

Проблема ожирения и скрытой нутритивной недостаточности у детей с острым лимфобластным лейкозом на этапе лечения и после него

А.Ю.Вашура, Ю.А.Алымова, М.С.Шамсутдинова, Т.А.Ковтун

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения РФ, Москва, Российская Федерация

Белково-энергетическая недостаточность в онкологии и гематологии негативно влияет на прогноз и снижает эффективность лечения, ухудшая качество жизни пациентов в ремиссии. В последние годы большинство авторов уделяли максимальное внимание проблеме нутритивной недостаточности в детской онкологии/гематологии. Вместе с тем, на современном этапе все большее внимание уделяется изучению другой стороны нутритивных нарушений: ожирения и связанных с этим проблем. Это нарушение нутритивного статуса довольно часто встречается среди детей с острым лимфобластным лейкозом и оказывает не меньшее негативное влияние на состояние здоровья и качество жизни таких пациентов. При этом сам факт наличия избыточной массы тела и ожирения не исключает наличия скрытой нутритивной недостаточности. Саркопеническое ожирение распространено среди данной когорты пациентов и требует иного клинического подхода, нежели обычное ожирение. В повседневной практике проблема ожирения у детей с острым лимфобластным лейкозом, особенно находящихся в ремиссии, недооценивается. В статье приведен обзор научных публикаций, посвященных этой теме.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, ожирение, нутритивная недостаточность, реабилитация

Для цитирования: Вашура А.Ю., Алымова Ю.А., Шамсутдинова М.С., Ковтун Т.А. Проблема ожирения и скрытой нутритивной недостаточности у детей с острым лимфобластным лейкозом на этапе лечения и после него. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(5): 44–51. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-5-44-51

The problem of obesity and latent nutritional deficiency in children with acute lymphoblastic leukemia during treatment and afterwards

A.Yu.Vashura, Yu.A.Alymova, M.S.Shamsutdinova, T.A.Kovtun

Dmitry Rogachev National Medical Research Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Protein-energy malnutrition in oncology and haematology has a negative effect on the prognosis and decreases the effectiveness of therapy, worsening the quality of life of patients in remission. In the past years, many authors paid maximum attention to the problem of malnutrition in paediatric oncology/haematology. At the same time, more and more attention is paid nowadays to studying another aspect of nutritional disorders: obesity and the related problems. This disorder of nutritional status is common enough among children with acute lymphoblastic leukemia and has no less negative effect on the state of health and the quality of life of such patients. The very fact of overweight and obesity does not rule out the presence of latent nutritional deficiency. Sarcopenic obesity is widespread among this cohort of patients and requires a different clinical approach than common obesity. In everyday practice, the problem of obesity in children with acute lymphoblastic leukemia, especially during the remission period, is underestimated. The article reviews scientific publications dealing with this problem.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, obesity, malnutrition, nutritional deficiency, rehabilitation

For citation: Vashura A.Yu., Alymova Yu.A., Shamsutdinova M.S., Kovtun T.A. The problem of obesity and latent nutritional deficiency in children with acute lymphoblastic leukemia during treatment and afterwards. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2018; 16(5): 44–51. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2018-5-44-51

Для корреспонденции:

Вашура Андрей Юрьевич, кандидат медицинских наук, врач-диетолог, заведующий отделом научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 142321, Московская обл., Чеховский район, СП Стрелиловское, деревня Гришенки, лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле»

Телефон: (495) 797-9232 доб. 2523

E-mail: avashura@gmail.com

Статья поступила 06.07.2018 г., принята к печати 25.10.2018 г.

For correspondence:

Andrey Yu. Vashura, MD, PhD, dietitian, head of the department of scientific foundations of nutrition and nutritional and metabolic therapy, Affiliated Research Centre of Therapy and Rehabilitation «Russkoe pole», Dmitri Rogachev National Medical Research Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology

Address: 142321, Moscow region, Chekhovski district, SP Stremilovskoe, Grishenki, Centre «Russkoe pole»

Phone: (495) 797-9232 ex. 2523

E-mail: avashura@gmail.com

The article was received 06.07.2018, accepted for publication 25.10.2018

Кахексия, мальнутриция и нутритивная недостаточность в онкологии/гематологии

В ранних исследованиях, посвященных оценке нутритивного статуса в онкологии и гематологии в целом, часто употреблялся термин «раковая кахексия» или «анорексия-кахексия» [1, 2]. Многие авторы отождествляют ее с комплексом различных патофизиологических причин, где одним из ключевых является эффект системного воспаления и цитокин-опосредованные метаболические повреждения [3, 4]. Другим ключевым фактором развития кахексии признавался острый дефицит поступления нутриентов, как абсолютный (относительно базовой потребности организма), так и относительный (относительно увеличивающихся на фоне системной воспалительной реакции затрат). Руководство ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) определяет кахексию как синдром, сопровождающийся снижением аппетита, потерей веса, метаболическими нарушениями и системными воспалительными изменениями [3]. Более поздние работы, посвященные осложнениям в онкологии, связанным с нарушением нутритивного статуса, говорят уже не о кахексии как таковой, а о мальнутриции – нутритивных нарушениях [5, 6]. По определению ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition), мальнутриция – патологическое состояние различной степени тяжести с клиническими проявлениями, вызванными недостатком, избытком или дисбалансом питательных веществ [7]. Принципиально важным является то, что нутритивные нарушения у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями – возникающие как проявление основного заболевания или как следствие проводимого лечения – негативно влияют на исход заболевания, на успех лечения и на качество жизни излеченных пациентов [8, 9]. В настоящее время большинство форм недостатка питательных веществ у детей определяется термином «белково-энергетическая недостаточность» – исследователи все чаще используют этот термин, дабы подчеркнуть драматический эффект дефицита белка и отделить его от энергетической составляющей [5, 10–12].

Несмотря на то, что большинство авторов максимальное внимание уделяли именно нутритивной недостаточности в детской онкологии/гематологии, в последнее десятилетие все большее внимание уделяется изучению другой стороны нутритивных нарушений: ожирения и связанных с ним проблем. В этой когорте особенно выделяются дети двух нозологических групп: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и опухоли ЦНС (особенно локализованные в задней черепной ямке). По данным некоторых исследований, в том числе и нашим собственным данным, среди этих групп пациентов проблема избыточного веса и ожирения может сама по себе иметь чрезвычайно драматическое развитие.

Острый лимфобластный лейкоз

Острый лимфобластный лейкоз – это злокачественное заболевание системы кроветворения, состоящее в появлении опухолевого клона из клеток линий лимфоидной дифференцировки, составляющего не менее 25% от других ядерных клеточных элементов, и в своем естественном течении неизбежно приводящее к фатальному исходу [13].

Пожизненный риск возникновения ОЛЛ в общей популяции составляет около 0,12%. Заболеванию чаще подвержены дети, причем у них ОЛЛ является наиболее распространенной формой рака (до 30%). Максимальная частота заболеваемости ОЛЛ регистрируется у детей в возрасте от 2 до 5 лет, и данный возрастной интервал начала болезни ассоциирован с более благоприятным прогнозом ее течения [14]. Исследования ОЛЛ на протяжении последних пятидесяти лет продемонстрировали принципиальную излечиваемость ОЛЛ, а также в процессе совершенствования специфической терапии позволили добиться увеличения бессобытийной выживаемости до 75–80% [15].

До 1960-х гг. дети с ОЛЛ умирали в течение двух месяцев от момента постановки диагноза. Прорывом в лечении стала разработка программы «тотальной терапии» в госпитале Святого Иуды в Мемфисе (St. Jude Children's Research Hospital – SJCRH, США): индукционная терапия преднизолоном и винкристином, длительная поддерживающая терапия 6-меркаптопурином и метотрексатом, а также профилактика поражения центральной нервной системы проведением краниального облучения и эндолюмбального введения химиопрепаратов. Благодаря этой программе удалось добиться длительной ремиссии у 50% больных [16].

Увеличение выживаемости до 70% к началу 1980-х гг. стало результатом работы группы BFM (Берлин – Франкфурт-на-Майне – Мюнстер) по разработке риск-адаптированной терапии: интенсификации индукции, стратификации больных на группы риска с целью снижения токсичности химиотерапии и развития сопроводительной терапии для своевременного предупреждения и коррекции осложнений проводимой химиотерапии, что и позволило интенсифицировать лечение [17].

В России в начале 1990-х годов на основе разработок группы BFM начато применение программной терапии ОЛЛ по модифицированному протоколу ALL-BFM-90, а затем по разработанному совместно с группой из университетской Клиники им. Рудольфа Вирхова Свободного университета Западного Берлина (в настоящее время клиника «Шарите» Университета им. Гумбольдта) новому протоколу ОЛЛ-Москва-Берлин (ALL-MB-91). Сравнение этих режимов химиотерапии продемонстрировало идентичные показатели выживаемости при меньшей токсичности у пациентов на протоколе ALL-MB-91 [18]. В последующих протоколах группы Москва-Берлин решались задачи интенсификации терапии для определенных групп пациентов с одной стороны и снижения токсичности с другой. Результатом стало увеличение показателей выживаемости: полная продолжительная ремиссия достигнута более чем у 70% пациентов в протоколе ALL-MB-2002 и более 80% – в протоколе ALL-MB-2008, завершено в 2014 г. В настоящее время продолжается исследование эффективности нового протокола – ALL-MB-2015 [15].

Сегодня в большинстве протоколов терапия ОЛЛ заключается в трех этапах: индукции ремиссии, интенсивном постремиссионном лечении и терапии поддержки. Целью индукции ремиссии (первого этапа терапии) является существенное сокращение массы опухолевых клеток. Основными препаратами данного этапа терапии во всех протоколах

являются винкристин, кортикостероиды (преднизолон или дексаметазон) и L-аспарагиназа либо препараты антрациклинового ряда, применяемые на протяжении 4–6 недель. По достижении клинико-гематологической ремиссии наступает этап постремиссионной терапии – повторение интенсивной терапии, сходной по основным препаратам, дозам и режимам введения с индукцией. За интенсивной фазой следует этап поддерживающей терапии. Основными препаратами на этом этапе являются пуриновые антиметаболиты (6-меркаптопурин) и метотрексат. Общая продолжительность всех этапов составляет от 2 до 3 лет [19].

Высокие показатели выживаемости детей с ОЛЛ позволили выявить отдаленные негативные последствия проведенного лечения, не связанные напрямую с основным заболеванием, значимо усугубляющие качество жизни таких детей в ремиссии. Совершенствование сопроводительной терапии, обеспечившее прорыв в лечении ОЛЛ в 1970–1980-х гг., по-прежнему остается одним из приоритетных направлений в новых протоколах. Однако, в отличие от прошлого века, важной задачей стало не только излечение от ОЛЛ, но и достижение лучшего качества жизни у больных, в прошлом перенесших это заболевание.

Особенности нутритивного статуса у детей с ОЛЛ, находящихся на этапе основной терапии

Особенности лечения данной когорты пациентов, в частности, применение глюкокортикоидов, определяют некоторые особенности нутритивного статуса, а именно, высокую распространенность ожирения и избыточной массы тела среди этих детей. Так, при ретроспективном исследовании индекса массы тела (ИМТ) в динамике у 83 пациентов с диагнозом ОЛЛ Zhang и др. обнаружили увеличение доли пациентов с избыточным весом (ИМТ \geq 85-го перцентиля) или ожирением (ИМТ \geq 95-го перцентиля) с 20% на момент постановки диагноза до 40% к окончанию лечения [20]. Esbenshade и др., обследовав 183 пациента с ОЛЛ в возрасте от 1 до 21 года, также сообщают об увеличении доли детей с избыточным весом или ожирением с 39 до 49% к моменту окончания лечения [21]. Исследование Withycombe и др. в группе из 1017 больных с ОЛЛ высокой группы риска выявило увеличение доли детей с избыточным весом и ожирением с 27% на момент постановки диагноза до 42% в конце лечения [22]. Большинство авторов подобных исследований, в том числе более ранних работ, свидетельствуют о том, что увеличенная в начале терапии масса тела не возвращается к нормальным значениям после полного завершения курса лечения [23]. Этот вывод, подкрепленный наблюдениями и анализом, противоречит расхожему мнению о том, что нутритивные нарушения, какими бы они ни были, постепенно нормализуются после воздействия фактора химиотерапии. В двух отдельных исследованиях, среди детей с впервые выявленным ОЛЛ, ожирение на момент постановки диагноза было связано с более низкой выживаемостью и высокой частотой рецидивов заболевания [24, 25].

Факторов, ведущих к избыточному накоплению жировой массы у детей с ОЛЛ, несколько, но определяющим является именно лечение, приводящее к метаболическим (эндокринным) нарушениям и проблемам с аппетитом. Среди

пациентов с ОЛЛ длительное воздействие кортикостероидов – наиболее часто описываемый фактор риска ожирения, связанный с лечением [26, 27]. В некоторых описанных выше исследованиях наблюдалось быстрое увеличение веса во время индукции и в начале поддерживающей терапии [20, 21], когда максимально сказывался метаболический эффект кортикостероидов.

При этом изменения аппетита и последующие нарушения поступления нутриентов и энергии также имеют большое значение. Недавний детальный анализ особенностей пищевого поведения детей на фоне воздействия противоопухолевой терапии, проведенный Warris с соавт., показал, что на этапе терапии дексаметазоном значительно увеличивается потребление небелковых калорий и соли, а также в целом нарушается пищевое поведение у детей с ОЛЛ [28]. В этом исследовании авторы отмечают, что нарушение пищевого поведения, вкупе с вынужденными кардинальными изменениями образа жизни ребенка, может играть ключевую роль в формировании неблагоприятного базиса последующих нарушений поступления нутриентов. Фактически, само увеличение аппетита играет еще не конечную в этом роль – важно, что именно ест ребенок. Авторы отмечают увеличение поступления энергии преимущественно за счет насыщенных жиров, нарушение сформировавшихся режимных моментов питания, возникновение частых приемов пищи. Изменения эти носят, помимо сугубо эндокринного, явный психологический характер, поскольку изменяют не только метаболизм (эффект проводимой терапии), но и саму структуру питания ребенка (эффект самого заболевания и навязанного ребенку образа жизни в стационаре). Таким образом, поступление энергии, намного превышающее ее расход в условиях постельного режима, вместе с метаболическим эффектом глюкокортикоидов, приводит к увеличению жировой массы у таких детей. С другой стороны, клинически ситуация может быть не так проста – из-за указанных выше нарушений пищевого поведения и самой структуры питания ребенка в стационаре. Последняя может изменяться в разной степени, что влияет на нутриентный состав питания – этим можно объяснить тот факт, что у части детей с ОЛЛ на поздних этапах терапии и после нее нутритивный статус имеет положительные изменения, а у других – сохраняются и даже усугубляются выраженные нутритивные нарушения.

В течение последующих этапов лечения ОЛЛ (особенно на этапе поддерживающей терапии) нутритивный статус пациентов может изменяться, но тенденция к избыточному накоплению жировой массы тела сохраняется. Сохраняются и усугубляются метаболические нарушения, несмотря на то, что кортикостероидная терапия уже не проводится. В исследовании, проведенном Esbenshade и др. в 2013 г. на когорте из 34 пациентов в возрасте 2–21 года с ОЛЛ стандартного и высокого риска, проводился анализ ИМТ, артериального давления, биохимических показателей в начале индукции, поддерживающей терапии и через 1 год. Было выявлено увеличение доли пациентов с избыточной массой тела с 35,3% при постановке диагноза до 64,7% в начале консолидации, с последующим снижением до 29,4% в начале поддерживающей терапии. Однако в конце первого года поддерживающей терапии доля пациентов, имеющих избыточ-

ный вес, составила 47,1%. В исследовании продемонстрировано увеличение резистентности к инсулину (НОМА-IR >3,15) с 2,9% в начале индукции до 22,9% в течение года поддерживающей терапии [29].

Важно отметить, что иногда при лечении больных раковыми заболеваниями наличие повышенного аппетита рассматривается исключительно как положительный фактор, а относительно небольшой избыток жира – как стратегический запас энергии в условиях дефицита питания и невозможности проведения адекватного питания обычным путем. Это связано с тем, что на фоне проводимой терапии (включающей не только противоопухолевую, но и массивную антимикробную терапию) у ребенка часто развиваются гастроинтестинальные нарушения, так или иначе препятствующие адекватному приему пищи, либо снижающие поступление нутриентов из просвета кишечника [10]. Кроме этого, часто отмечается снижение аппетита и уменьшение количественного поступления нутриентов через некоторое время после окончания терапии глюкокортикоидами, что, безусловно, приводит к потере массы тела у части пациентов с ОЛЛ на этих этапах терапии. Тем не менее, состояние «компенсации» за счет избыточного накопления жировой массы (и, соответственно, пула энергии) является иллюзорным, поскольку изменения веса ребенка и его аппетита в данном случае не отражают в полной мере изменения нутритивного статуса. Это хорошо показали исследования тканевого состава тела, позволяющего анализировать изменения не самого веса ребенка или ИМТ, а компонентного состава тела.

До сих пор, как подчеркивается многими авторами, уделяется мало внимания оценке тощей (т.е. безжировой) массы тела и, в более конкретном рассмотрении, величине соматического пула белка, в частности – скелетной мышечной массы. Между тем, потеря белка и его недостаток может быть весьма существенным фактором развития драматических последствий, поскольку белковая недостаточность означает как минимум нарушение процессов репарации поврежденных в результате воздействия основного заболевания и его лечения тканей. В любом случае, потеря безжировой массы тела за счет уменьшения мышечной массы является индикатором возникновения нутритивной недостаточности, в частности, саркопении – независимо от изменений жировой массы тела. Другими словами, ожирение в таких случаях никак не исключает нутритивную недостаточность, но значительно ей усугубляется (для данного человека и ожирение, и саркопения несут свой негативный вклад). Для клинического обозначения данной патофизиологической ситуации в литературе используется термин «саркопеническое ожирение» (sarcopenic obesity) [30], и многие исследователи отмечают довольно большую его распространенность в когорте больных ОЛЛ. Потеря мышечной массы у данных пациентов описана достаточно давно, и часто она происходит параллельно с прибавкой жировой массы тела. Эта потеря связана с деградацией важнейшего контрактильного белка – миозина, что, вкупе с часто возникающей в процессе лечения анемией и дефицитом различных микронутриентов, значительно снижает силу сокращения мышц и мышечный тонус [1, 31], что служит дополнительной

причиной снижения расхода энергии организмом и увеличения риска накопления жировой массы. Важно заметить, что данное состояние инструментально выявляется при анализе именно компонентного состава тела.

До настоящего времени ИМТ используется как определяющий показатель состояния питания, что было настоятельно рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [32]. Однако в настоящее время неоспорим тот факт, что снижение нутритивного статуса может маскироваться под нормальным весом за счет отеков, роста солидной опухоли (особенно у маленьких детей), уменьшения тощей массы тела и накопления жировой массы [32, 33]. Кроме того, нарушенный метаболизм микро- и макронутриентов из-за недостаточного поступления, увеличенной утилизации или других факторов может происходить и при нормальном или повышенном весе пациента [31]. Поэтому вес пациента и его производные, такие как ИМТ, не могут быть четкими показателями нутритивного статуса у пациента онкологического профиля. В связи с этим возрастает ценность дополнительных методов, позволяющих оценить тканевый состав тела: биоимпедансный анализ, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), метод изотопного разведения, MPT, рентгеновская денситометрия.

Orgel с соавторами использовали DEXA для того, чтобы показать выраженный дисбаланс в тканевом составе тела у 50 детей с ОЛЛ, получающих лечение: исследователи отметили дефицит тощей массы тела на фоне избытка жировой [30]. Безусловно, ключевым фактором таких тканевых изменений также является лечение: так, нельзя забывать о негативном влиянии глюкокортикоидов на соматический пул белка, а не только на увеличение жирового пула. Кроме того, токсическое лечение (вне зависимости от гормонов) драматически влияет на состояние гастроинтестинального тракта, снижая всасывание отдельных нутриентов или угнетая аппетит. Если к этому добавить нарушение пищевого поведения, возникает мультифакторный комплекс, влияние которого также мультивариантно, но замыкается в нутритивно-метаболических изменениях. По мнению некоторых авторов, процессы, приводящие к саркопеническому ожирению, закладываются с самого начала терапии и прогрессируют в течение всего лечения [30].

Нарушения нутритивного статуса у пациентов с ОЛЛ в состоянии ремиссии

Показатель излечения от ОЛЛ у детей сейчас превышает 80%, в результате чего растет когорта лиц, подвергающихся риску долгосрочных неблагоприятных последствий для здоровья, связанных с получаемой ранее противоопухолевой терапией [15]. Наряду с нарушениями нутритивного статуса, проявляющимися во время лечения пациентов с ОЛЛ, наблюдаются и отдаленные последствия лечения, примером которых являются нарушения метаболизма и склонность к избыточному развитию жировой ткани и ожирению во время ремиссии [34]. По сравнению с населением в целом, дети с достигнутой ремиссией ОЛЛ имеют повышенный риск развития ожирения [35], причем у этой когорты детей ожирение является распространенной проблемой, имеющей не только алиментарную, но и метаболическую этиологию [36].

Результаты последнего крупного метаанализа, опубликованные в официальном журнале Американской Академии Педиатрии в феврале 2014 г. Zhang, Kelly, Saltzman и др., показали, что Z-скор ИМТ в среднем по популяции детей с ОЛЛ в ремиссии достоверно выше, чем у детей в референсной популяции (условно здоровые индивиды) [37]. Авторы исследования пришли к выводу, что у детей с ОЛЛ в ремиссии превалирует ожирение и это состояние является прямым последствием применяемого лечения, а именно – терапии глюкокортикоидами.

Link и др. сообщили о значимом увеличении ИМТ ($p = 0,005$), более высоком уровне триглицеридов ($p = 0,03$) и глюкозы ($p = 0,01$) в сыворотке крови в когорте взрослых пациентов (средний возраст 25 лет) по сравнению с группой контроля, а также об увеличении доли жировой массы тела ($p < 0,001$) на фоне снижения содержания мышечной массы ($p < 0,001$). В данном исследовании у 91% исследуемых основной группы был диагностирован дефицит гормона роста [38].

Ness и др. исследовали компонентный состав тела методом рентгеновской абсорциометрии у 75 взрослых, перенесших в детстве ОЛЛ. У обследуемых мужчин было на 4,5% больше жировой ткани, чем в популяции, а у женщин на 2,3% [39].

Аналогичные результаты, указывающие на тканевый дисбаланс у пациентов в ремиссии ОЛЛ, были получены нашим центром. У 220 детей и подростков в возрасте от 5 до 18 лет с ОЛЛ в состоянии ремиссии (срок ремиссии 1–13 лет) было проведено однократное биоимпедансное исследование состава тела. В сравнении с одинаковой по численности группой здоровых детей соответствующего пола и возраста, в группе детей с ОЛЛ выявлено значимое снижение содержания в организме метаболически активных тканей: активной клеточной массы (на 13 и 19% у девочек и мальчиков соответственно), скелетно-мышечной массы (на 16 и 27%), а также фазового угла (на 16 и 17%). Абсолютная и относительная жировая масса была увеличена, что свидетельствует о повышенном риске развития ожирения и метаболического синдрома у обследованных детей [40].

Таким образом, проблема с нутритивным статусом у данной когорты детей заключается не столько в избытке жировой массы тела, сколько в тканевом дисбалансе, определяющем скрытую нутритивную недостаточность (саркопеническое ожирение). Соответственно, проблема является более сложной, чем кажется на первый взгляд, при этом выглядит она как «обычное» ожирение ребенка на фоне последствий терапии глюкокортикоидами и/или повышенного аппетита. Иллюзия «обычного» ожирения часто дезориентирует клиницистов, но, между тем, «обычное» и саркопеническое ожирение различаются патофизиологически и клинически. Соответственно этому, разнятся и подходы к лечению, поскольку стандартная ограничивающая диета для большинства излеченных от ОЛЛ детей не подходит.

В отличие от прибавки жировой массы тела на этапе активной терапии, у детей после окончания лечения могут выявляться отдаленные последствия этого ожирения и связанных с ним метаболических проблем. Самой существенной и серьезной проблемой является метаболический синдро-

м, который возникает в результате формирующейся резистентности тканей к инсулину при сохраняющейся тенденции к накоплению жировой массы тела [41]. При этом в значительной мере нарушается липидный и углеводный обмен при довольно распространенном дефиците белка. Эти факторы крайне негативно сказываются на дальнейшую реабилитацию и жизнь человека, и данная проблема среди людей, излеченных от ОЛЛ, нередка. Склонность к гипертонии, дислипидемии и резистентность к инсулину выявляются многими исследователями у детей еще на этапе активной терапии [21, 42, 43]. Chow и др. продемонстрировали развитие резистентности к инсулину (НОМА-IR > 3,29) у когорты пациентов, проводя измерения уровней глюкозы и инсулина до начала поддерживающей терапии и во время нее [44].

Gurney и др. сообщили о метаболическом синдроме среди 16,6% из 75 взрослых (средний возраст 30,2 лет), перенесших ОЛЛ в детском возрасте. У женщин чаще, чем у мужчин диагностировали метаболический синдром, а 9 из 11 участников с метаболическим синдромом получали краниальное облучение [45]. В исследовании Nottage и др. метаболический синдром был выявлен у 33,6% взрослых, из 784 перенесших ОЛЛ в детстве (средний возраст 26 лет) [46].

Разные группы исследователей связывают развитие метаболического синдрома с различными факторами, действующими в комплексе: применяемыми препаратами для специфической терапии [47], краниальным облучением и, как следствие, эндокринными нарушениями [48], изменением образа жизни и пищевого поведения [49, 50]. Установление точных патогенетических путей развития метаболического синдрома у детей, излеченных от ОЛЛ – важная задача на ближайшие годы, определяющая возможность модификации факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у данной когорты пациентов.

Описанные нутритивно-метаболические нарушения, вкуче с другими хроническими осложнениями проведенного лечения, закономерно негативно сказываются на качестве жизни детей с ОЛЛ, лечение которых уже завершено, даже в условиях длительной ремиссии основного заболевания. Так, недавнее крупное ($n = 594$) зарубежное продольное мультицентровое исследование качества жизни, опубликованное в 2015 г., проведенное Zheng с соавт. с помощью стандартных опросных шкал PedsQL 4.0 (Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales Version 4.0), показало снижение физических и эмоциональных показателей у детей с ОЛЛ сразу после начала лечения (2 месяца), которое достоверно нарастало (относительно нормы по популяции) к окончанию лечения и сохранялось в дальнейшем [51]. Отмечено отсутствие в зарубежных клиниках раннего скрининга и дальнейшего мониторинга показателей качества жизни таких детей и, соответственно, частая недооценка важности и необходимости психосоциальной работы не только с самим пациентом, но и с его семьей. Эти обстоятельства, а также отсутствие соответствующей своевременной коррекции, негативно влияют на эмоциональный статус, усугубляют общее состояние ребенка и затрудняют восстановление правильного питания после лечения [46, 51].

О серьезном влиянии социальных проблем на реабилитацию детей с онкологическими заболеваниями и необходимо-

сти разработки адекватной модели медико-социальной помощи для них и их семей напрямую указывается в отечественных исследованиях. Так, опубликованное в 2017 г. крупное ($n = 1298$) исследование под руководством Цейтлина Г.Я., проведенное методом анкетирования родителей детей с онкологическими заболеваниями в ремиссии, показало, что семья больного ребенка оказывается в критической жизненной ситуации с формированием комплекса психологических и социальных проблем, которые не проходят сами собой, но увеличиваются, значительно снижая качество и эффективность реабилитации [52]. Безусловно, наличие таких проблем не может не сказаться на питании ребенка, находящегося в ремиссии, в домашних условиях. Состав повседневного рациона ребенка зависит не только от его вкусовых предпочтений, аппетита, возможных гастроинтестинальных нарушений, но и от особенностей питания семьи в целом, психологических и социальных сложностей, что нельзя не учитывать при коррекции имеющихся нарушений. Конечно, на аппетит ребенка и становление адекватного питания на дому влияет степень понимания сути и необходимости этой коррекции – как самим ребенком, так и его родителями. Некоторые авторы отмечают хронические стойкие проблемы с аппетитом у детей в ремиссии основного заболевания по причине имеющихся нерешенных психологических проблем, плохой информированности и мотивации родителей и пациента [41, 46].

Заключение

Проблема нутритивной (белково-энергетической) недостаточности – это одна из ключевых проблем в детской онкологии/гематологии, поскольку она усугубляет состояние пациента, осложняет его лечение и негативно влияет на дальнейшие последствия противоопухолевого лечения. Вместе с тем, у детей с ОЛЛ широко распространена проблема ожирения, из-за особенностей лечения, со всеми вытекающими последствиями: метаболическими нарушениями, возникновением резистентности к инсулину, вторичной гипертензией, вторичными органопатиями. Ожирение у детей с ОЛЛ – не диаметрально противоположная нутритивной недостаточности проблема, поскольку может сопровождаться одновременным нутритивным дефицитом (саркопеническое ожирение). Поэтому нельзя рассматривать ожирение у детей с ОЛЛ как «классическое»: алиментарного или эндокринного генеза. В условиях развития нарушений аппетита, гастроинтестинальных проблем, общего болевого синдрома, значительных нарушений вкусоощущения, психологических проблем на фоне лечения ОЛЛ и после него неизбежно возникает риск развития нутритивной (особенно белковой и микронутриентной) недостаточности и ее последствий. Соответственно, необходимо использовать соответствующие методы оценки скрытой недостаточности (или хотя бы своевременно оценивать риски) и оперативно воздействовать на нее.

Проблема ожирения и нутритивной недостаточности на этапе ремиссии, когда ребенок, казалось бы, закончил основное лечение и находится дома, склонна к прогрессированию, причиной чего могут быть как нерешенные осложнения лечения, так и образ питания и образ жизни пациента.

Немалую роль вносит и отсутствие у родителей знаний о принципах правильного питания. Эти факторы не должны оставаться без внимания при формировании рекомендаций по нутритивной коррекции.

Важно помнить, что реабилитация ребенка начинается с момента установления диагноза, и реабилитация должна быть обязательно комплексной, где ключевую роль играет адекватное нутритивное сопровождение в ракурсе достаточного нутриентного обеспечения организма. Также не следует забывать, что любую проблему, в том числе нутритивные нарушения и связанные с ними вторичные и третичные проблемы, легче предупредить либо купировать на ранних сроках, чем бороться с ней, когда основное лечение закончено. На поздних этапах реабилитации все имеющиеся у ребенка осложнения становятся единой комплексной проблемой, решать которую чрезвычайно сложно, причем сложность ее решения прямо пропорциональна времени ее существования.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Information about funding

No financial support for this work has been received.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare the absence of conflict of interests.

Литература/References

1. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jun;83(6):1345-50. DOI: 10.1093/ajcn/83.6.1345
2. MacDonald N, Easson NM, Mazurak VC, Dunn GP, Baracos VE. Understanding and managing cancer cachexia. *J Am Coll Surg.* 2003 Jul;197(1):143-61.
3. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr.* 2006 Apr;25(2):245-59. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.020
4. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev.* 2009 Apr;89(2):381-410. DOI: 10.1152/physrev.00016.2008.
5. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney L, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Jul;37(4):460-81. DOI: 10.1177/0148607113479972
6. Pawellek I, Dokoupil K, Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. *Clin Nutr.* 2008 Feb;27(1):72-6. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.11.001
7. August DA1, Huhmann MB; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009 Sep-Oct;33(5):472-500. DOI: 10.1177/0148607109341804.
8. Hulst JM, Zwart H, Hop WC, Joosten KF. Dutch national survey to test the STRONG kids nutritional risk screening tool in hospitalized children. *Clin Nutr.* 2010 Feb;29(1):106-11. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.07.006
9. Reilly JJ, Ventham JC, Newell J, Aitchison T, Wallace WH, Gibson BE. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Nov;24(11):1537-41.

10. Brinksma A, Huizinga G, Sulkers E, Kamps W, Roodbol P, Tissing W. Malnutrition in childhood cancer patients: A review on its prevalence and possible causes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Aug;83(2):249-75. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.12.003
11. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6):1345-50. DOI: 10.1093/ajcn/83.6.1345
12. Van Eys J. Nutrition and cancer: physiological interrelationships. *Annu Rev Nutr* 1985;5:435-461.
13. Румянцев АГ, Масчан АА, Жуковская ЕВ. (ред.). Клинические рекомендации. Детская гематология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. / Romyantsev AG, Maschan AA, Zhukovskaya EV. (red.). Klinicheskie rekomendatsii. Detskaya gematologiya [Clinical guidelines. Pediatric hematology]. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ.; 2015. (In Russian).
14. Margolin JF, Steuber GP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Principles and practice of pediatric oncology. Eds. Pizzo P.A., Poplack D.G. 4th ed. Philadelphia, Pa.: Williams & Wilkins, 2002:489–544.
15. Литвинов ДВ, Карелин АФ, Романова КИ, Румянцова ЮВ, Карачунский АИ. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы. *Доктор.Ру. Педиатрия Онкогематология*. 2015;10(111):30-7. / Litvinov DV, Karelin AF, Romanova KI, Romyantseva YuV, Karatchunsky AI. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment: Current Options and Unsolved Problems. *Doctor.Ru*. 2015;10(111):30-7. (In Russian).
16. Pinkel D. History and development of total therapy for acute lymphocytic leukemia. In: Murphy S.B., Gilbert J.R., eds. *Leukemia research: advances in cell biology and treatment*. New York: Elsevier Science Publishing, 1983; 189–201.
17. Mricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM Study Group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010 Feb;24(2):265-84. DOI: 10.1038/leu.2009.257.
18. Карачунский А.И., Румянцев А.Г., Штакельберг А. Самочатова ЕВ, Байдун ЛВ, Хартманн Р. Сравнение протоколов ALL-BFM-90 и ALL-MB-91 для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей (предварительные результаты). *Педиатрия*. 1995;2:10-4. / Karachunskii A.I., Romyantsev A.G., Shtakel'berg A. Samochatova EV, Baidun LV, Khartmann R. Sravnenie protokolov ALL-BFM-90 i ALL-MB-91 dlya lecheniya ostrogo limfoblastnogo leikoza u detei (predvaritel'nye rezul'taty). *Pediatriya*. 1995;2:10-4 (In Russian).
19. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей. *Онкогематология*. 2006;1-2:50-63. / Maschan MA, Myakova NV. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Oncohematology*. 2006;1-2:50-63. (In Russian).
20. Zhang FF, Rodday AM, Kelly MJ, Must A, Macpherson C, Roberts SB, et al. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Jul;61(7):1263-9. DOI: 10.1002/pbc.24960.
21. Esbenshade AJ, Simmons JH, Koyama T, Koehler E, Whitlock JA, Friedman DL, et al. Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Mar;56(3):372-8. DOI: 10.1002/pbc.22782.
22. Withycombe JS, Smith LM, Meza JL, Merkle C, Faulkner MS, Ritter L, et al. Weight change during childhood acute lymphoblastic leukemia induction therapy predicts obesity: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Mar;62(3):434-9. DOI: 10.1002/pbc.25316.
23. Zhang FF, Parsons SK. Obesity in Childhood Cancer Survivors: Call for Early Weight Management. *Adv Nutr*. 2015 Sep 15;6(5):611-9. DOI: 10.3945/an.115.008946.
24. Butturini A, Dorey F, Lange B, Henry DW, Gaynon PS, Fu C, et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2063-9. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.7792
25. Gelelete C, Pereira S, Azevedo AM, Thiago LS, Mundim M, Land M, G et al. Overweight as a prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Sep;19(9):1908-11. DOI: 10.1038/oby.2011.195
26. Groot-Loonen JJ, Otten BJ, van't Hof MA, Lippens RJ, Stoelinga GB. Influence of treatment modalities on body weight in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1996;27:92-7.
27. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Muller J, Molgaard C. Degree of fatness after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4591-6.
28. Warris LT, van den Akker ELT, Bierings MB, van den Bos C, Aarsen FK, Zwaan MC, et al. Eating behavior during dexamethasone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Dec;64(12). DOI: 10.1002/pbc.26679
29. Esbenshade AJ, Simmons JH, Koyama T, Lindell RB, Friedman DL. Obesity and insulin resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia worsens during maintenance therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Aug;60(8):1287-91. DOI: 10.1002/pbc.24489.
30. Orgel E, Mueske NM, Sposto R, Gilsanz V, Freyer DR, Mittelman SD, et al. Limitation of body mass index to assess body composition due to sarcopenic obesity during leukemia therapy. *Leuk Lymphoma*. 2018 Jan;59(1):138-145. DOI: 10.3109/10428194.2015.1136741.
31. Reilly JJ, Weir J, McColl JH, Gibson BE. Prevalence of proteinenergy malnutrition at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999 Aug;29(2):194-7.
32. Butte NE, Garza C, de Onis M. Evaluation of the feasibility of international growth standards for school-aged children and adolescents. *Food Nutr Bull*. 2006 Dec;27(4 Suppl Growth Standard):S169-74. DOI: 10.1177/15648265060274S01
33. Полевиченко ЕВ. Нутритивные аспекты лечения злокачественных новообразований у детей. *Русский медицинский журнал. Онкология*. 2009;17(22):1512-6. / Polevichenko EV. Nutritivnye aspekty lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy u detei. *RMJ (Russian Medical Journal)*. 2009;17(22):1512-6. (In Russian).
34. Barr RD, Furlong W, Dawson S, Whitton AC, Strautmanis I, Pai M, Feeny D, Torrance GW. An assessment of global health status in survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1993 Aug; 15(3):284-90.
35. Nuver J, Smit AJ, Postma A, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in long-term cancer survivors, an important target for secondary preventive measures. *Cancer Treat Rev*. 2002 Aug;28(4):195-214.
36. Zareifar S, Shorafa S, Haghpanah S, Karamzadeh Z, Adelian R. Association of Serum Leptin Level with Obesity in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2015;5(3):116-24.
37. Zhang FF, Kelly MJ, Saltzman E, Must A, Roberts SB, Parsons SK. Obesity in Pediatric ALL Survivors: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2014 Mar;133(3):e704-15. DOI: 10.1542/peds.2013-3332.
38. Link K, Moëll C, Garwicz S, Cavallin-Ståhl E, Björk J, Thilén U, Åhrén B, Erfurth EM. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Oct;89(10):5003-12. DOI: 10.1210/jc.2004-0126
39. Ness KK, Baker KS, Dengel DR, Youngren N, Sibley S, Mertens AC, Gurney JG. Body composition, muscle strength deficits and mobility limitations in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Dec;49(7):975-81. DOI: 10.1002/pbc.21091
40. Коновалова МВ, Вашура АЮ, Година ЕЗ, Николаев ДВ, Руднев СГ, Третьяк АВ, Хомякова ИА, Цейтлин ГЯ. Особенности компонентного состава тела у детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом в состоянии ремиссии. *Педиатрия*. 2011;90(4):31-36. / Konovalova MV, Vashura AYU, Godina EZ, Nikolaev DV, Rudnev SG, Tret'yak AV, Khomyakova IA, Tseitlin GYa. Osobennosti

- komponentnogo sostava tela u detei i podrostkov s ostrym limfoblastnym leukozom v sostoyanii remissii. *Pediatrics. Journal named after G.N.Speransky.* 2011;90(4):31-36.
41. Gibson TM, Ehrhardt MJ, Ness KK. Obesity and metabolic syndrome among adult survivors of childhood leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17:17.
42. Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, Kamdar KY, Chen Y, Yasui Y, Oeffinger KC, Sklar CA, Robison LL, Mertens AC. Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer—a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Jan;19(1):170-81. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0555.
43. Oeffinger KC. Are survivors of acute lymphoblastic leukemia (all) at increased risk of cardiovascular disease? *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Feb;50(2 Suppl):462-7; discussion 468. DOI: 10.1002/pbc.21410
44. Chow EJ, Pihoker C, Friedman DL, Lee SJ, McCune JS, Wharton C, Roth CL, Baker KS. Glucocorticoids and insulin resistance in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Apr;60(4):621-6. DOI: 10.1002/pbc.24364. Epub 2012 Oct 5.
45. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, Youngren NM, Glasser SP, Baker KS. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006 Sep 15;107(6):1303-12. DOI: 10.1002/cncr.22120
46. Nottage KA, Ness KK, Li C, Srivastava D, Robison LL, Hudson MM. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia—from the St. Jude Lifetime Cohort. *Br J Haematol.* 2014 May;165(3):364-74. DOI: 10.1111/bjh.12754.
47. Warris LT, van den Akker EL, Bierings MB, van den Bos C, Zwaan CM, Sassen SD, Tissing WJ, Veening MA, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Acute Activation of Metabolic Syndrome Components in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated with Dexamethasone. *PLoS One.* 2016 Jun 30;11(6):e0158225. doi: 10.1371/journal.pone.0158225
48. Bulow B, Link K, Ahren B, Nilsson A-S, Erfurth EM. Survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia, with radiation-induced GH deficiency, exhibit hyperleptinaemia and impaired insulin sensitivity, unaffected by 12 months of GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Dec;61(6):683-91. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02149.x
49. Warris LT, van den Akker EL, Bierings MB, van den Bos C, Aarsen FK, Zwaan MC, Tissing WJE, Veening MA, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Eating behavior during dexamethasone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Dec;64(12). DOI: 10.1002/pbc.26679.
50. Westerink NL, Nuver J, Lefrandt JD, Vrieling AH, Gietema JA, Walenkamp AM. Cancer treatment induced metabolic syndrome: Improving outcome with lifestyle. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Dec;108:128-136. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.10.011.
51. Zheng DJ, Lu X, Schore RJ, Balsamo L, Devidas M, Winick NJ, Raetz EA, Loh ML, Carroll WL, Sung L, Hunger SP, Angiolillo AL, Kadan-Lottick NS. Longitudinal analysis of quality of life outcomes in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group AALL0932 trial. *Cancer.* 2018 Feb 1;124(3):571-579. DOI: 10.1002/cncr.31085.
52. Цейтлин ГЯ, Гусева МА, Антонов АИ, Румянцев АГ. Медико-социальные проблемы семей, имеющих ребенка с онкологическим заболеванием, и пути их решения в практике детской онкологии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2017;96(2):173-18. / Tseytlin GYa, Guseva MA, Antonov AI, Rumyantsev AG. Medical and social problems of families with a child with oncological disease and their solutions in pediatric oncology practice. *Pediatrics. Journal named after G.N.Speransky.* 2017;96(2):173-18 (In Russian).

Информация о соавторах:

Алымова Юлия Александровна, врач-педиатр отдела нутритивной поддержки Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения РФ
Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570 доб. 2193
E-mail: yu.al.meln@gmail.com

Шамсутдинова Мариам Султановна, врач-диетолог отдела нутритивной поддержки Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения РФ
Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570 доб. 2193
E-mail: maryam.nutriciolog@gmail.com

Ковтун Татьяна Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения РФ
Адрес: 142321, Московская обл., Чеховский район, СП Стремилковское, деревня Гришенки, лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле»
Телефон: (495) 287-6581
E-mail: Tatiana-doc@yandex.ru

Information about co-authors:

Yulia A. Alymova, MD, paediatrician at the department of nutritional support, Dmitri Rogachev National Medical Research Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology
Address: 1 Samory Mashela str., Moscow, 117198, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570 ex. 2193
E-mail: yu.al.meln@gmail.com

Mariam S. Shamsutdinova, MD, dietitian at the department of nutritional support, Dmitri Rogachev National Medical Research Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology
Address: 1 Samory Mashela str., Moscow, 117198, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570 ex. 2193
E-mail: maryam.nutriciolog@gmail.com

Tatyana A. Kovtun, MD, PhD, senior research fellow at the department of scientific foundations of nutrition and nutritional and metabolic therapy, Affiliated Research Centre of Therapy and Rehabilitation «Russkoe pole», Dmitri Rogachev National Medical Research Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology
Address: 142321, Moscow region, Chekhovski district, SP Stremilovskoe, Grishenki, Centre «Russkoe pole»
Phone: (495) 287-6581
E-mail: Tatiana-doc@yandex.ru