., Zorzou A., Witzig T. The effect of a neutropenic diet on infection and mortality rates in cancer patients: a meta-analysis. *Nutrition and Cancer*. 2015;67(8):1232–1240. doi: 10.1080/01635581.2015.1082109.
31. Trifilio S., Helenowski I., Giel M., Gobel B., Pi J., Greenberg D., Mehta J. Questioning the Role of a Neutropenic Diet following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(9):1385–1390. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.02.015.
32. Aoyama T., Imataki O., Mori K., Yoshitsugu K., Fukaya M., Okamura I. et al. Nutritional risk in allogeneic stem cell transplantation: rationale for a tailored nutritional pathway. *Annals of Hematology*. 2017;96(4):617–625. doi: 10.1007/s00277-016-2910-9.
33. Rocha V., Porcher R., Fernandes J., Filion A., Bittencourt H., Silva W. et al. Association of drug metabolism gene polymorphisms with toxicities, graft-versus-host disease and survival after HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for patients with leukemia. *Leukemia*. 2009;23(3):545–556. doi: 10.1038/leu.2008.323.
34. Cho H., Shin D.-Y., Kim J., Bae J., Lee K., See C. et al. Impact of vitamin D receptor gene polymorphisms on clinical outcomes of HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant*. 2012;26(3):476–483. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01523.x.
35. Bogunia-Kubik K., Middleton P., Norden J., Dickinson A., Lange A. Association of vitamin D receptor polymorphisms with the outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Immunogenet*. 2008;35(3):207–213. doi: 10.1111/j.1744-313x.2008.00758.x.
36. Kamel A., El-Fishawi S., Rasekh E., Radwan E., Zeidan A., El-Said A. et al. Variability of contribution of vitamin D receptor gene polymorphisms to outcome of HLA-matched sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Leukemia Lymphoma*. 2018;59(12):2963–2972. doi: 10.1080/10428194.2018.1459608.
37. Rosenblatt J., Bissonnette A., Ahmad R., Wu Z., Vasir B., Stevenson K. et al. Immunomodulatory effects of vitamin D: implications for GVHD. *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45(9):1463–1468. doi: 10.1038/bmt.2009.366.
38. Glotzbecker B., Ho V., Aldridge J., Tim H., Horowitz G., Ritz J. et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D before allogeneic hematopoietic SCT correlate with the development of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation*. 2013;48(4):593–597. doi: 10.1038/bmt.2012.177.
39. Caballero-Velázquez T., Montero I., Sánchez-Guijo F., Parody R., Saldana R., Valcárcel D. et al. Immunomodulatory effect of vitamin D after allogeneic stem cell transplantation: results of a prospective multicenter clinical trial. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(23):5673–5681. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-16-0238.
40. Middleton P., Cullup H., Dickinson A., Norden J., Jackson G., Taylor P., Cavet J. Vitamin D receptor gene polymorphism associates with graft-versus-host disease and survival in HLA-matched sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(4):223–228. doi: 10.1038/sj.bmt.1703629.
41. Silva F., Pérez-Simón J., Caballero-Velázquez T., Sanchez-Guijo F., Villanueva-Gomez F., Vazquez L. et al. Effect of vitamin D treatment in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(10):1395–1397. doi: 10.1038/bmt.2010.317.
42. Benrashed M., Moyers K., Mohty M., Savani B. Vitamin D deficiency, autoimmunity, and graft-versus-host-disease risk: implication for preventive therapy. *Exp Hematol*. 2012;40(4):263–267. doi: 10.1016/j.exphem.2012.01.006.
43. Iyama S., Sato T., Tatsumi H., Hashimoto A., Tatekoshi A., Kamihara Y. et al. Efficacy of enteral supplementation enriched with glutamine, fiber, and oligosaccharide on mucosal injury following hematopoietic stem cell transplantation. *Case Rep Oncol*. 2014;7(3):692–699. doi: 10.1159/000368714.
44. Gura K., Lee S., Valim C., Zhou J., Kim S., Modi P. et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics*. 2008;121(3):678–686. doi: 10.1542/peds.2007-2248.
45. Mayer K., Meyer S., Reinholz-Muhly M., Maus U., Merfelds M., Lohmeyer J. et al. Short-Time Infusion of Fish Oil-Based Lipid Emulsions, Approved for Parenteral Nutrition, Reduces Monocyte Proinflammatory Cytokine Generation and Adhesive Interaction with Endothelium in Humans. *J Immunol*. 2003;171(9):4837–4843. doi: 10.4049/jimmunol.171.9.4837.
46. Lounder D., Khandelwal P., Dandoy C., Jodele S., Michael S., Wallace G. et al. Lower levels of vitamin A are associated with increased gastrointestinal graft-versus-host disease in children. *Blood*. 2017;129(20):2801–2807. doi: 10.1182/blood-2017-02-765826.
47. Carpenter P. Vitamin A to reduce gut leak and GVHD? *Blood*. 2017;129(20):2715–2717. doi: 10.1182/blood-2017-03-773226.
48. Tong J., Hu R., Zhao Y., Xu Y., Zhao X., Jin X. Serum vitamin A levels may affect the severity of ocular graft-versus-host disease. *Front Med*. 2017;4:67–71. doi:10.3389/fmed.2017.00067.

**Информация об авторах:**

**Волчѐнков Станислав Андреевич**, аспирант, научный сотрудник отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-2463-2024; e-mail: Stanislav.volchenkov@yahoo.com

**Филатова Лариса Валентиновна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0002-0728-4582; e-mail: larisa\_filatova@list.ru

**Черкасова Евгения Викторовна**, врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-8759-5136; e-mail: evgeniyacherkasova0612@yandex.ru

**Ковязин Алексей Константинович**, аспирант, научный сотрудник отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, e-mail: akkoviazin@gmail.com

**Любимов Станислав Вадимович**, заведующий реанимационным блоком отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-2514-9747; e-mail: Stanislav.lyubimov.bmt@gmail.com

**Зюзгин Илья Сергеевич**, к.м.н., заведующий отделением гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

**Семиглазова Татьяна Юрьевна**, д.м.н., доцент, заведующая отделом – ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0002-4305-6691; e-mail: tsemiglazova@mail.ru

**Information about the authors:**

**Stanislav A. Volchenkov**, Graduate Student, Researcher of the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Medical Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-2463-2024; e-mail: Stanislav.volchenkov@yahoo.com

**Larisa V. Filatova**, Dr. of Sci. (Med), Academician of the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Medical Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-0728-4582; e-mail: larisa\_filatova@list.ru

**Evgeniia V. Cherkasova**, Medical Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-8759-5136; e-mail: evgeniyacherkasova0612@yandex.ru

**Aleksei K. Koviazin**, Graduate Student, Researcher of Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: akkoviazin@gmail.com

**Stanislav V. Lyubimov**, Chief of Intensive Care Unit of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-2514-9747; e-mail: Stanislav.lyubimov.bmt@gmail.com

**Ilia S. Zyuzgin**, Cand. of Sci. (Med.), Chief of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

**Tatiana Yu. Semiglazova**, Dr. of Sci. (Med), Assistant Professor, Academician and Chief of the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-4305-6691; e-mail: tsemiglazova@mail.ru