

Изучение влияния высокобелковой нутритивной поддержки на послеоперационные исходы и в процессе адъювантной химиотерапии у больных первичным раком желудка

М.Н. Хагажеева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>, khagazheeva.madina@mail.ru

А.В. Снеговой², <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>, drsneg@gmail.com

А.М. Келеметов³, <https://orcid.org/0000-0002-3444-6802>, kelemetov1989@mail.ru

В.О. Татьяна⁴, <https://orcid.org/0009-0005-0230-060X>, reysevit@gmail.com

Н.М. Старостин⁵, <https://orcid.org/0009-0006-0891-5805>, nm_starostin@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина; 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 1

³ Клиника АО «Медицина»; 125047, Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Недостаточность питания онкологических больных на сегодняшний день является большой проблемой. В особенности это проявляется у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта, где частота данного состояния достигает высоких значений. Недостаточность питания оказывает прямое отрицательное влияние на переносимость и отдаленные результаты лечения, качество жизни данной категории пациентов, поэтому важно выявлять это состояние и по возможности корректировать его.

Цель. Оценить влияние высокобелковой нутритивной поддержки на показатели крови, удлинение интервалов между курсами химиотерапии, послеоперационные осложнения, продолжительность жизни без прогрессирования и общую выживаемость у больных раком желудка после хирургического лечения и в процессе адъювантной химиотерапии.

Материалы и методы. В исследование включены 106 больных раком желудка, которые получили хирургическое лечение с послеоперационной химиотерапией по схеме XELOX. Пациентов разделили на две группы. Первая группа (группа исследования) получала дополнительное высокобелковое питание (Нутридринк Компакт Протеин) как до и после хирургического лечения, так и в процессе проведения химиотерапии. Вторая (контрольная) группа пациентов не получала нутритивной поддержки.

Результаты. Медианы уровней лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов во время лечения были выше в группе исследования. Хирургические осложнения в группе исследования возникали значительно реже, чем в контрольной группе, то же касается и осложнений после химиотерапии. На фоне лечения удлинение интервалов между курсами происходило статистически значимо чаще в контрольной группе. Четырехлетняя общая выживаемость была статистически выше в группе исследования. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов из группы исследования была выше и составила 55,6 мес., из второй группы – 46,7 мес.

Заключение. Наличие дополнительного высокобелкового питания является независимым фактором прогноза заболевания, поскольку достоверно увеличивает как безрецидивную, так и общую выживаемость пациентов.

Ключевые слова: рак желудка, хирургическое лечение, химиотерапия, лекарственное лечение, послеоперационные осложнения, симптоматическая терапия, нутритивный статус, высокобелковое питание, специализированные продукты лечебного питания

Для цитирования: Хагажеева МН, Снеговой АВ, Келеметов АМ, Татьяна ВО, Старостин НМ. Изучение влияния высокобелковой нутритивной поддержки на послеоперационные исходы и в процессе адъювантной химиотерапии у больных первичным раком желудка. *Медицинский совет.* 2023;17(23):110–120. <https://doi.org/10.21518/ms2023-455>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Studying the effect of high-protein nutritional support on postoperative outcomes and during adjuvant chemotherapy in patients with primary gastric cancer

Madina N. Khagazheeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>, khagazheeva.madina@mail.ru

Anton V. Snegovoy², <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>, drsneg@gmail.com

Aslan M. Kelemetov³, <https://orcid.org/0000-0002-3444-6802>, kelemetov1989@mail.ru

Vitaly O. Tatyaniin⁴, <https://orcid.org/0009-0005-0230-060X>, reysevit@gmail.com

Nikita M. Starostin⁴, <https://orcid.org/0009-0006-0891-5805>, nm_starostin@mail.ru

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.N. Lopatkin; 51, Bldg. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

³ Clinic of JSC "Medicina"; 10, 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane, Moscow, 125047, Russia

⁴ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. Malnutrition of cancer patients is a big problem today. This is especially evident in patients with tumors of the gastrointestinal tract, where the frequency of this condition reaches high values. Malnutrition has a direct negative impact on the tolerability of treatment, long-term results and quality of life of this category of patients, so it is important to identify this condition and, if possible, correct it.

Aim. To evaluate the effect of protein nutritional support on blood counts, prolongation of intervals between chemotherapy courses, postoperative complications, progression-free life expectancy and OS in patients with gastric cancer after surgical treatment and during adjuvant chemotherapy.

Materials and methods. The study included 106 patients with gastric cancer who received surgical treatment followed by postoperative chemotherapy according to the XELOX regimen. The patients were divided into 2 groups: in the first group, patients received additional protein nutrition (Nutridrink Compact Protein) both before and after surgical treatment, and during chemotherapy; in the second group, patients did not receive nutritional support – the control group.

Results. Median levels of leukocytes, neutrophils and platelets during treatment were higher in group 1. Surgical complications in the group with nutritional support occurred significantly less frequently than in the control group, the same applies to complications after chemotherapy. During treatment, lengthening of the intervals between courses occurred statistically significantly more often in group 2 (without protein nutrition). 4-year overall survival was statistically higher in the protein diet group. The median PFS in patients from the first group was higher and amounted to 55.6 months, in the second group – 46.7 months.

Conclusion. The presence of additional protein nutrition is an independent factor in the prognosis of the disease, since it significantly increases both relapse-free and overall survival of patients.

Keywords: stomach cancer, surgical treatment, chemotherapy, drug treatment, postoperative complications, symptomatic therapy, nutritional status, protein nutrition, oral nutritional supplements

For citation: Khagazheeva MN, Snegovoy AV, Kelemetov AM, Tatyaniin VO, Starostin NM. Studying the effect of high-protein nutritional support on postoperative outcomes and during adjuvant chemotherapy in patients with primary gastric cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):110–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-455>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Нутритивный статус онкологических больных в большинстве случаев является недооцененной как врачами, так и самими пациентами проблемой. Большое количество ретро- и проспективных исследований демонстрируют, что коррекция питания является далеко не последней задачей для врача-онколога [1–6]. Распространенность недостаточности питания при различных злокачественных новообразованиях желудка – 83%, поджелудочной железы – 83%, пищевода – 79%. Схожие данные были получены в исследованиях T. Brown et al. [7], P. Guenter et al. [6]. Во многих работах отдельно подчеркивается увеличение смертности и токсичности лечения у пациентов с недостаточностью питания, а также снижение ответа

на лечение и приверженности к нему [8, 9]. В настоящее время известно, что правильное рациональное питание, при необходимости дополненное введением нутриентов, способно поддержать мышечную массу и функцию мышц, снизить частоту развития и степень тяжести осложнений на фоне комбинированного лечения злокачественных новообразований, ускорить восстановление [9].

Согласно рекомендациям ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), калорийность рациона должна составлять 25–30 ккал/кг массы тела, а обеспечение белком – от 1,0 до 1,5 г/кг массы тела в день [10]. В рекомендациях ESMO (European Society for Medical Oncology) количество белка еще выше – 1,5–2,0 г/кг массы тела пациента [11]. Для предоперационной подготовки в рутинной практике используются энтеральные

сипинговые смеси [12]. Данная форма удобна как для врача, так и для пациента. Такие специализированные продукты диетического лечебного питания сбалансированы по количеству макро- и микроэлементов, витаминов. Важным преимуществом является возможность получить большое количество белка в малом объеме смеси, что особенно актуально для онкологических пациентов, так как у большинства из них снижен или полностью отсутствует аппетит. Примером сипинга с высоким содержанием белка в малом объеме является продукт компании «Нутридринк Компакт Протеин» (18 г белка и 306 ккал в 125 мл). Смеси с сенсорными компонентами обладают рядом преимуществ. Так, смесь с согревающим вкусом имбиря и тропических фруктов содержит согревающие вещества естественного происхождения, как в остром перце, которые активируют ощущения тройничного нерва и делают восприятие вкуса пищи более ярким.

Особенно актуально проведение нутритивной поддержки (НП) у больных опухолями желудочно-кишечного тракта, в частности раком желудка. Несмотря на успехи современной медицины, внедрение высокоинформативных методов диагностики, таргетной терапии, ежегодно в мире от данной опухоли продолжают погибать около 800 000 чел. [13]. Нутритивная недостаточность у больных раком желудка не всегда позволяет провести лечение в полном объеме [12, 13].

Для улучшения результатов лечения рака желудка, снижения частоты развития послеоперационных осложнений, профилактики рецидивов заболевания, повышения качества жизни пациентов важную роль играет поддерживающая терапия, в частности снижающая риск развития недостаточности питания адекватная и своевременная НП [14]. Отсутствие персонализированного подхода к коррекции нутритивного статуса у больных раком желудка остается одной из важных нерешенных проблем мирового сообщества на сегодняшний день [15].

Наиболее актуальными документами, определяющими основные подходы к периоперационной НП в нашей стране, являются клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России 2018 г. [2] и Европейского общества парентерального и энтерального питания (ESPEN) 2017 г. [16]. Периоперационной НП также посвящен раздел клинических рекомендаций ESPEN 2017 г. по питанию пациентов при раке [17]. В настоящее время ведение пациентов, подлежащих радикальному и паллиативному хирургическому лечению по поводу злокачественных новообразований, настоятельно рекомендуется осуществлять с использованием протоколов ERAS (Enhanced Recovery after Surgery) [18]. Для гастрэктомии подобный протокол разработан и опубликован в 2014 г. [19]. Его эффективность и безопасность по сравнению с традиционным подходом оценены в метаанализе L. Wang et al. (табл. 1) [20].

Цель – оценить влияние высокобелковой НП на показатели крови, удлинение интервалов между курсами химиотерапии, послеоперационные осложнения, продолжительность жизни без прогрессирования и общую выживаемость (ОВ) у больных раком желудка после хирургического лечения и в процессе адьювантной химиотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 106 больных раком желудка, которые получили хирургическое лечение с последующей послеоперационной химиотерапией по схеме XELOX. Из них 31 (29,3%) пациент женского пола и 75 (70,7%) – мужского. Соотношение мужчин/женщин 1 : 2,4. Возраст пациентов варьировал от 29 до 73 лет (средний возраст $50,2 \pm 13,2$ года, медиана 50 (37; 61) лет). Среднее время наблюдения за пациентами составило $53,2 \pm 4,3$ мес. (от 4 1,6 до 57,3 мес., медиана 55,2 (51,1; 56,2) мес.).

Пациентов рандомизированно разделили на две группы: в первой 53 пациента, получавших дополнительное высокобелковое питание Нутридринк Компакт Протеин с расчетом 1–1,5 г/кг дополнительного белка в сутки (с учетом порционности сипингов, в зависимости от степени нутритивной недостаточности пациентам назначалось от одного до трех сипингов в день) до хирургического лечения (за 1 неделю до планируемого оперативного вмешательства), после хирургического лечения и в процессе проведения химиотерапии на протяжении всего периода лечения, во второй (контрольной) группе 53 пациента не получали НП и придерживались стандартной диеты. Оценка нутритивного статуса проводилась до и после хирургического лечения и каждые 3 недели на фоне адьювантной химиотерапии. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Критерии включения:

■ наличие морфологической верификации рака желудка без отдаленных метастазов;

● **Таблица 1.** Результаты применения стратегии ERAS при раке желудка

● **Table 1.** Outcomes of the ERAS pathways in gastric cancer

Показатель	Отличия в группах ERAS и традиционного подхода
Общая частота осложнений, повторных операций, летальность	Статистически значимых отличий не выявлено
Частота легочной инфекции	Снижение с 7,2% при традиционном подходе до 3,4% в группе ERAS ($p = 0,03$)
Восстановление пассажа по желудочно-кишечному тракту (первое отхождение газов, стула)	Раньше в группе ERAS
Уровень альбумина в 1-ю неделю после операции	Выше в группе ERAS
Уровень С-реактивного белка в 1-ю неделю после операции	Ниже в группе ERAS
Качество жизни в первые 2 нед. после выписки из стационара	Выше в группе ERAS
Сроки госпитализации	Уменьшение в группе ERAS в среднем на 1,65 сут ($p < 0,0001$)
Затраты на лечение	Уменьшение в группе ERAS в среднем на 5000 долл. на 1 пациента ($p < 0,0001$)
Частота повторных госпитализаций	Увеличение с 1,7% при традиционном подходе до 5,6% в группе ERAS ($p = 0,03$)

● **Таблица 2.** Общая характеристика пациентов
 ● **Table 2.** General characteristics of patients

Показатель		Группа нутритивной поддержки		Контрольная группа	
		п	%	п	%
Число пациентов		53		53	
Пол	Мужчины	38	71,7	37	69,8
	Женщины	15	28,3	16	30,2
Средний возраст, лет		50,1 ± 10,2		50,4 ± 15,8	
Время наблюдения, мес.		53,8 ± 3,7		52,5 ± 4,7	

- стадия заболевания IB по системе TNM (Tumor, Nodus, Metastasis, 8-я редакция, 2017);
- назначение оперативного лечения при первичном раке желудка (гастрэктомия или субтотальная резекция желудка в пределах здоровых тканей R0 в сочетании с D2-лимфодиссекцией);
- оценка ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale) 0–2 балла;
- отсутствие серьезных заболеваний желудочно-кишечного тракта, нарушений функции печени, почек, системных заболеваний крови и нарушений обмена веществ на момент включения в исследование;
- отсутствие тяжелых неконтролируемых сопутствующих хронических и острых заболеваний (в том числе инфекционных);
- наличие подписанного информированного согласия на включение в исследование и обработку персональных данных.

Критерии исключения:

- терминальное состояние пациента, ECOG 3–4;
- состояние рефрактерной кахексии;
- кровотечение, серьезная травма или переливание крови в предшествующие 6 мес.;
- распад/абсцесс в области опухолевого поражения;
- наличие одновременно опухолевого процесса другой локализации, метастатический рак желудка;
- наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации;
- беременность или лактация;
- аллергия или непереносимость любого из компонентов Нутридринк Компакт Протеин, галактоземия, аллергия на белки коровьего молока;
- наличие противопоказаний к применению энтерального питания;
- участие в другом исследовании в настоящее время или в течение последних 30 дней;
- любая другая медицинская или немедицинская причина, которая, по мнению врача, может помешать пациенту участвовать в исследовании.

Анализ и статистическая обработка результатов проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0.

Оценка эффективности проводилась при помощи измерения показателей крови. Забор крови производился до и после оперативного вмешательства, до начала

каждого курса химиотерапии. Удлинение интервалов между курсами химиотерапии, токсичность, а также послеоперационные осложнения оценивались методами описательной статистики. Распределение пациентов в группу НП и группу контроля осуществлено рандомизированно.

Оценка нутритивного статуса. Для выявления синдрома анорексии – кахексии в оценку нутритивного статуса было включено 5 критериев, которые традиционно используются в клинической практике нутрициолога. Были собраны и зафиксированы точные данные о всей пище и питье, употребленных пациентами в течение 3 предыдущих дней перед каждым новым этапом лечения до оперативного вмешательства и перед проведением лекарственной терапии. На основании этого по таблицам калорийности рассчитано среднее ежедневное поступление энергии, белка, жидкости. Определяли суточные потери азота с мочой. Антропометрические измерения включали измерение роста на ростомере, измерение массы тела – взвешивание пациента утром натощак в легкой одежде без обуви. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Потребность в энергии рассчитывалась по уравнению Харриса – Бенедикта: основной обмен: мужчины (ккал/сут) = $66,47 + (13,75 \times МТ, кг) + (5 \times \text{рост, см}) - (6,76 \times \text{возраст, годы})$; женщины (ккал/сут) = $655,1 + (9,56 \times МТ, кг) + (1,85 \times \text{рост, см}) - (4,68 \times \text{возраст, годы})$. Для расчета потребности в энергии полученные значения умножали на соответствующие поправочные коэффициенты [2, 21–23].

Лабораторное исследование проводилось до начала курса химиотерапии в плановом порядке в лабораториях Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В *табл. 3* представлены анализируемые показатели и динамика их изменения до старта противоопухолевой терапии и в процессе хирургического и лекарственного лечения. У пациентов из 1-й группы, где применялось дополнительное белковое питание, уровни лейкоцитов, нейтрофилов, гемоглобина, тромбоцитов, альбумина и общего белка снижались достоверно в меньшей степени, чем у пациентов из группы контроля, что является важным фактором для осуществления адьювантного противоопухолевого лекарственного лечения с соблюдением дозоинтенсивности.

Более детальный анализ исследуемых показателей изображен на следующих графиках. Например, медианы уровней лейкоцитов и нейтрофилов в 1-й группе на фоне НП после операции и после каждого курса химиотерапии по сравнению с контрольной были достоверно выше ($p < 0,05$), что показано на *рис. 1*. Более того, уровень нейтрофилов также был выше на протяжении всего лечения в 1-й группе ($p < 0,05$).

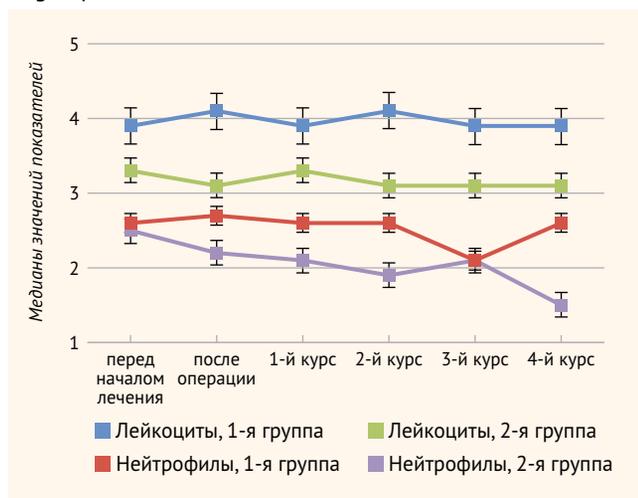
На *рис. 2* представлена динамика медиан уровней гемоглобина и тромбоцитов в исследуемых группах. Уровень тромбоцитов перед началом операции, после

● Таблица 3. Динамика показателей
● Table 3. Changes in lab test results

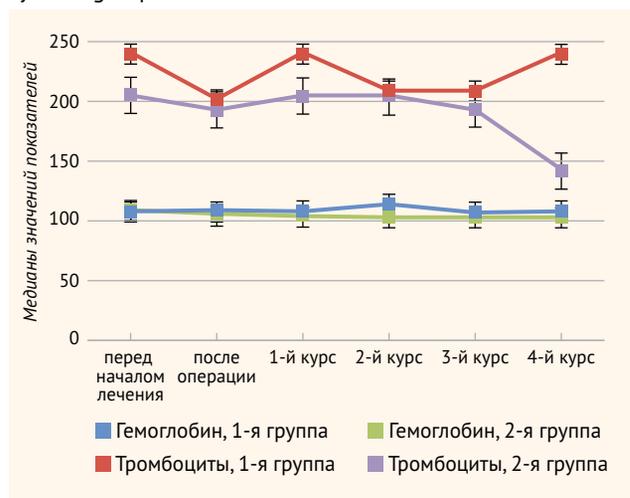
Показатель		С белковым питанием			Без белкового питания			p
		Me	P25	P75	Me	P25	P75	
Лейкоциты, тыс. кл/мкл	До начала нутритивной поддержки	3,9	3,5	4,3	3,3	3,1	3,9	0,008
	После хирургического лечения	4,1	3,9	5,2	3,1	3,1	3,8	0,0000001
	1-й курс ХТ	3,9	3,5	4,3	3,3	3,1	3,4	0,000003
	2-й курс ХТ	4,1	3,9	4,2	3,1	3,1	3,9	0,00002
	3-й курс ХТ	3,9	3,1	4,1	3,1	3,1	3,3	0,00009
	4-й курс ХТ	3,9	3,5	4,3	3,1	2,4	3,3	0,0000001
Нейтрофилы, тыс. кл/мкл	До начала лечения	2,6	1,9	3,1	2,5	2,1	3,1	-
	После хирургического лечения	2,7	2,2	3,1	2,2	2,1	2,9	0,002
	1-й курс ХТ	2,6	1,9	3,1	2,1	1,9	2,1	0,001
	2-й курс ХТ	2,6	2,2	3,1	1,9	1,8	2,1	0,0000001
	3-й курс ХТ	2,1	1,9	2,6	2,1	1,9	3,1	-
	4-й курс ХТ	2,6	1,9	3,1	1,5	1,0	2,1	0,0000001
Гемоглобин, г/л	До начала лечения	108,0	102,0	120,0	109,0	103,0	132,0	-
	После хирургического лечения	109,0	105,0	120,0	106,0	103,0	109,0	0,0002
	1-й курс ХТ	108,0	102,0	120,0	104,0	103,0	110,0	0,032
	2-й курс ХТ	114,0	105,0	120,0	103,0	91,0	107,0	0,0000001
	3-й курс ХТ	107,0	104,0	120,0	103,0	101,0	107,0	0,00001
	4-й курс ХТ	108,0	102,0	120,0	103,0	99,0	107,0	0,0003
Тромбоциты, 10 ⁹ кл/л	До начала лечения	241,0	209,0	281,0	205,0	193,0	221,0	0,000001
	После хирургического лечения	202,0	107,0	281,0	193,0	107,0	205,0	-
	1-й курс ХТ	241,0	209,0	281,0	205,0	193,0	221,0	0,0000001
	2-й курс ХТ	209,0	203,0	214,0	205,0	193,0	221,0	0,048
	3-й курс ХТ	209,0	198,0	281,0	193,0	174,0	205,0	0,00007
	4-й курс ХТ	241,0	209,0	281,0	143,0	132,0	201,0	0,0000001
Альбумин, г/л	До начала лечения	41,0	39,0	42,0	41,0	39,0	43,0	-
	После хирургического лечения	40,0	39,0	44,0	40,0	37,0	41,0	0,020
	1-й курс ХТ	41,0	39,0	42,0	41,0	39,0	43,0	-
	2-й курс ХТ	41,0	39,0	42,0	39,0	39,0	43,0	0,034
	3-й курс ХТ	41,0	41,0	42,0	41,0	39,0	43,0	-
	4-й курс ХТ	41,0	39,0	42,0	41,0	39,0	43,0	-
Общий белок, г/л	До начала лечения	66,0	59,0	71,0	71,0	69,0	76,0	0,00004
	После хирургического лечения	61,0	51,0	71,0	63,0	59,0	65,0	-
	1-й курс ХТ	66,0	61,0	69,0	63,0	59,0	69,0	-
	2-й курс ХТ	66,0	61,0	71,0	53,0	49,0	56,0	0,0000001
	3-й курс ХТ	66,0	59,0	71,0	71,0	69,0	76,0	0,0003
	4-й курс ХТ	64,0	61,0	71,0	56,0	52,0	69,0	0,0003
Масса тела, кг	До начала лечения	82,0	72,0	89,0	87,0	78,0	92,0	0,043
	После хирургического лечения	82,0	72,0	86,0	87,0	76,0	91,0	-
	1-й курс ХТ	82,0	72,0	89,0	85,0	76,0	87,0	-
	2-й курс ХТ	82,0	72,0	89,0	81,0	72,0	81,0	0,018
	3-й курс ХТ	82,0	72,0	89,0	84,0	78,0	91,0	0,054
	4-й курс ХТ	82,0	72,0	89,0	84,0	78,0	88,0	-

Примечание. ХТ – химиотерапия; Me – медиана; P25, P75 – проценти.

● **Рисунок 1.** Динамика уровня нейтрофилов и лейкоцитов в первой и второй группах
 ● **Figure 1.** Changes in levels of neutrophils and WBC in groups I and II



● **Рисунок 2.** Динамика уровня гемоглобина и тромбоцитов в первой и второй группах
 ● **Figure 2.** Changes in levels of hemoglobin and thrombocytes in groups I and II



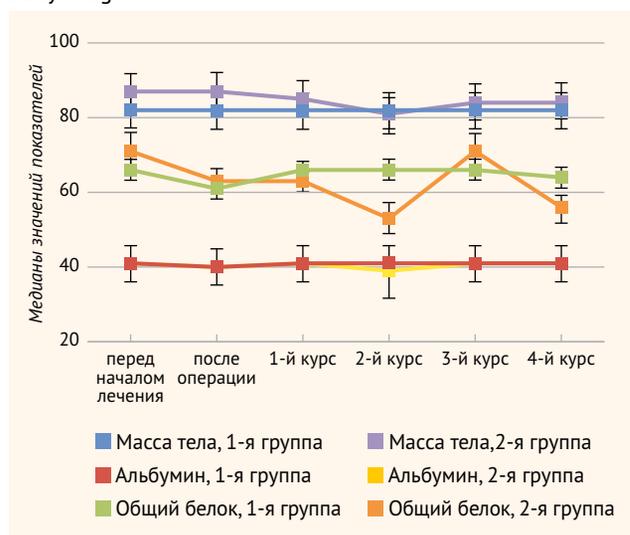
и во время проведения химиотерапии был выше в 1-й группе ($p < 0,05$). Уровень гемоглобина был приблизительно на одинаковом уровне в 1-й и 2-й группах на протяжении старта хирургического лечения и начала адъювантной терапии. Разница становилась более выраженной ко 2-му курсу химиотерапии, однако не достигла статистической значимости.

На рис. 3 представлена динамика медиан таких показателей, как масса тела, уровень общего белка в крови и уровень альбумина в крови. Первоначально во 2-й (контрольной) группе масса тела оказалась выше, чем в 1-й. Однако колебания данной величины в группе контроля были заметно более выраженными, чем в группе с НП, что, вероятно, объясняется астенизацией пациентов в процессе получения лечения и их потребностью в дополнительных источниках нутриентов, помимо основных приемов пищи. Аналогичные колебания прослеживаются при анализе медиан уровней общего белка и альбумина в крови. В группе с проводившейся белковой поддержкой изменения показателей во времени менее выражены, чем в группе контроля.

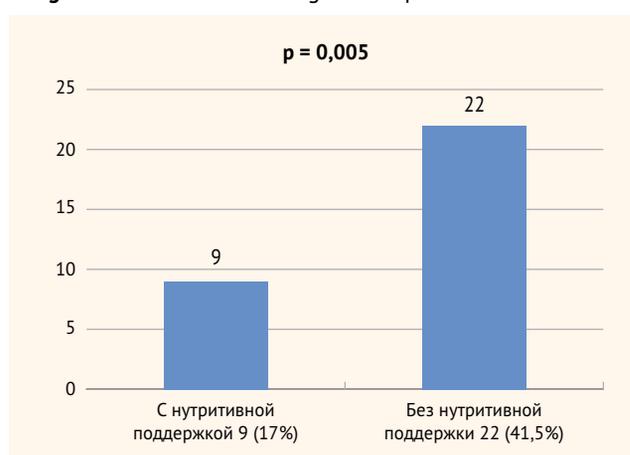
Важным моментом в оценке необходимости НП является частота хирургических осложнений, таких как анастомозит, несостоятельность шва, формирование интраабдоминальных абсцессов, послеоперационный перитонит, панкреатит и др. На рис. 4 продемонстрировано, что в группе с НП данные состояния возникали значительно реже, чем в группе контроля: 1-я группа – 9 (17,0%), 2-я группа – 22 (41,5%), $p = 0,005$, что объясняется высокой потребностью в белке у пациентов в раннем послеоперационном периоде ввиду усиления анаболических процессов в организме.

Адьювантный режим XELOX является умеренно эметогенным, профилактика тошноты и рвоты включает в себя назначение блокаторов 5HT-3 рецепторов в комбинации с глюкокортикоидами (преимущественно дексаметазон) в день проведения внутривенного введения оксалиплатина. В нашей работе показано, что тошнота

● **Рисунок 3.** Динамика показателей альбумина, общего белка и массы тела
 ● **Figure 3.** Changes in levels of albumin, total protein and body weight



● **Рисунок 4.** Оценка хирургических осложнений
 ● **Figure 4.** Assessment of surgical complications

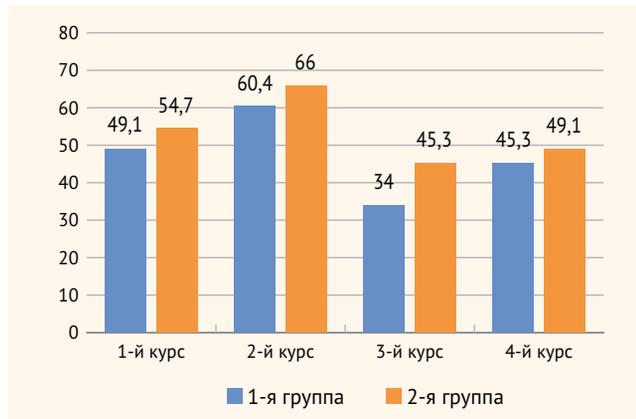


на фоне химиотерапии возникала более чем у половины пациентов как в 1-й, так и во 2-й (контрольной) группе с приблизительно одинаковой частотой ($p > 0,05$) (рис. 5).

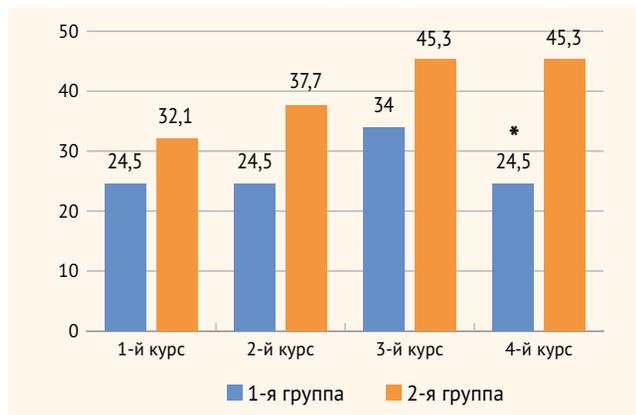
Развитие же рвоты несколько отличалось как в абсолютных числах, так и при статистическом анализе: в группе контроля к 4-му курсу химиотерапии данное осложнение развилось у 45,3% пациентов, в то время как в испытуемой – лишь у 24,5% ($p = 0,025$), что показано на рис. 6.

Другим наиболее частым осложнением противоопухолевого лекарственного лечения является развитие

● **Рисунок 5.** Частота развития тошноты на фоне химиотерапии
● **Figure 5.** Incidence of nausea during chemotherapy

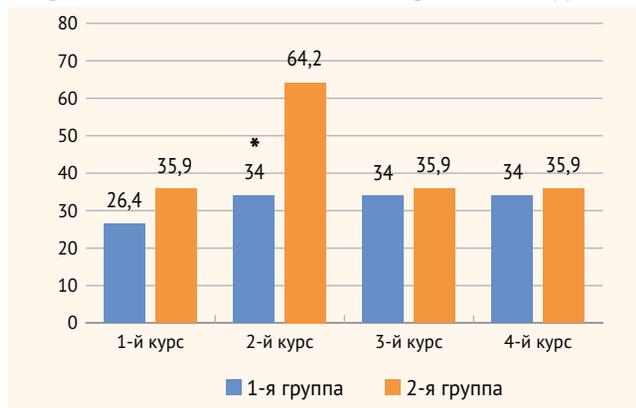


● **Рисунок 6.** Частота развития рвоты на фоне химиотерапии
● **Figure 6.** Incidence of vomiting during chemotherapy



* Различия статистически достоверно ($p = 0,025$).

● **Рисунок 7.** Частота развития стоматита на фоне химиотерапии
● **Figure 7.** Incidence of stomatitis during chemotherapy



* Различия статистически достоверно ($p = 0,002$).

стоматита. Проведенный анализ, продемонстрированный на рис. 7, показывает, что ко 2-му курсу химиотерапии данное состояние достоверно чаще развивалось у пациентов, не получающих НП (64,2%), чем у пациентов из испытуемой группы (34,0%), $p = 0,002$. Выравнивание к 3-му и 4-му курсу, вероятнее всего, связано с проведением пациентами профилактических мер по возникновению стоматита и использованием противогрибковых лекарственных средств.

Важным показателем проведения адьювантного лечения, увеличивающим ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП), является соблюдение дозоинтенсивности. На фоне лечения удлинение интервалов между курсами (рис. 8) произошло у 65 (61,3%) пациентов – статистически значимо чаще во 2-й группе (без белкового питания) ($p = 0,0006$) – у 41 (77,4%) против 24 (45,3%) в 1-й группе (2-й курс – $p = 0,0004$; 3-й курс – $p = 0,004$, 4-й курс – $p = 0,0008$). Удлинение интервалов наиболее часто связано с возникновением нейтропении 2-й степени и выше, астении 3-й степени и выше по шкале CTCAE v.5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Дополнительная НП позволяет поддержать не только восстановление лабораторных показателей крови, но и общее состояние организма, что позволяет провести лечение с меньшим количеством и меньшей степенью осложнений.

За время наблюдения прогрессирование заболевания выявлено у 64 (60,4%) пациентов, умерли 15 (14,2%). Данные представлены в табл. 4. В группе пациентов без дополнительной НП за время наблюдения прогрессирование возникло у 81,1% пациентов, что значимо выше, чем у пациентов, получавших белковое питание (39,6%), $p = 0,00001$. Аналогично распределены показатели смертности: в группе контроля – 22,6%, в испытуемой – 5,7%, $p = 0,012$.

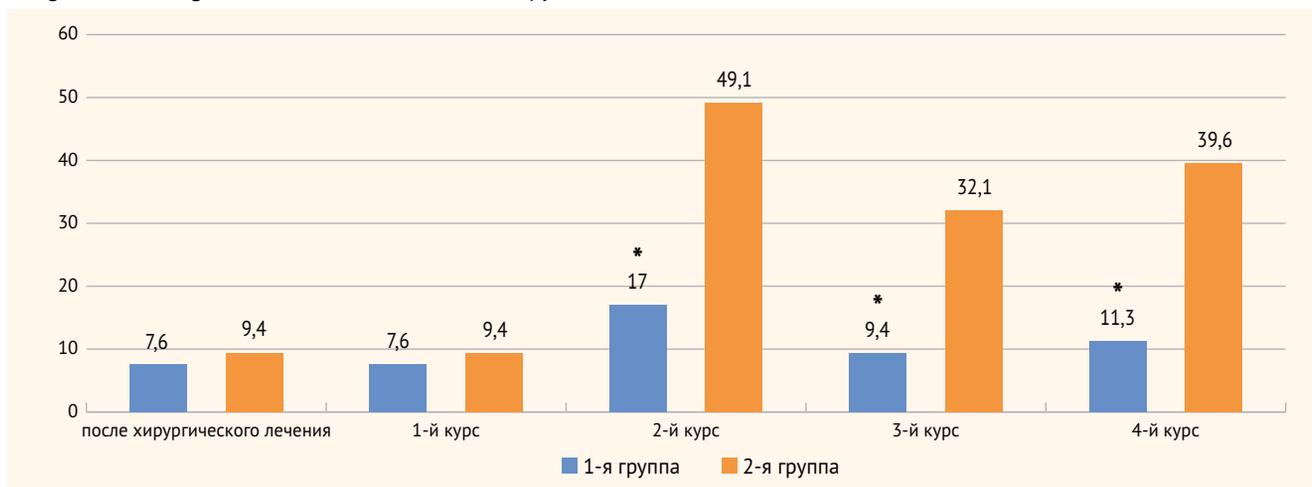
Рассмотрим представленные данные более детально. Медианы ОВ в обеих подгруппах не достигнуты (табл. 5). При анализе 4-летней ОВ более 90% пациентов, у которых во время первичного лечения проводилась НП, были живы. В то же время в контрольной группе 4-летняя ОВ составила $77,4 \pm 5,7\%$, что достоверно ниже испытуемой группы ($p = 0,014$).

При анализе ВБП, представленной в табл. 6, выявлено следующее. Медиана ВБП у пациентов из 1-й группы составила 55,6 мес., из 2-й – 46,7 мес., $p = 0,00001$. Достоверное увеличение ВБП при наличии дополнительной белковой поддержки у больных раком желудка можно объяснить как более высокой частотой соблюдения дозоинтенсивности терапии, так и, возможно, улучшением формирования противоопухолевого иммунного ответа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Коррекция нутритивной недостаточности у больных раком желудка является важным компонентом комплексного противоопухолевого лечения. Она не только помогает улучшить общее состояние пациентов, переносимость химиотерапии и оперативного вмешательства, но также

- **Рисунок 8.** Удлинение интервалов между курсами
- **Figure 8.** Prolongation of intervals between therapy courses



* Различия статистически достоверны.

- **Таблица 4.** Данные о прогрессировании и смертности пациентов
- **Table 4.** Data on progression and mortality among patients

Показатель	С белковым питанием		Без белкового питания		p
	n	%	n	%	
Число пациентов	53		53		-
Частота прогрессирования	21	39,6	43	81,1	0,00001
Смертность	3	5,7	12	22,6	0,012

значимо влияет на результаты лечения – ОВ и ВБП. Диагностика нарушений нутритивного статуса при раке желудка имеет большое значение, поскольку выявление белково-энергетической недостаточности позволяет своевременно назначить дополнительную НП – важный компонент комплексной терапии. Потенциально НП может способствовать улучшению результатов лечения, снижению лекарственной токсичности и повышению качества жизни.

На рис. 9 и 10 представлены кривые Каплана – Майера, показывающие разницу в ОВ (рис. 9) и ВБП (рис. 10). В группе с дополнительным белковым питанием за время наблюдения (более 4 лет) остаются живыми более 90% пациентов, в то время как в группе контроля эта цифра лишь приближается к 80%. Эти данные позволяют продемонстрировать важность НП для больных раком желудка как неотъемлемого компонента терапии.

Аналогичные выводы можно сделать и по ВБП, где различия начали формироваться уже на первом году наблюдения (рис. 10). Так, в испытываемой группе спустя 12 мес. от старта исследования прогрессирование заболевания не было зарегистрировано. В группе без НП к концу 1-го года наблюдения более чем 10% пациентов потребовалось начать 1-ю линию терапии ввиду прогрессирования болезни.

Таким образом, необходимость диагностики нутритивной недостаточности у онкологических больных продиктована очевидной зависимостью между истощением

- **Таблица 5.** Общая выживаемость в группах, %
- **Table 5.** Overall survival in the groups, %

Общая выживаемость	С белковым питанием	Без белкового питания
1-летняя	100	100
2-летняя	100	100
3-летняя	100	100
4-летняя	94,3 ± 3,2	77,4 ± 5,7
Медиана	Не достигнута	Не достигнута

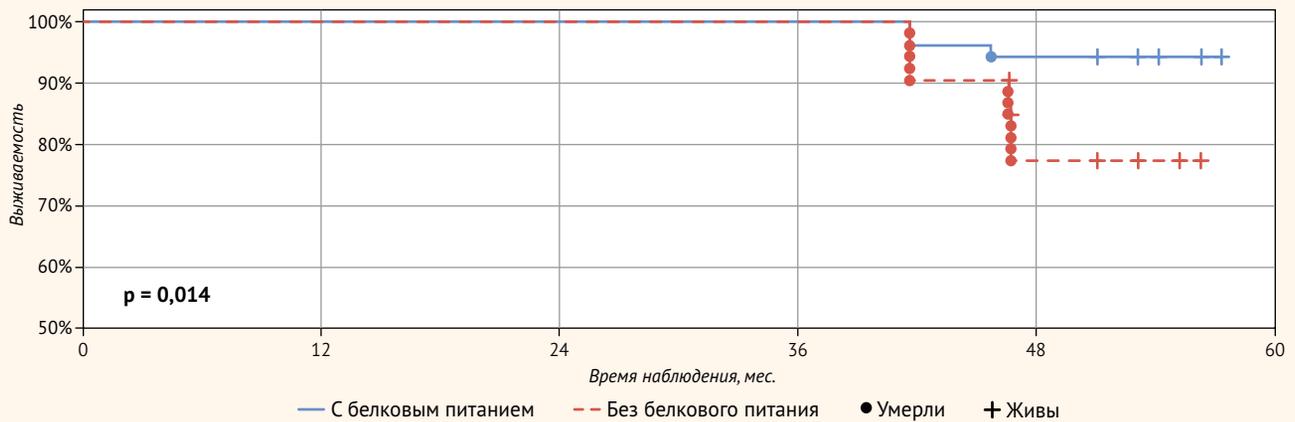
- **Таблица 6.** Выживаемость без прогрессирования, %
- **Table 6.** Progression free survival, %

Выживаемость без прогрессирования	С белковым питанием	Без белкового питания
1-летняя	100	88,7 ± 4,4
2-летняя	100	84,9 ± 4,9
3-летняя	96,2 ± 2,6	69,8 ± 6,3
4-летняя	75,5 ± 5,9	49,1 ± 6,9
Медиана	55,6 мес.	46,7 мес.

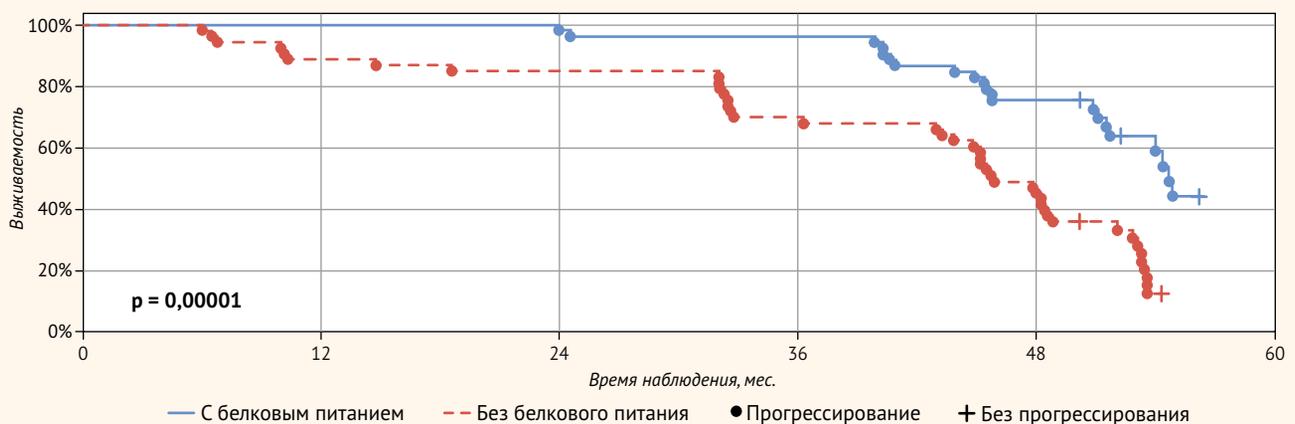
и результатами лечения. Известно, что у пациентов с нарушенным нутритивным статусом риск развития токсичности химиотерапии ассоциирован с потерей массы тела и гипоальбуминемией. Поскольку объемом распределения большинства цитостатиков является тощая масса тела, ее индивидуальные различия могут значимо сказаться на концентрации противоопухолевых препаратов в тканях и повлиять на токсичность терапии.

Схожие данные представлены в статье Е.А. Горбуновой [24], а также в ранее упомянутых исследованиях [2, 3, 9, 10, 15], что демонстрирует формирование общемирового тренда на назначение высокобелкового энтерального питания больным раком желудка, поскольку оно способствует более ранней активизации моторики кишечника, что является профилактикой развития синдрома кишечной недостаточности, улучшает

- **Рисунок 9.** Общая выживаемость в зависимости от времени наблюдения
 ● **Figure 9.** Overall survival according to the follow-up time



- **Рисунок 10.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от времени наблюдения
 ● **Figure 10.** Progression-free survival according to the follow-up time



иммунный статус пациентов, снижает риск развития септических послеоперационных осложнений.

В вопросах показания к назначению дополнительного питания эксперты не приходят к единому ответу. В крупном метаанализе [25] подчеркивается недостаток высококачественных рандомизированных клинических исследований с использованием эффективных инструментов для оценки нутритивного статуса для формирования однозначных выводов и определения наиболее точной стратегии коррекции недостатка питания. Исходя из данных этого исследования, мы считаем, что само наличие злокачественного новообразования и предстоящий объем лечения должны являться показанием к назначению специальной НП. Для нас остается неясным, сколько именно дополнительного белка и других нутриентов должно быть добавлено к стандартному рациону, что может являться поводом для дальнейших исследований по этой теме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение НП является важным компонентом комплексного противоопухолевого лечения наряду с оперативным вмешательством и лекарственной противоопухолевой терапией. Наличие дополнительного специали-

зированной высокобелкового питания Нутридринк Компакт Протеин по 1–3 порционных сипинга в день в течение всего лечения является независимым фактором прогноза заболевания, поскольку достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость и ОВ пациентов. Это связано как с улучшением переносимости первичного лечения, снижением частоты хирургических и лекарственных осложнений, так и, вероятно, с улучшением противоопухолевого иммунитета, поскольку наличие белка является важным фактором формирования клеток крови, гамма-глобулинов и других компонентов защиты организма. ESPEN настоятельно рекомендует сочетать НП с поддержанием физической активности в виде умеренных аэробных и резистивных нагрузок [2]. Стратегия ERAS при гастрэктомии также предусматривает раннюю физическую активизацию пациентов в послеоперационном периоде на фоне проводимой НП [16]. Нутритивный статус пациентов необходимо оценивать на протяжении всего лечения и корректировать при наличии отклонений, обращая внимание на общее состояние пациентов, их лабораторные показатели и объем проведенного или планируемого лечения.



Поступила / Received 10.10.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2023
 Принята в печать / Accepted 12.11.2023

- Durán Poveda M, Suárez-de-la-Rica A, Cancer Minchot E, Ocón Bretón J, Sánchez Pernaute A, Rodríguez Caravaca G. The Prevalence and Impact of Nutritional Risk and Malnutrition in Gastrointestinal Surgical Oncology Patients: A Prospective, Observational, Multicenter, and Exploratory Study. *Nutrients*. 2023;15(14):3283. <https://doi.org/10.3390/nu15143283>.
- Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11–48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>.
- Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(5):371–385. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr556>.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(6):1346–1353. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.018838>.
- Baracos VE. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(9):1255–1259. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0245-4>.
- Guenter P, Abdelhadi R, Anthony P, Blackmer A, Malone A, Mirtallo JM et al. Malnutrition diagnoses and associated outcomes in hospitalized patients: United States, 2018. *Nutr Clin Pract*. 2021;36(5):957–969. <https://doi.org/10.1002/ncp.10771>.
- Brown T, Edwards A, Pashley A, Lehn B, Vasani S, Hodge R, Bauer J. Nutritional status and post-operative complications in patients undergoing surgery for advanced pharyngeal or laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023;280(12):5531–5538. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08139-x>.
- Shpata V, Prendushi X, Kreka M, Kola I, Kurti F, Ohri I. Malnutrition at the time of surgery affects negatively the clinical outcome of critically ill patients with gastrointestinal cancer. *Med Arch*. 2014;68(4):263–267. <https://doi.org/10.5455/medarh.2014.68.263-267>.
- Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, Zanetti M. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(6):1980. <https://doi.org/10.3390/nu13061980>.
- Хомяков ВМ, Хороненко ВЭ, Ермошина АД. Проблема нутритивной недостаточности и методы ее коррекции у больных со злокачественными опухолями пищевода и желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;5(5):33–37. <https://doi.org/10.17116/onkolog20165533-37>. Khomyakov VM, Khoronenko VE, Ermoshina AD. Malnutrition and methods of its correction in patients with malignant tumors of the esophagus and stomach. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(5):33–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20165533-37>.
- Снеговой АВ, Бесова НС, Веселов АВ, Кравцов СА, Ларионова ВБ, Сельчук ВЮ и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2016;(4s2):434–450. Режим доступа: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/40.pdf>.
- Snegovoy AV, Besova NS, Veselov AV, Kravtsov SA, Larionova VB, Selchuk VYU et al. Practical recommendations for nutritional support in cancer patients. *Malignant Tumors*. 2016;(4s2):434–450. (In Russ.) Available at: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/40.pdf>.
- Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition*. 2012;28(10):1022–1027. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.01.017>.
- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>.
- Лейдерман ИН, Грицан АИ, Заболотских ИБ, Ломидзе СВ, Мазурок ВА, Нехаев ИВ и др. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2018;(3):5–21. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-3-5-21>.
- Leyderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, Lomidze SV, Mazurok VA, Nekhaev IV et al. Perioperative nutritional support. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Alexander Saltanov Intensive Care Herald*. 2018;(3):5–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-3-5-21>.
- Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017;36(3):623–650. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>.
- Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg*. 2014;101(10):1209–1229. <https://doi.org/10.1002/bjs.9582>.
- Li Z, Bai B, Zhao Y, Yu D, Lian B, Liu Y, Zhao Q. Severity of complications and long-term survival after laparoscopic total gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer: A propensity score-matched, case-control study. *Int J Surg*. 2018;54(Pt A):62–69. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.04.034>.
- Самсонов МА, Покровский АА (ред.). *Справочник по диетологии*. 2-е изд. М.: Медицина; 1992. 464 с.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489–495. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7).
- Wang LH, Zhu RF, Gao C, Wang SL, Shen LZ. Application of enhanced recovery after gastric cancer surgery: An updated meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(14):1562–1578. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i14.1562>.
- Obukhova O, Kashiya S, Kurmukov I. MON-P100: Metabolic Disorders in Patients with Advanced Gastric Cancer before Antitumor Chemotherapy. *Clin Nutr*. 2017;36(Suppl. 1):S216. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(17\)30983-4](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(17)30983-4).
- Тер-Ованесов МД, Кукош МЮ, Габоян АС, Левицкий АВ, Зраибиа А. Концепция ускоренной реабилитации в хирургическом лечении рака пищевода и желудка: постановка проблемы. *Медицинский алфавит*. 2017;1(16):17–22. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/147>. Ter-Ovanesov MD, Kukosh MYU, Gaboyan AS, Levitsky AV, Zraibia A. Concept of ERAS in surgery of esophagus and gastric cancer: problem aspects. *Medical Alphabet*. 2017;1(16):17–22. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/147>.
- Cantwell LA, Fahy E, Walters ER, Patterson JM. Nutritional prehabilitation in head and neck cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2022;30(11):8831–8843. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07239-4>.
- Горбунова ЕА, Филькин ГН, Медведева НН, Зуков РА. Влияние энтерального питания на клиническое течение послеоперационного периода у больных раком желудка. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(2):30–36. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vliyanie_enteralnogo_pitaniya_na_klinicheskoe_techenie_posleoperatsionnogo_perioda_u_bolnykh_rakom_zh.html. Gorbunova EA, Filkin GN, Medvedeva NN, Zukov RA. The effect of enteral nutrition on the clinical course of the postoperative period in patients with gastric cancer. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(2):30–36. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vliyanie_enteralnogo_pitaniya_na_klinicheskoe_techenie_posleoperatsionnogo_perioda_u_bolnykh_rakom_zh.html.
- West MA, Wischmeyer PE, Grocott MPW. Prehabilitation and Nutritional Support to Improve Perioperative Outcomes. *Curr Anesthesiol Rep*. 2017;7(4):340–349. <https://doi.org/10.1007/s40140-017-0245-2>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Н. Хагажеева, А.В. Снеговой

Концепция и дизайн исследования – М.Н. Хагажеева, В.О. Татьянин

Написание текста – М.Н. Хагажеева, В.О. Татьянин, Н.М. Старостин

Сбор и обработка материала – М.Н. Хагажеева, В.О. Татьянин, Н.М. Старостин

Обзор литературы – М.Н. Хагажеева, А.М. Келеметов

Перевод на английский язык – В.О. Татьянин, Н.М. Старостин

Анализ материала – М.Н. Хагажеева, В.О. Татьянин, Н.М. Старостин

Статистическая обработка – М.Н. Хагажеева, В.О. Татьянин, Н.М. Старостин

Редактирование – А.М. Келеметов

Утверждение окончательного варианта статьи – М.Н. Хагажеева, А.В. Снеговой

Contribution of authors:

Concept of the article – Madina N. Khagazheeva, Anton V. Snegovoy

Study concept and design – Madina N. Khagazheeva, Vitaly O. Tatyatin

Text development – Madina N. Khagazheeva, Vitaly O. Tatyatin, Nikita M. Starostin

Collection and processing of material – Madina N. Khagazheeva, Vitaly O. Tatyatin, Nikita M. Starostin

Literature review – Madina N. Khagazheeva, Aslan M. Kelemetov

Translation into English – Madina N. Khagazheeva, Nikita M. Starostin

Material analysis – Madina N. Khagazheeva, Vitaly O. Tatyatin, Nikita M. Starostin

Statistical processing – Madina N. Khagazheeva, Vitaly O. Tatyatin, Nikita M. Starostin

Editing – Aslan M. Kelemetov

Approval of the final version of the article – Madina N. Khagazheeva, Anton V. Snegovoy

Информация об авторах:

Хагажеева Мадина Назировна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; khagazheeva.madina@mail.ru

Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., заведующий отделом лекарственного лечения, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина; 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 1; drsneg@gmail.com

Келеметов Аслан Михайлович, врач-онколог, Клиника АО «Медицина»; 125047, Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10; kelemetov1989@mail.ru

Татьянин Виталий Олегович, ординатор кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; reysevit@gmail.com

Старостин Никита Максимович, врач-ординатор кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; nm_starostin@mail.ru

Information about the authors:

Madina N. Khagazheeva, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Trapeznikov Scientific Research Clinical Oncological Institute, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; khagazheeva.madina@mail.ru

Anton V. Snegovoy, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Treatment, Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.N. Lopatkin; 51, Bldg. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia; drsneg@gmail.com

Aslan M. Kelemetov, Oncologist, Clinic of JSC "Medicina"; 10, 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane, Moscow, 125047, Russia; kelemetov1989@mail.ru

Vitaly O. Tatyatin, Resident of the Department of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; reysevit@gmail.com

Nikita M. Starostin, Resident of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after the Academician A.I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; nm_starostin@mail.ru