

Переносимость и приверженность сипинга в детской онкогематологии

М.А. Кучер¹, Н.Г. Салтыкова¹, Т.А. Быкова¹, И.В. Казанцев¹, А.А. Осипова¹, О.В. Паина¹, О.А. Слесарчук¹, И.А. Васильева^{2,3}, А.А. Щербakov¹, Л.С. Зубаровская¹, А.Д. Кулагин¹

¹Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²Клиника «Энергия здоровья»; Россия, 194156, Санкт-Петербург, пр. Энгельса, 33;

³Телеканал «Санкт-Петербург»; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Чапыгина, 6

Контактные данные: Максим Анатольевич Кучер doctorkucher@yandex.ru

Введение. У пациентов, получающих лечение методом цитостатической терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) часто развиваются осложнения, оказывающие негативное влияние на аппетит и функциональную способность пищеварительной системы, что может приводить к формированию недостаточности питания — неблагоприятному фактору прогноза общей выживаемости в онкогематологии. Сипинг является одним из видов нутриционной поддержки (НП), который в настоящее время совершенствуется за счет улучшения органолептических свойств и оптимизации химического состава смесей, но является недооцененной опцией при алиментации пациента.

Цель исследования — оценить переносимость и приверженность сипинга у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями на этапе противоопухолевого лечения.

Материалы и методы. С 2015 по 2022 г. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в ретроспективный анализ включены 988 случаев применения сипинга у пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 лет, среди диагнозов которых преобладали острые лейкозы — 49,5 % ($n = 489$), наследственная патология — 17,4 % ($n = 172$) и солидные опухоли — 16,9 % ($n = 167$). Медиана возраста составила 7 (3–13) лет. Пациенты мужского пола — 61 % случаев ($n = 603$), женского — 39 % ($n = 385$). В 74,2 % наблюдений ($n = 733$) в качестве метода лечения применяли ТГСК от аллогенного донора, в 22,4 % ($n = 221$) — химиотерапию и аутологичную ТГСК, в 3,4 % ($n = 34$) — хирургическое лечение, из них у 11 пациентов в целях удаления первичной опухоли, у 23 — для купирования осложнений основного лечения. На момент инициации сипинга в 50,7 % случаев ($n = 501$) отмечалась гипорексия, в 26,8 % ($n = 265$) — синдром мальдигестии, в 27,2 % ($n = 269$) — синдром мальабсорбции. В 54,6 % наблюдений ($n = 203$) выявлена хроническая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ), в том числе с вовлечением слизистых и желудочно-кишечного тракта. В 1,8 % случаев ($n = 18$) сипинг применялся в комбинации с грудным вскармливанием, в 2,8 % ($n = 28$) — с зондовым и в 15,1 % ($n = 149$) — с парентеральным питанием. Состав смесей включал полимерные ($n = 766$), олигомерные ($n = 97$), адаптированные молочные смеси ($n = 89$) и специальные метаболитически направленные ($n = 36$). Период употребления сипинга по отношению к моменту начала ТГСК составил: превентивно ($n = 130$), в ранние сроки — до Д+30 ($n = 212$), Д+31–100 ($n = 182$), с Д+101 ($n = 400$).

Результаты. Удовлетворительная переносимость сипинга в общей когорте пациентов составила 96,1 % ($n = 948$). Случаи сниженной переносимости отмечены у 3,9 % больных ($n = 38$). Факторами, характерными для детей со сниженной переносимостью сипинга по сравнению с приемлемой толерантностью, являлись: возраст — медиана 13,5 года (4,0; 15,8, Q_1 – Q_3) и 7 лет (3,0; 12,0, Q_1 – Q_3), $p = 0,002$; наличие хронической РТПХ — 91,3 % ($n = 21$) и 52 % ($n = 181$), $p = 0,001$; неприятный вкус смеси — 42,1 % ($n = 16$) и 12,1 % ($n = 115$), $p < 0,001$ соответственно. Эффективность сипинга оценивали до и после терапии на основании динамики медианы индекса массы тела (ИМТ) в 3 возрастных группах: 14,5 (13,1; 16,0, Q_1 – Q_3) и 14,5 (13,4; 16,0, Q_1 – Q_3) у пациентов 2–8 лет, $p = 0,12$; 15,2 (13,7; 17,3, Q_1 – Q_3) и 14,7 (13,6; 16,4, Q_1 – Q_3) у пациентов 9–12 лет, $p = 0,009$; 17,1 (14,6; 19,9, Q_1 – Q_3) и 16,3 (14,3; 18,4, Q_1 – Q_3) у пациентов 13–18 лет, $p = 0,0000$. Данные результаты указывают на то, что дополнительное пероральное питание изолированно или в составе НП позволяло удерживать ИМТ в пределах средних значений возрастной нормы только у пациентов младшего возраста. В группе пациентов с ТГСК от аллогенного донора ($n = 731$) по сравнению с общей когортой больных, включенных в наблюдение, сниженная толерантность сипинга определялась несколько чаще — в 4,5 % случаев ($n = 33$). Среди факторов, оказывающих влияние на риск развития сниженной переносимости смесей, выявлена хроническая РТПХ (91,3 %, $n = 21$, $p = 0,001$), в то время как гипорексия (36,4 %, $n = 12$, $p = 0,28$), синдром мальдигестии (30,3 %, $n = 10$, $p = 0,73$) и синдром мальабсорбции (42,4 %, $n = 14$, $p = 0,1$) не оказывали негативного влияния. В 86,7 % случаев пациенты характеризовали вкус смеси словом «нравится», а у маленьких детей критерием приверженности было отсутствие отказа от бутылочки со смесью. Среди испытуемых, употреблявших сипинг более одной недели с приятным для них вкусом ($n = 810$), у 8,8 % ($n = 79$) развилось приедание. В группе больных со сниженной комплаентностью ($n = 131$) — которым исходно не нравились органолептические свойства смесей — было отмечено увеличение частоты сниженной переносимости с 2,6 до 12,2 % ($n = 16$), $p < 0,001$. Также чаще требовалось применение комбинированной нутриционной терапии: энтеральное питание 1,6 % ($n = 14$) и 10,7 % ($n = 14$), парентеральное питание — 13,2 % ($n = 113$) и 27,5 % ($n = 36$) соответственно, $p < 0,001$.

Заключение. Сипинг является значимым компонентом НП при лечении онкогематологических и наследственных заболеваний у детей, включая использование метода ТГСК, который обладает высоким профилем клинической безопасности и приверженности, в том числе на фоне дисфункции пищеварительной системы.

Ключевые слова: сипинг, онкопедиатрия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Кучер М.А., Салтыкова Н.Г., Быкова Т.А., Казанцев И.В., Осипова А.А., Паина О.В., Слесарчук О.А., Васильева И.А., Щербаков А.А., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д. Переносимость и приверженность сиппинга в детской онкогематологии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):40–53.

Информация об авторах

М.А. Кучер: д.м.н., руководитель отдела клинического питания НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: doctorkucher@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6114-3214>

Н.Г. Салтыкова: старшая медицинская сестра отделения лечебного питания НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: nata.saltykova2014@yandex.ru

Т.А. Быкова: к.м.н., заместитель директора НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой по педиатрии, e-mail: dr.bykova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>

И.В. Казанцев: к.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: ilya_kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

А.А. Осипова: к.м.н., заведующая отделением дневной стационар для детей НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: dr.osipova_aa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>

О.В. Паина: к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: paina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

О.А. Слесарчук: к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей с орфанными заболеваниями НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: slesarchuk_oa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6007-3899>

И.А. Васильева: к.м.н., врач-пульмонолог-аллерголог клиники «Энергия здоровья», приглашенный эксперт рубрики «Полезная консультация» телеканала «Санкт-Петербург», e-mail: innavas.md@gmail.com

А.А. Щербаков: младший научный сотрудник, врач-анестезиолог-реаниматолог ОРИТ № 3 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: xihmr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4522-4465>

Л.С. Зубаровская: д.м.н., профессор, заместитель директора по трансплантации НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

А.Д. Кулагин: д.м.н., профессор, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: kulagingem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Вклад авторов

М.А. Кучер: разработка дизайна исследования, анализ научного материала, написание текста рукописи

М.А. Кучер, Н.Г. Салтыкова, Т.А. Быкова, И.В. Казанцев, А.А. Осипова, О.В. Паина, О.А. Слесарчук: реализация нутриционной терапии и дополнительного перорального питания

Н.Г. Салтыкова: ведение документации и оформление базы данных

А.А. Щербаков: статистический анализ

И.А. Васильева, Л.С. Зубаровская, А.Д. Кулагин: общее руководство, литературное и научное редактирование статьи

Oral nutritional supplements tolerance and compliance in pediatric oncology

M.A. Kucher¹, N.G. Saltykova¹, T.A. Bykova¹, I.V. Kazantsev¹, A.A. Osipova¹, O.V. Paina¹, O.A. Slesarchuk¹, I.A. Vasileva^{2,3}, A.A. Scherbakov¹, L.S. Zubarovskaya¹, A.D. Kulagin¹

¹Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia; ²“Energy health clinic”; 33 Prosp. Engelsa, Saint Petersburg, 194156, Russia; ³Television channel “Saint Petersburg”; 6 Chapygina St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Introduction. Patients treated with chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) often suffer from complications that have a negative impact on appetite and the functional ability of the digestive system, which can lead to the malnutrition – a factor of poor overall survival prognosis in hematology. Oral nutritional supplementation is one of the nutrition support (NS) types, which is currently developing by improving the taste properties and optimizing formula chemical composition, but is an underestimated NS option in clinical practice.

The aim of the study – to evaluate oral nutritional supplements (ONS) tolerability and compliance in pediatric oncology patients during anticancer treatment.

Materials and methods. From 2015 to 2022, in the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia 988 cases of oral nutritional supplementation in patients from birth to 18 years old, with acute leukemia – 49.5 % (n = 489), hereditary diseases – 17.4 % (n = 172) and solid tumors – 16.9 % (n = 167) were included to a retrospective analysis. The median age was 7 (3–13) years. Male patients were in 61 % of cases (n = 603), female patients – 39 % (n = 385). In 74.2 % of cases (n = 733) allogeneic HSCT was used as a treatment option, in 22.4 % (n = 221) chemotherapy and autologous HSCT, in 3.4 % (n = 34) surgery, 11 of them as a primary tumor removal, 23 as a part of the main treatment's complications cure. At the time of sipping initiation in 50.7 % of cases (n = 501), there was hyporexia, in 26.8 % of cases (n = 265) maldigestion, in 27.2 % (n = 269) malabsorption. In 54.6 % of cases (n = 203), a chronic graft-versus-host disease (GVHD) was observed, including the mucous membranes and gastrointestinal tract involvement. In 1.8 % of cases (n = 18), ONS was used in combination with breastfeeding, in 2.8 % (n = 28) with enteral nutrition and in 15.1 % (n = 149) with parenteral nutrition. The formula composition included standard (n = 766), semi-elemental (n = 97), balanced infant formula (n = 89) and specialized (n = 36) samples. The sipping usage in the relation of HSCT onset was preventive (n = 130), in the early period – up to D+30 (n = 212), D+31–100 (n = 182), D > +101 (n = 400).

Results. Good ONS tolerability in the general cohort of patients was in 96.1 % (n = 948). Cases of poor tolerance were noted in 3.9 % of patients (n = 38). The factors that matched children with reduced sipping tolerance compared with acceptable one were: age – median 13.5 (4.0; 15.8, Q_1 – Q_3) and 7 (3.0; 12.0, Q_1 – Q_3) years, $p = 0.002$; presence of chronic GVHD – 91.3 % (n = 21) and 52 % (n = 181), $p = 0.001$; unpleasant formula taste – 42.1 % (n = 16) and 12.1 % (n = 115), $p < 0.001$, respectively. The effectiveness of sipping was evaluated before and after therapy based on the dynamics of body mass index (BMI) in three age groups: 14.5 (13.1; 16, Q_1 – Q_3) and 14.5 (13.4; 16.0, Q_1 – Q_3) in patients 2–8 years old, $p = 0.12$; 15.2 (13.7; 17.3, Q_1 – Q_3) and 14.7 (13.6 and 16.4, Q_1 – Q_3) in patients 9–12 years old, $p = 0.009$; 17.1 (14.6 and 19.9, Q_1 – Q_3) and 16.3 (14.3 and 18.4, Q_1 – Q_3) in patients aged 13–18 years, $p = 0.0000$. These results

indicate that oral nutritional supplementation alone or as part of NS allow maintaining BMI within the average age standards, but only in younger patients in comparison with adolescents. In the group of patients with allogeneic HSCT ($n = 731$) in comparison with the general cohort of patients included in the follow-up, reduced ONS tolerance was determined somewhat more often – in 4.5 % of cases ($n = 33$). Chronic GVHD (91.3 %, $n = 21$, $p = 0.001$) was identified among the factors influencing the risk of developing reduced formula tolerance, while hyporexia (36.4 %, $n = 12$, $p = 0.28$), maldigestion (30.3 %, $n = 10$, $p = 0.73$) and malabsorption (42.4 %, $n = 14$, $p = 0.1$) did not have a negative effect. In 86.7 % of cases, patients characterized the sipping taste like: “I enjoy it”; and in infants, the criterion of adequate compliance was the absence of baby bottle rejection. Among the subjects who used sipping for more than one week with a pleasant taste for them ($n = 810$), 8.8 % ($n = 79$) developed formula rejection. In the group of patients with reduced compliance ($n = 131$) – who initially did not like the ONS taste and texture – an increase in the frequency of poor tolerability was noted from 2.6 to 12.2 % ($n = 16$), $p < 0.001$. Combined NS was also more often required: enteral nutrition 1.6 % ($n = 14$) and 10.7 % ($n = 14$), parenteral nutrition – 13.2 % ($n = 113$) and 27.5 % ($n = 36$), respectively, $p < 0.001$.

Conclusions. Oral nutritional supplementation is an essential part of NS in pediatric oncology and hereditary diseases treatment, including the HSCT, which, on the example of patients with malfunctioned digestive system, has an appropriate tolerance and compliance.

Key words: oral nutritional supplements, pediatric oncology, hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Kucher M.A., Saltykova N.G., Bykova T.A., Kazantsev I.V., Osipova A.A., Paina O.V., Slesarchuk O.A., Vasileva I.A., Scherbakov A.A., Zubarovskaya L.S., Kulagin A.D. Oral nutritional supplements tolerance and compliance in pediatric oncology. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):40–53.

Information about the authors

M.A. Kucher: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Nutrition Department of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: doctorkucher@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6114-3214>

N.G. Saltykova: Senior Nurse of the Department of Clinical Nutrition of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: nata.saltykova2014@yandex.ru

T.A. Bykova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Pediatrics of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.bykova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>

I.V. Kazantsev: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Transplant Department of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: ilya_kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

A.A. Osipova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Outpatient Department for Children of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.osipova_aa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>

O.V. Paina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 1st Transplant Department of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: paina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

O.A. Slesarchuk: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Orphan Diseases Transplant Department of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: slesarchuk_oa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

I.A. Vasileva: Cand. of Sci. (Med.), Pulmonologist-Allergist in “Energy health clinic”, invited expert of the show “Useful consultation” in “Saint Petersburg” television channel, e-mail: innavas.md@gmail.com

A.A. Scherbakov: Junior Researcher, Intensivist of 3rd ICU of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: xihmr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4522-4465>

L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Transplantation of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

A.D. Kulagin: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulagingem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Authors' contributions

M.A. Kucher: article design development, analysis of scientific material, writing the text of the article

M.A. Kucher, N.G. Saltykova, T.A. Bykova, I.V. Kazantsev, A.A. Osipova, O.V. Paina, O.A. Slesarchuk: clinical nutrition and oral nutritional supplements implementation

N.G. Saltykova: maintaining documentation and database design

A.A. Scherbakov: statistical analysis

I.A. Vasileva, L.S. Zubarovskaya, A.D. Kulagin: overall supervision, scientific and literary editing of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

У пациентов, получающих лечение методом ТГСК и цитостатической терапии, часто развиваются осложнения, приводящие к нарушению нутритивного статуса (НС), которое в процессе лечения может достигать 100 % случаев в зависимости от метода терапии и спектра побочных эффектов [1]. Среди них гастроинтестинальная, метаболическая и эндокринная дисфункции, приводящие прямо или косвенно

к формированию или усугублению белково-энергетической недостаточности (БЭН) и оказывающие негативное влияние на НС, – один из комплексных показателей успешного прогноза лечения онкологического больного [2, 3].

Общепризнанно, что грудное вскармливание, диетотерапия и нутриционная поддержка (НП) в составе сипинга, энтерального и парентерального питания являются неотъемлемой частью лечебного процесса

в детской онкологии и позволяют улучшить результаты основного лечения [4].

Сипинг, или дополнительное пероральное питание, — это один из видов нутриционной терапии, который представляет собой самостоятельное употребление смесей для питания с помощью глотков в целях профилактики развития и коррекции БЭН. Метод сипинга в настоящее время продолжает совершенствоваться за счет улучшения органолептических свойств, оптимизации химического состава смесей и расширения ассортимента вкусов. Несмотря на то, что дополнительное пероральное питание активно используется у детей с задержкой физического развития, при детском церебральном параличе, бронхолегочной дисплазии, муковисцидозе и ожогах, в онкогематологии сипинг является недооцененной технологией. Переоценка и повышение значимости сипинга как эффективной клинической опции произошли во время лечения пациентов с инфекцией COVID-19, которая нередко была единственно возможной при алиментации больных с неинвазивной вентиляцией легких на фоне дыхательной недостаточности [5, 6].

Сипинг: показания и противопоказания

Основная концепция сипинга заключается в дополнении самостоятельного питания, а при его невозможности — в полном замещении в качестве единственного источника питания. Данный подход достигается за счет сбалансированного состава для разных возрастных групп, что позволяет применять сипинг на протяжении длительного периода времени без риска развития скрытых дефицитов или передозировки витаминами, макро- и микронутриентами.

Широкое разнообразие состава смесей для сипинга в виде различных источников белка и степени его гидролиза — от казеинов и молочной сыворотки до аминокислот, замещения «быстрых» сахаров — дисахаридов, олигосахаридов и мальтодекстринов на «длинные», например изомальтулозу, научно-обоснованное соотношение длинно- и среднецепочечных триглицеридов, последние из которых обладают улучшенной биодоступностью, полиненасыщенных ω -3 и ω -6 жирных кислот, позволяет подобрать сипинг для разных жизненных ситуаций. У здоровых людей и у детей с избирательным питанием, так называемых малоежек — в период повышенных энергетических потребностей и в качестве «перекуса» на рабочем месте, в образовательных и спортивных учреждениях, у больных — во время основного лечения, этапах пре- и реабилитации.

Благоприятные эффекты дополнительного перорального питания продемонстрированы на примере анализа 44 млн случаев госпитализаций взрослых пациентов в период с 2000 по 2010 г., у которых в 1,6 % случаев (1,2 млн человек) применялся сипинг [7]. Было выявлено снижение продолжительности госпитализации на 2,3 сут, снижение риска повторной госпитализации на 6,7 % и стоимости лечения на

21,6 %, а также лучшие прибавка массы тела и качество жизни.

Дополнительными достоинствами сипинга являются возможность использования некоторых смесей с момента рождения, стерильность жидких форм, что актуально при тяжелых иммунодефицитах и цитопении, повышение доступности на амбулаторном этапе лечения за счет включения целого ряда смесей в перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов в рамках социальной программы государственной поддержки (распоряжение Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2021 г. N 3525-р).

К недостаткам сипинга следует отнести риск развития побочных эффектов, прежде всего синдрома мальабсорбции в виде метеоризма, изменения консистенции стула вплоть до диареи, как правило, осмотической. Теоретическими предпосылками могут быть высокая осмолярность гиперкалорических смесей, превышающих норму в 310 мосм/л и наличие избыточного количества неферментируемых пищевых волокон, что приводит к усиленной перистальтике, увеличению объема химуса в результате осмоса воды в просвет кишечника [8]. Наличие исходной дисфункции пищеварительной системы, например дисбиоз и колонизация патогенными штаммами микроорганизмов, включая вирусы и грибы, воспалительные заболевания кишечника и реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), вторичная лактазная недостаточность повышают вероятность сниженной толерантности сипинга. Третьей группой причин является некорректное соблюдение технологии использования сипинга в виде форсированного употребления вместо маленьких глотков, холодной температуры смеси, превышения расчетного объема. При этом стоит отметить отсутствие доказательной базы в отношении переносимости сипинга, что требует инициации исследований в данной области медицинского питания.

Вторым существенным недостатком сипинга является сниженная комплаентность, которая может быть следствием индивидуальных вкусовых предпочтений пациента, астении, дисфории, а также провоцироваться дизосмией и дисгевзией в результате мукозита, токсического действия антибиотиков, цитостатиков и иммунодепрессантов. В этом же ряду стоит развитие приедания — отказ от ранее желаемой смеси на фоне пресыщения одним и тем же вкусом и консистенцией. Для поддержания и сохранения приверженности сипингу представляется важным у взрослых пациентов и подростков позиционировать сипинг как лекарство, а не что-то малозначимое и употребляемое по прихоти, а у детей как напиток «супергероя» или «космонавта». В качестве профилактики приедания рекомендуется четко определить длительность терапии, чередовать вкусы и наименование смесей в рамках схожего состава.

Немаловажным аспектом является достаточно ограниченная финансовая доступность сипинга,

поэтому повышение конкуренции на рынке производителей, что находит отражение в стабилизации цен, с позиции пациента можно только приветствовать.

Принимая во внимание вышесказанное, показания к использованию сипинга варьируют от состояний с повышенным расходом питательных веществ у здоровых лиц до клинических ситуаций разной степени тяжести: расстройство избирательного питания – ARFID (avoidant/restrictive food intake disorder), хирургия головы и шеи, абдоминальная хирургия, хронический гемодиализ, интенсивная терапия в рамках синдрома изолированной и полиорганной недостаточности [9–13].

В онкогематологии при реализации цитостатической терапии и ТГСК основная роль сипинга видится в возможности отсрочить или снизить долю альтернативных видов нутриционной терапии в виде энтерального и парентерального питания, которые могут обладать сниженной толерантностью и доставлять дискомфорт пациенту.

Противопоказания для проведения сипинга – традиционные для энтерального питания: острая стадия болезни (“ebb phase”) в виде полиорганной недостаточности и метаболических нарушений, как правило, в результате травмы и кровотечения, рефрактерный шок, механическая кишечная непроходимость, активное желудочно-кишечное кровотечение, галак-

тоземия, непереносимость отдельных компонентов смеси.

Особенности клинического использования сипинга

Как показывает многолетняя практика, относительно физико-химических свойств смесей для сипинга и особенностей их применения существуют определенные спекуляции и предрассудки, которые в ряде случаев приводят к нерациональному использованию данного вида НП, что снижает ее эффективность и повышает вероятность побочных реакций. Осложняет сложившуюся ситуацию постоянно расширяющееся количество вариантов сипинга, в реалиях которой практикующие врачи не всегда могут сориентироваться в правильности выбора той или иной смеси. В связи с чем требуется повышение информированности медицинского персонала в области клинического питания и дополнительного перорального питания в частности.

Первое заблуждение заключается в том, что адаптированные молочные смеси, известные как заменители грудного молока, по своему составу часто приравниваются к смесям для сипинга, хотя первые, имитируя количественные и качественные характеристики грудного молока, уступают по количеству белка и энергетической ценности, а также в разнообразии вкусов (табл. 1).

Таблица 1. Основные отличия адаптированных молочных смесей от сипинга

Table 1. The main differences between infant formula and oral nutritional supplements (ONS)

Показатель Parameter	Адаптированная молочная смесь на 100 мл Infant formula 100 ml	Сипинг на 100 мл ONS 100 ml
Белок, г Protein, g	1,1–1,3	3–4,2
Энергетическая ценность, ккал Energy value, kcal	67	100–150
Возраст Age	С рождения Since birth Недоношенные Premature infants	С рождения Since birth Большинство с 12 месяцев Mostly since 12 months
Пребиотики Prebiotics	Да/нет Yes/no	Да/нет Yes/no
Пробиотики Probiotics	Да/нет Yes/no	Да/нет Yes/no
Лактоза Lactose	Да/нет Yes/no	Да/нет Yes/no
Глютен Gluten	Нет No	Нет No
Витаминно-минеральный комплекс Vitamins and micronutrients	Да Yes	Да Yes
Консистенция Consistency	Порошок Powder	Порошок/жидкая смесь Powder/liquid mixture
Вкусы Flavor	Молочный Milky	Нейтральный (молочный), ваниль, клубника, банан, персик-манго, лимон, лесные ягоды, карамель, охлаждающий фруктово-ягодный, согревающий имбирь и тропические фрукты, шоколад, капучино, грибной, томат-морковь, овощной, куриный Neutral (milky), vanilla, strawberry, banana, peach-mango, lemon, wild berries, caramel, cooling fruit and berry, warming ginger and tropical fruits, chocolate, cappuccino, mushroom, tomato-carrot, vegetable, chicken
Разное Other		Горечь у олигомерных смесей The bitterness of semi-elemental formula
Аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ) Cow's milk protein allergy	Противопоказаны, кроме аминокислотных гидролизатов Contraindicated, except protein hydrolysates	

Таким образом, учитывая более высокую энергетическую и субстратную ценность, для коррекции гипотрофии или при резко возросших потребностях в нутриентах выбор сипинга по сравнению с заменителями грудного молока представляется более оправданным.

Переносимость и безопасность сипинга

В контексте изучения сипинга и в процессе накопления клинического опыта появляются убедительные данные о его эффективности с точки зрения поддержания и улучшения НС, качества жизни, однако вопросы толерантности остаются практически неосвещенными, хотя аспект переносимости является одним из самых актуальных [14]. Более того, параллельно в медицинском сообществе происходит формирование субъективного впечатления о возможности развития у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, гастроинтестинальных побочных эффектов при терапии сипингом или энтеральным питанием. Данная особенность НП требует подтверждения или опровержения.

У онкологических больных на фоне лечения методом лучевой терапии и химиотерапии (ХТ) в ряде исследований выявлены позитивные эффекты высокобелкового сипинга, особенно дополнительно обогащенного ω -3 полиненасыщенными жирными кислотами, но в то же время авторы отмечают наличие гетерогенных групп больных, ограниченную комплаентность и часто недостижение целевых показателей суточной калорийности рациона питания [15].

В рандомизированном исследовании на примере пациентов с колоректальным раком, которые в послеоперационном периоде в течение 3 мес употребляли дополнительное пероральное питание, с одной стороны, не выявлено значимого улучшения качества жизни, с другой стороны, отмечены лучшее соблюдение тайминга последующего противоопухолевого лечения и отсутствие побочных реакций, ассоциированных с сипингом, в виде тошноты, рвоты, метеоризма, запоров и диареи [16].

Еще одним постулатом, лимитирующим более полноценное использование сипинга, является предположение о возможности инициации аллергических реакций и потенцировании иммунных реакций компонентами смеси, включая белок коровьего молока, какао-порошок и вкусовые добавки, например ароматы «клубника», «лесные ягоды», «капучино», «лимон».

В данном случае, прежде всего, необходимо четко представлять патогенез и классификацию неблагоприятных пищевых реакций, которые могут приобретать и сочетанные формы (рис. 1). Хотя некоторые симптомы могут быть схожими, пищевая аллергия отличается от пищевой непереносимости.

Согласно патогенезу неблагоприятных пищевых реакций при выборе смеси без учета пищевого анамнеза, диагноза и текущего состояния пациента сипинг может приводить к развитию истинной пищевой аллергии в случае наличия АБКМ, псевдоаллерги-

ческой пищевой непереносимости при реакции на химические добавки, метаболической непереносимости при лактазной недостаточности. В связи с вышесказанным для безопасного использования выбор смеси должен осуществляться исключительно под контролем лечащего врача.

При этом следует иметь в виду, что среди причин истинной пищевой аллергии ведущими являются коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя. У детей до 1 года АБКМ уверенно занимает 1-е место и в 90 % случаев может развиваться перекрестная реакция к козьему молоку. Наличие атопического дерматита должно настораживать в плане манифестации АБКМ, которая в 85–90 % случаев сочетается с данной патологией. Позитивным моментом в контексте АБКМ является тот факт, что к 5 годам у 100 % детей развивается толерантность к белкам коровьего молока, а при IgE-опосредованной форме – у 75 %. Таким образом, у детей первого года жизни существует опасность развития истинной пищевой аллергии к белкам коровьего молока, а в более старшей возрастной группе она маловероятна. Эти особенности позволяют предположить, что и те смеси для сипинга, которые содержат в своем составе белки коровьего молока, после достижения ребенком определенного возраста, становятся безопасными.

Экстраполируя вышесказанное на примере какао-порошка – сильного аллергена, который входит в состав сипинга шоколадного вкуса, постараемся выяснить частоту развития иммуноопосредованной нетоксической реакции. Встречаемость аллергической реакции на какао-порошок составляет всего 0,5–0,7 % в общей популяции, при этом чаще в рамках перекрестной аллергии на арахис, лесной орех и молоко [19]. Аллергенный потенциал кондитерских изделий с молочным шоколадом – классического триггера кожных аллергических проявлений – значительно повышается за счет добавок, которые не входят в состав сипинга: избыточное содержание сахара, пальмового масла, пищевых добавок E322 (лецитин), E500 (сода) и пшеничной муки. Соответственно, общественное мнение о повышенном риске аллергических реакций при использовании сипинга шоколадного вкуса может быть преувеличено.

Аналогично складывается ситуация и в отношении смесей с клубничным вкусом. Клубника – это сильный аллерген, которая на 91 % состоит из воды, на 8 % из углеводов и на 1 % из белков. Главными субстратами в данном случае являются белки-переносчики липидов (LTP), устойчивые к нагреванию, что может сохранять аллергенный потенциал у ягод, прошедших термическую кулинарную обработку. Профилин – белок-паналлерген, содержащийся в пыльце многих травянистых растений. Пыльца других растений, которая проникает в глубокие поры ягоды, в частности белок березы Bet v1, способный вызывать перекрестные аллергические реакции с другими фруктами. Дополнительный вклад вносит антибио-

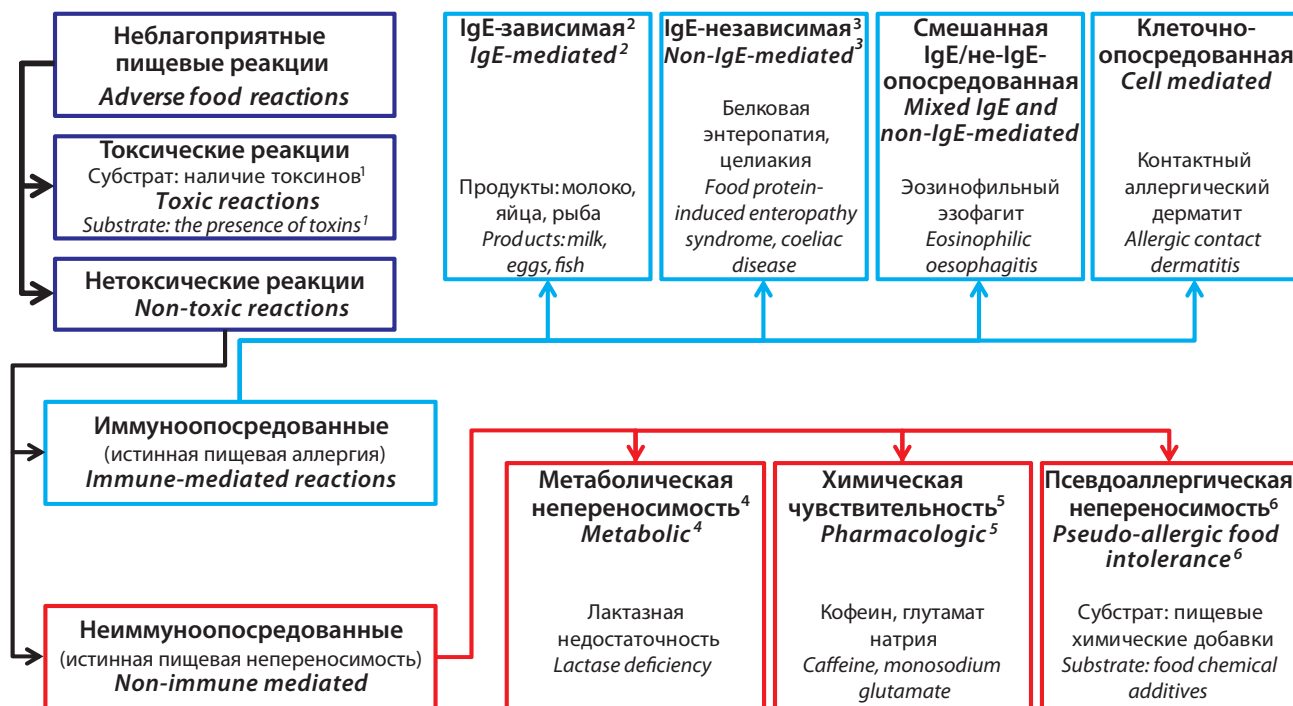


Рис. 1. Патогенетическая классификация неблагоприятных пищевых реакций, адаптировано из [17] и [18]. Примечание: ¹ — пример токсической непереносимости: пищевые отравления, токсин рыбы скумбрии; ² — IgE-зависимая пищевая аллергия, характеризуется гиперчувствительностью немедленного типа. Основной аллерген — белок коровьего молока. Распространенность — 1,5 % населения. Манифестация — острая крапивница, оральный аллергический синдром; ³ — IgE-независимая пищевая аллергия, характеризуется гиперчувствительностью замедленного типа. Пример: целиакия, характеризующаяся гиперрегенераторной атрофией слизистой тонкой кишки; аллергический проктоколит; синдром энтероколита; ⁴ — метаболическая непереносимость помимо дефицита пищеварительных ферментов, включает мальабсорбцию углеводов (фруктоза, сахароза, полиолы); ⁵ — фармакологические (химическая чувствительность) реакции на пищевые вещества природного происхождения, включая салицилаты и амины; ⁶ — в основе псевдоаллергической пищевой непереносимости лежит каскад реакций: повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — дегрануляция тучных клеток — выброс гистамина. Субстрат: искусственные пищевые химические добавки — красители, ароматизаторы, антиоксиданты, эмульгаторы, консерванты (сульфиты, бензоаты), загустители

Fig. 1. Classification and pathogenesis of adverse food reactions, adapted from [17] and [18]. Note: ¹ — e.g. of toxic intolerance: food poisoning, scombroid fish toxin; ² — IgE-mediated reactions, are characterized by immediate hypersensitivity. The main substrate is cow's milk protein. Incidence is up to 1.5 % of the population. Manifestation — acute urticaria, oral allergy syndrome; ³ — non-IgE mediated reactions are characterized by delayed hypersensitivity. E.g. Coeliac disease, which is characterized by hyperregenerative atrophy of intestinal mucosa; food protein-induced allergic proctocolitis; food protein-induced enterocolitis syndrome; ⁴ — metabolic conditions except enzyme deficiency include carbohydrate malabsorption (fructose, sucrose, polyols); ⁵ — pharmacologic (chemical sensitivity) reactions to food components and other naturally occurring food chemicals (salicylates and amines); ⁶ — the basis of pseudo-allergic food intolerance is the cascade of reactions: damage of the gastrointestinal mucosa — mast cells degranulation — histamine release. Substrate: food chemical additive — dyes, flavors, antioxidants, emulsifiers, preservatives (sulphites, benzoates), thickeners

тик пенициллинового ряда, которым обрабатывают клубнику в процессе транспортировки, и в меньшей степени хромопласты — внутриклеточные органоиды, производные пластид, содержащие каротиноиды белковой природы. Смеси для сипинга не содержат в своем составе вышеперечисленные компоненты, а включают ароматизатор натуральный «клубника», состоящий из пищевого пропиленгликоля (E1520) и растворителя триацетина (E1518), разрешенных в пищевой промышленности. Первый является двухатомным спиртом, расщепляющимся до пировиноградной и молочной кислоты, не аккумулируется в организме и не является аллергеном, более того входит в состав капсул лекарственных препаратов.

Классическим примером истинной пищевой аллергии является глютенная энтеропатия (целиакия), при которой отвергнута теория ферментной недостаточности, и основная роль отводится генетической предрасположенности с развитием патологической иммунной реакции в ответ на взаимодействие

с аллергеном — пептидами глиаина и глютеинами [20]. Учитывая, что подавляющее большинство смесей для сипинга глютен не содержат, с этой точки зрения они являются безопасными для пациента.

Детализируя псевдоаллергическую пищевую непереносимость, важно отметить, что она сопровождается неспецифическим высвобождением гистамина, поэтому в зоне риска находятся продукты, богатые гистамином и тирамином: ферментированные сыры, консервированные продукты, включая икру, сосиски, квашеную капусту. Вторая группа включает гистаминолибераторы — яичный белок, панцирных моллюсков (мидии, креветки, улитки), клубнику, томаты, шоколад, рыбу, ветчину, ананас, арахис, зерновые.

Однако в современной пищевой промышленности больший риск для развития псевдоаллергической пищевой непереносимости представляют химические добавки, пальмовое масло, генетически модифицированные компоненты, которые отсутствуют в смесях для сипинга.

Таким образом, ограниченные и противоречивые данные в доступной научной литературе о толерантности и комплаентности дополнительного перорального питания стали причиной выполнить настоящее исследование, целью которого явилось изучение переносимости, приверженности и эффективности сипинга у детей в онкогематологии.

Материалы и методы

С 2015 по 2022 г. в ретроспективный анализ включены 988 случаев применения сипинга у 482 пациентов в возрасте от 1 месяца жизни до 18 лет с онкогематологическими и врожденными заболеваниями, среди которых преобладали острые лейкозы – 49,5 % ($n = 489$), наследственная патология – 17,4 % ($n = 172$), солидные опухоли – 16,9 % ($n = 167$), апластическая

анемия – 7 % ($n = 69$), лимфопролиферативные заболевания – 4,2 % ($n = 42$), миелодиспластический синдром – 2 % ($n = 20$) и другие заболевания – 3 % ($n = 29$). Медиана возраста составила 7 (3–13) лет. В 61 % случаев ($n = 603$) это были пациенты мужского пола, в 39 % ($n = 385$) – женского.

В 74,2 % случаев ($n = 733$) в качестве метода лечения применяли ТГСК от аллогенного донора, в 22,4 % ($n = 221$) – ХТ и аутологичную ТГСК, в 3,4 % ($n = 34$) – хирургическое лечение, из них у 11 пациентов в целях удаления первичной опухоли, у 23 в рамках купирования осложнений основного лечения (табл. 2).

При наличии клинических показаний в дополнение или вместо естественного питания проводили НП в соответствии с локальными процедурами НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, основанными на реко-

Таблица 2. Основные характеристики пациентов и методов их лечения

Table 2. Main characteristics of patients and their treatment methods

Характеристика Parameter	Значение Value
Всего случаев применения All sipping cases	988
Возраст, медиана (диапазон), годы Age, median (range), years	7 (3–13)
Пол Gender	
мужской, % (n) male	61 (603)
женский, % (n) female	39 (385)
Рост, среднее (диапазон), см Height, average (range), cm	
0,1–1,9 года/years ($n = 134$)	74 (52–92)
2–8 лет/years ($n = 438$)	104 (65–142)
9–12 лет/years ($n = 157$)	140 (115–165)
13–18 лет/years ($n = 259$)	164 (142–190)
Вес, среднее (диапазон), кг Weight, average (range), kg	
0,1–1,9 года/years ($n = 134$)	8,5 (3,5–14,7)
2–8 лет/years ($n = 438$)	16,2 (7,1–34,0)
9–12 лет/years ($n = 157$)	31,4 (16,4–73,5)
13–18 лет/years ($n = 259$)	49,1 (24,7–114,7)
Исходный ИМТ у пациентов при ТГСК от аллогенного донора Primary BMI in allogeneic HSCT patients	15,1 (13,7–16,7, Q_1 – Q_3)
2–8 лет/years ($n = 299$)*	14,7 (13,5–16,2, Q_1 – Q_3)
9–12 лет/years ($n = 112$)	14,8 (13,5–16,4, Q_1 – Q_3)
13–18 лет/years ($n = 168$)	16,1 (14,2–18,3, Q_1 – Q_3)
Диагноз, % (n) Diagnosis, % (n)	
острые лейкозы/acute leukemia	49,5 (489)
наследственная патология/hereditary diseases	17,4 (172)
солидные опухоли/solid tumors	16,9 (167)
апластическая анемия/aplastic anemia	7 (69)
лимфопролиферативные заболевания/lymphoproliferative disorders	4,2 (42)
миелодиспластический синдром/myelodysplastic syndrome	2 (20)
другие заболевания/others	3 (29)
Метод лечения, % (n) Treatment, % (n)	
ТГСК от аллогенного донора/allogeneic HSCT	74,2 (733)
ХТ и аутологичная ТГСК/chemotherapy and autologous HSCT	22,4 (221)
Хирургическое лечение /surgery	
- удаление первичной опухоли/tumor removal	1,1 (11)
- купирование осложнений/complications cure	2,3 (23)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; * – меньшее число наблюдений связано с отсутствием учета детей младше 2 лет, случаями неполноценной информации о массе тела в первичной медицинской документации и летальными исходами.

Note. BMI – body mass index; * – fewer clinical cases are associated with the children under 2 years old exclusion from the survey, cases of incomplete body weight data in primary medical documentation and deaths.

мендациях профильных ассоциаций в области детской онкологии и клинического питания.

В контексте оценки эффективности и безопасности сипинга в данном исследовании принимали во внимание следующие определения:

- комплаентность или приверженность — это способность пациента полноценно (medication adherence) и в течение заданного периода времени (medication persistence) следовать предписаниям врача;

- толерантность — это переносимость смеси для сипинга (drug tolerance) с точки зрения развития нежелательных явлений.

Разделение испытуемых на 3 группы — 2–8, 9–12 и 13–18 лет — при оценке эффективности сипинга было направлено на повышение точности анализа, и связано с существенными физиологическими отличиями ИМТ у детей в различных возрастных группах.

В исследовании при анализе НП имеется допущение, которое приравнивает заменители грудного молока к сипингу, что с точки зрения педиатрических канонов является некорректным. Однако с точки зрения гастроэнтерологии, т. е. аспектов, характеризующих толерантность ребенка к смесям на фоне противоопухолевого лечения, а также для укрупнения крайне разнородной выборки пациентов, данный подход нами рассматривался как приемлемый.

Статистический анализ проводили с помощью программы RStudio 2022.07.2 Build 576 (RStudio, PBC). Для сравнения количественных переменных в независимых выборках с распределением, отличным от нормального, использовали критерий Манна–Уитни: возраст, ИМТ. Для сравнения качественных переменных в независимых выборках использовали критерий хи-квадрат.

Ретроспективный характер наблюдения находит отражение в наличии лимитирующих факторов, снижающих научную ценность исследования, среди которых отсутствие группы сравнения, различные дозы и широкий ассортимент сипинга, недоступность расширенных параметров НС для оценки эффективности НП, низкая достоверность данных о правильности использования смесей у пациентов, получающих лечение вне клиники НИИ ДОГ им. Р.М. Горбачевой на амбулаторном этапе наблюдения.

К преимуществам можно отнести достаточное для анализа число наблюдений и преимущественно однородную группу больных, получивших лечение методом аллогенной ТГСК.

Результаты исследования и их обсуждение

На данный момент связь между НС и исходами ТГСК не вызывает сомнений. Низкий ИМТ и другие комплексные показатели, отражающие нарушения НС, а также более высокая потеря массы тела, предшествующая или ассоциированная с трансплантацией, связаны с повышенным риском РТПХ, отторжением трансплантата, более высоким риском смерти и совокупными расходами на медицинскую помощь [21].

Поэтому регулярная оценка НС, организация НП в соответствии с меняющейся клинической картиной критически важны для улучшения медицинской помощи в детской онкогематологии. Подходы к НП у детей с ТГСК достаточно хорошо описаны в международных и ряде национальных рекомендаций, но, как правило, затрагивают исключительно вопросы организации энтерального (через зонд или стому) и парентерального питания [4, 21].

В систематическом обзоре и метаанализе было продемонстрировано благоприятное влияние дополнительной пероральной НП на рост детей с недостаточностью питания, увеличение Z-score роста и веса по возрасту детей, получавших сипинг, было значимо лучше, чем в группах сравнения, начиная с 30-го дня интервенции [22]. При этом нам не удалось найти исследований, оценивавших применение сипинга у детей с ТГСК, и наша научная работа, по-видимому, является первой попыткой проанализировать особенности сипинга в качестве основного метода НП у данной когорты больных.

Наблюдений, оценивающих эффективность НП у детей с ТГСК, опубликовано немного. Как правило, они посвящены применению энтерального и/или парентерального питания, сравнивая различные способы доставки питательных субстратов [23]. При этом последний Кохрановский обзор был отозван из печати в связи с невозможностью обновить информацию и поиском новых экспертов для подготовки публикации [24].

Соответственно, в нашем исследовании основными показаниями к использованию сипинга были необходимость профилактики развития недостаточности питания в результате гипо- и анорексии у 50,7 % пациентов ($n = 501$) и попытка увеличения массы тела во время соблюдения ограничительных вариантов диеты — низкомикробной, безлактозной, безглютеновой, бездрожжевой — в раннем и отсроченном периодах после ТГСК.

В 1,8 % случаев ($n = 18$) дополнительное пероральное питание применялось в комбинации с грудным вскармливанием, в 2,8 % ($n = 28$) — с зондовым и в 15,1 % ($n = 149$) — с парентеральным питанием.

Для НП использовались разнообразные смеси, среди которых преобладали стандартные или полимерные ($n = 766$), кроме того, применялись олигомерные или полуэлементные ($n = 97$, включая 2 случая олигопептидных смесей), адаптированные молочные ($n = 89$) и специальные метаболически направленные ($n = 36$) смеси (рис. 2).

Среди полимерных формул наиболее часто использовали смеси Педиашур Малоежка, ООО Эбботт Лэбораториз ($n = 455$); Нутридринк, Нутриция ($n = 122$); Клинутрен юниор, Нестле ($n = 27$); среди олигомерных — Пептамен юниор, Нестле ($n = 76$); Фрисо пеп, FrieslandCampina ($n = 11$); среди адаптированных молочных смесей — НАН безлактозный, Нестле ($n = 40$), среди специальных метаболически направленных — Модулен IBD, Нестле ($n = 22$). Всего было использовано 30 наименований смесей (табл. 3).



Рис. 2. Виды смесей для сипинга в зависимости от состава макро-триентов

Fig. 2. ONS formula depending on the macronutrients composition

Таблица 3. Список смесей, использованных в качестве сипинга

Table 3. ONS list

Название Name	Вид смеси Type of mixture	Количество Quantity
Педиашур Малоежка Pediashure Maloezhka	Полимерная Standard	455
Нутридринк Nutridrink	Полимерная Standard	122
Пептамен юниор Peptamen junior	Олигомерная Semi-elemental	76
НАН безлактозный NAN lactose-free	Адаптированная молочная смесь Balanced infant formula	40
Фортикер Forticare	Полимерная Standard	33
Нутринидринк Nutrinidrink	Полимерная Standard	30
Клинутрен юниор Clinutren junior	Полимерная Standard	27
Инфатрини Infatrini	Полимерная Standard	19
Нутридринк компакт протеин Nutridrink compact protein	Полимерная Standard	19
Гейнер Gainer	Специальная метаболически направленная Specialized formula	17
Нутрикомп стандарт ликвид Nutricomp standard liquid	Полимерная Standard	15
Ресурс 2.0 фибер Resource 2.0 fiber	Полимерная Standard	14
Нутрикомп дринк плюс Nutricomp drink plus	Полимерная Standard	14
НАН оптипро NAN optipro	Адаптированная молочная смесь Balanced infant formula	13
Нестожен Nestogen	Адаптированная молочная смесь Balanced infant formula	12
Модулен IBD Modulen IBD	Специальная метаболически направленная Specialized formula	12
Фрисо пеп Friso pep	Олигомерная Semi-elemental	11
Нутрилон премиум Nutrilon premium	Адаптированная молочная смесь Balanced infant formula	8
Альфаре гастро Alfare gastro	Олигомерная Semi-elemental	7
Нутрини Nutrini	Полимерная Standard	7
Суппортан напиток Supportan drink	Полимерная Standard	6
Симилак голд Similac gold	Адаптированная молочная смесь Balanced infant formula	6
НАН гипоаллергенный NAN hypoallergenic	Адаптированная молочная смесь Balanced infant formula	5
Супер протеин Super protein	Специальная метаболически направленная Specialized formula	5
Другие Others		15

Крайне широкий ассортимент детских смесей ($n = 16$) связан с исходной приверженностью ребенка к той или иной формуле на догоспитальном этапе. Данная практика создает организационные проблемы при реализации НП в условиях стационара, так как заранее спрогнозировать потребность в смесях не представляется возможным, а иметь в наличии всю линейку детской пищевой продукции нерационально. Сложившаяся ситуация поднимает вопрос целесообразности и необходимости реорганизации сложившейся практики годовых тендеров на закупку смесей для питания, которая не позволяет своевременно обеспечить группу пациентов с редкими разновидностями питания. В настоящем исследовании среди полимерных вариантов преобладала смесь для сипинга Педиашур Малоежка – 59,4 % случаев, что объясняется ее приемлемой толерантностью, вариативностью и неприторностью вкусов, наличием в аптечной сети и продуктовых гипермаркетах, лучшей финансовой доступностью для амбулаторных пациентов (табл. 4).

Необходимость применения олигомерных и специальных метаболически направленных смесей была связана с разнообразием осложнений на фоне цитостатической терапии и ТГСК. В частности на

момент инициации сипинга в 50,7 % случаев ($n = 501$) отмечалась гипорексия, в 26,8 % случаев ($n = 265$) – синдром мальдигестии и в 27,2 % ($n = 269$) – синдром мальабсорбции. В 54,6 % наблюдений ($n = 203$) отмечена хроническая РТПХ, в том числе с вовлечением слизистых полости рта и ЖКТ, что характеризует данную когорту больных как имеющих выраженную дисфункцию пищеварительной системы.

Медиана ИМТ в общей популяции составила 15,1 (13,7–16,7, Q_1 – Q_3); у детей 2–8 лет, получающих лечение методом аллогенной ТГСК ($n = 299$), – 14,7 (13,5–16,2, Q_1 – Q_3); у пациентов 9–12 лет ($n = 112$) – 14,8 (13,5–16,4, Q_1 – Q_3); у больных 13–18 лет ($n = 168$) – 16,1 (14,2–18,3, Q_1 – Q_3), $p < 0,001$. Сниженные показатели ИМТ по сравнению с возрастной нормой во 2-й и 3-й группах указывают на то, что сипинг проводился преимущественно у пациентов с начальными признаками дефицита массы тела.

Сроки употребления сипинга по отношению к моменту начала ТГСК составили: превентивно ($n = 130$), в ранние сроки – до Д+30 ($n = 212$), Д+31–100 ($n = 182$), с Д > +101 ($n = 400$). Длительность терапии с помощью дополнительного перорального питания четко отследить не представлялось возможным из-за

Таблица 4. Характеристика полимерной смеси для сипинга Педиашур Малоежка

Table 4. Characteristics of the standard ONS formula Pediasure Maloezhka

Изокалорийная Isocaloric		Гиперкалорийная Hypercaloric	
Без лактозы Lactose-free	1,0 ккал/мл полимерная жидкая форма 1,0 kcal/ml Standard liquid	1,0 ккал/мл полимерная сухая форма 1,0 kcal/ml Standard powder	1,5 ккал/мл полимерная жидкая форма 1,5 kcal/ml Standard liquid
Без глютена Gluten-free			
Порция Serving	200 мл 200 ml	225 мл 225 ml	200 мл 200 ml
Энергия, ккал Energy, kcal	202	226	304
Белки, г Protein, g	6	6,74	8,4
Жиры, г Fat, g	7,7	8,84	14,94
Углеводы, г Carbohydrates, g	26,3	29,35	32,78
Витамины и минералы Vitamins and micronutrients	29	29	30
Дополнительно Others	Пребиотики ФОС Prebiotics FOS ω3-ω6 жирные кислоты ω3-ω6 fatty acids	Пребиотики ФОС Prebiotics FOS Пробиотики <i>L. acidophilus</i> Probiotics <i>L. acidophilus</i>	Пребиотики ФОС Prebiotics FOS Нерастворимые пищевые волокна Insoluble dietary fiber
Вкусы Taste	натуральный, ваниль, шоколад, клубника, банан natural, vanilla, chocolate, strawberry, banana	ваниль, клубника, шоколад vanilla, strawberry, chocolate	ваниль vanilla
Показания Indications	Важно разнообразие вкусов The variety of tastes is important Нужна стерильная смесь Sterilized formula is needed	Желательно наличие пробиотиков Probiotics are needed Экономическая выгода Economical packaging	Ограничение по объему Fluid restriction Склонность к запорам Constipation tendency

Примечание. ФОС – фруктоолигосахариды.

Note. FOS – fructooligosaccharides.

отсутствия качественной обратной связи с пациентами из других регионов Российской Федерации, которые были выписаны для продолжения наблюдения и лечения по месту жительства.

Клиническая эффективность сипинга оценивалась на основании динамики суррогатного параметра НС – ИМТ в 2 контрольных точках – начало терапии и ее завершение. Медиана ИМТ до и после терапии сипингом составила 14,5 и 14,5 у детей 2–8 лет, $p = 0,12$; 15,2 и 14,7 у пациентов 9–12 лет, $p = 0,009$; 17,1 и 16,3 у больных 13–18 лет, $p = 0,0000$ (рис. 3).

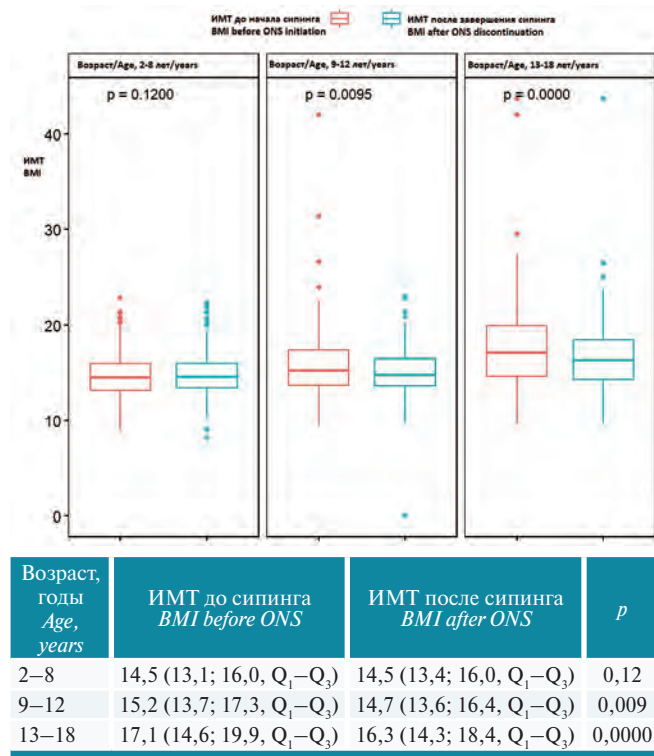


Рис. 3. Динамика ИМТ до начала и после завершения терапии сипингом в 3 возрастных группах

Fig. 3. BMI dynamics before and after ONS therapy in three age groups

Снижение ИМТ на фоне терапии сипингом у детей старшей возрастной группы, по нашим представлениям, связано с трудностью достижения 100 % алиментации пациентов из-за синдрома желудочно-кишечной токсичности как следствие сниженной ассимиляции нутриентов, а также катаболического эффекта на фоне инфекционных осложнений и терапии глюкокортикостероидами.

В то же время следует отметить, что в 50 % случаев пациенты недополучали питательные вещества за счет сипинга либо по причине гипорексии, либо из-за ограничения количества смеси от расчетной в целях профилактики развития побочных явлений при дополнительной нагрузке гиперосмотическим субстратом на кишечник.

Полученные данные в настоящем исследовании в целом отражают актуальную проблему недостижения при ТГСК целевой калорийности как естественного рациона, так и различных видов НП. Действительно, обеспечение адекватной калорийности питания на

фоне скомпрометированной пищеварительной системы в попытке профилактики и коррекции БЭН является ярким примером палки о двух концах – повышение количества смеси сопряжено с более высоким риском нежелательных гастроэнтерологических явлений. Эти реалии не позволяют однозначно судить об эффективности дополнительного перорального питания в контексте влияния на антропометрические показатели больного.

Тем не менее следует отметить, что сипинг изолированно или в составе НП позволяет поддерживать приемлемый уровень алиментации ребенка, удерживая ИМТ в пределах средних значений возрастной нормы, с тенденцией к снижению массы тела у подростков.

Удовлетворительная толерантность сипинга в общей когорте больных составила 96,1 % ($n = 948$), в определение которой входило отсутствие развития или усугубления уже существующего диспепсического и/или диарейного синдрома и реакций пищевой непереносимости при условии соблюдения правил употребления сипинга, таких как выбор клинически обоснованной смеси с учетом пищевого анамнеза, дробный прием, постепенное наращивание дозы, комнатная температура смеси.

В сравнении с группой больных с удовлетворительной толерантностью случаи сниженной переносимости – 3,9 % ($n = 38$) – были характерны у более взрослых пациентов, медиана возраста – 13,5 года (4,0; 15,8, Q_1 – Q_3) и 7 лет (3,0; 12,0, Q_1 – Q_3), $p = 0,002$. Наиболее убедительным объяснением может быть наличие малочисленной группы больных, увеличение численности которой при продолжении исследования потенциально изменит результаты в сторону нивелирования этого параметра. Второй аспект – это большая частота случаев гипотрофии у подростков на момент начала сипинга, которая косвенно является отражением токсических последствий противоопухолевого лечения и сопряжена со сниженными адаптационными резервами организма, в том числе ассимилировать гиперкалорическую смесь. Третий аспект – это привычка и более выраженная приверженность детей младшего возраста к смесям, сладким продуктам, в частности жидкой консистенции – соки, какао, питьевые йогурты.

Следующим негативно влияющим фактором на вероятность сниженной переносимости была хроническая РТПХ – 52 % ($n = 181$) в группе с удовлетворительной переносимостью и 91,3 % ($n = 21$) – со сниженной, $p = 0,001$. Причиной худшей переносимости сипинга в случае наличия или последствий перенесенной РТПХ является вовлеченность в патологический процесс слизистой ЖКТ в виде атрофии энтероцитов, фибротических изменений стенки кишки, длительная терапия блокаторами протонной помпы, что провоцирует нарушение пристеночного пищеварения [25]. Дополнительными аспектами могут быть дисфункция органов внутренней секреции в виде субклинического гипотиреоза, экзокринная недостаточность поджелу-

дочной железы, дефицит гормона роста и инсулино-резистентность [26, 27].

Третьим фактором сниженной толерантности был неприятный вкус смеси – 12,1 % ($n = 115$) в группе пациентов с удовлетворительной переносимостью и 42,1 % ($n = 16$) в группе со сниженной переносимостью, $p < 0,001$.

На примере более однородной группы пациентов с ТГСК от аллогенного донора ($n = 731$) по сравнению с общей когортой больных сниженная толерантность сипинга определялась несколько чаще – 4,5 % ($n = 33$) и 3,9 % ($n = 38$) случаев соответственно. Среди неблагоприятных факторов выявлена хроническая РТПХ (91,3 %, $n = 21$, $p = 0,001$), в то время как гипорексия (36,4 %, $n = 12$, $p = 0,28$), синдром мальдигестии (30,3 %, $n = 10$, $p = 0,73$) и синдром мальабсорбции (42,4 %, $n = 14$, $p = 0,1$) не оказывали негативного влияния.

В 86,7 % случаев пациенты характеризовали вкус смеси словом «нравится», при этом у маленьких детей критерием приверженности было отсутствие отказа от бутылочки со смесью.

Однако среди испытуемых, употреблявших сипинг более одной недели с приятным для них вкусом ($n = 810$), в 8,8 % ($n = 79$) наблюдений развилось приедание. Профилактика приедания за счет адекватного выбора смеси и ее количества, мотивация пациента увеличивают комплаентность сипинга, что имеет важное клиническое значение. Так, в группе больных, которым не нравились органолептические свойства смесей ($n = 131$), было отмечено увеличение частоты сниженной толерантности с 2,6 ($n = 22$) до 12,2 % ($n = 16$), $p < 0,001$. Также чаще требовалось применение комбинированной нутриционной терапии: энтеральное питание – 1,6 % ($n = 14$) и 10,7 % ($n = 14$), парентеральное питание – 13,2 % ($n = 113$) и 27,5 % ($n = 36$), $p < 0,001$.

В заключение стоит отметить, что в целом организация качественных исследований в области нутриционной терапии крайне затруднительна из-за гетерогенности групп испытуемых, трудоемкости процесса сбора первичных данных о характере питания пациента, где присутствует доля субъективизма, наличия большого количества факторов, которые могут оказывать влияние на НС. Эти нюансы требуют взвешенной реакции при интерпретации полученной информации в ходе того или иного исследования.

Также представляется неприемлемым переносить личные пищевые традиции и представления о правильном питании в клиническую практику без подкрепления знаниями в области детской диетологии, гастроэнтерологии и эндокринологии, и делать обобщающие для всех пациентов умозаключения, основываясь только на единичных клинических наблюдениях.

Заключение

Дополнительное пероральное питание является образцом удобной и значимой технологии НП при лечении онкогематологических и наследственных заболеваний у детей, включая использование метода ТГСК, которое обладает высоким профилем клинической безопасности и приверженности, в том числе на фоне дисфункции пищеварительной системы.

Разнообразный состав смесей для сипинга и выбор вкусов позволяют использовать данный вид питания в различных клинических ситуациях, он может быть рекомендован в качестве добавки к естественному рациону питания, учитывая крайне высокую частоту гипорексии и риск развития БЭН при ХТ и ТГСК.

Требуется проведение проспективных рандомизированных исследований для получения более точной информации о преимуществах и недостатках сипинга в детской онкогематологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F., Hütterer E., Isenring E., Kaasa S., Krznaric Z., Laird B., Larsson M., Laviano A., Mühlebach S., Oldervoll L., Ravasco P., Solheim T.S., Strasser F., de van der Schueren M., Preiser J.C., Bischoff S.C. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021;40(5):2898–913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.
2. Fuji S., Takano K., Mori T., Eto T., Taniguchi S., Ohashi K., Sakamaki H., Morishima Y., Kato K., Miyamura K., Suzuki R., Fukuda T. Impact of pretransplant body mass index on the clinical outcome after allogeneic HSCT. Bone Marrow Transplant. 2014;49(12):1505–12. doi: 10.1038/bmt.2014.178/.
3. Lee J.L.C., Leong L.P., Lim S.L. Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review. Support Care Cancer. 2016;24(1):469–80. doi: 10.1007/s00520-015-2958-4.
4. Casirati A., Salcedo I., Cereda E., Chabannon C., Ruggeri A., Kuball J., Clout R., Mooyaart J.E., Kenyon M., Caccialanza R., Pedrazzoli P., Kisch A.M.; Cellular Therapy and Immunobiology Working Party; Nurses Group of the EBMT. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) roadmap and perspectives to improve nutritional care in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation on behalf of the Cellular Therapy and Immunobiology Working Party (CTIWP) and the Nurses Group (NG) of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2023;58(9):965–72. doi: 10.1038/s41409-023-02018-z.
5. Jiang H., Zhang J.C., Zeng J., Wang L., Wang Y., Lu C.D., Deng L., Deng H., Wang K., Sun M.W., Zhou P., Yuan T., Chen W. Gut, metabolism and nutritional Support for COVID-19: Experiences from China. Burns Trauma. 2020;8:tkaa048. doi: 10.1093/burnst/tkaa048.

6. Ramos A., Joaquin C., Ros M., Martin M., Cachero M., Sospedra M., Martínez E., Sánchez Migallón J.M., Sendrós M.J., Soldevila B., Puig-Domingo M. Impact of COVID-19 on nutritional status during the first wave of the pandemic. *Clin Nutr.* 2022;41(12):3032–7. doi: 10.1016/j.clnu.2021.05.001.
7. Philipson T.J., Snider J.T., Lakdawalla D.N., Stryckman B., Goldman D.P. Impact of oral nutritional supplementation on hospital outcomes. *Am J Manag Care.* 2013;19(2):121–8. PMID: 23448109.
8. Луфт В.М. Руководство по клиническому питанию. Под ред. проф. Луфта В.М. СПб.: «Арт-Экспресс», 2023. 556 с. [Luft V.M. Guide to clinical nutrition. Ed. by Prof. Luft V.M. SPb.: “Art-Express”, 2023. 556 p. (In Russ.)].
9. Di Cara M., Rizzo C., Corallo F., Cardile D., Calabrò R.S., Quartarone A., Buda M., Cucinotta F. Avoidant restrictive food intake disorder: a narrative review of types and characteristics of therapeutic interventions. *Children (Basel).* 2023;10(8):1297. doi: 10.3390/children10081297.
10. Khanna D., Yalawar M., Saibaba P.V., Bhatnagar S., Ghosh A., Jog P., Khadilkar A.V., Kishore B., Paruchuri A.K., Pote P.D., Mandyam R.D., Shinde S., Shah A., Huynh D.T.T. Oral nutritional supplementation improves growth in children at malnutrition risk and with picky eating behaviors. *Nutrients.* 2021;13(10):3590. doi: 10.3390/nu13103590.
11. Kistler B.M., Benner D., Burrowes J.D., Campbell K.L., Fouque D., Garibotto G., Kopple J.D., Kovesdy C.P., Rhee C.M., Steiber A., Stenvinkel P., Ter Wee P., Teta D., Wang A.Y.M., Kalantar-Zadeh K. Eating during hemodialysis treatment: a consensus statement from the international society of renal nutrition and metabolism. *J Ren Nutr.* 2018;28(1):4–12. doi: 10.1053/j.jrn.2017.10.003.
12. Sabatino A., Piotti G., Cosola C., Gandolfini I., Kooman J.P., Fiaccadori E. Dietary protein and nutritional supplements in conventional hemodialysis. *Semin Dial.* 2018;31(6):583–91. doi: 10.1111/sdi.12730.
13. Wobith M., Weimann A. Oral nutritional supplements and enteral nutrition in patients with gastrointestinal surgery. *Nutrients.* 2021;13(8):2655. doi: 10.3390/nu13082655.
14. Шестопалов А.Е., Дмитриев А.В. Сипинг как вид нутритивно-метаболической поддержки в клинической медицине. Современная онкология. 2019;21(4):35–44. doi: 10.26442/18151434.2019.4.190702. [Shestopalov A.E., Dmitriev A.V. Sip feeding as a type of nutritional and metabolic support in clinical medicine. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology.* 2019;21(4): 35–44. (In Russ.)].
15. de van der Schueren M.A.E., Laviano A., Blanchard H., Jourdan M., Arends J., Baracos V.E. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1141–53. doi: 10.1093/annonc/mdy114.
16. Tan S., Meng Q., Jiang Y., Zhuang Q., Xi Q., Xu J., Zhao J., Sui X., Wu G. Impact of oral nutritional supplements in post-discharge patients at nutritional risk following colorectal cancer surgery: A randomised clinical trial. *Clin Nutr.* 2021;40(1):47–53. doi: 10.1016/j.clnu.2020.05.038.
17. Барановский Ю.А. Диетология. 5-е изд. Под ред. Барановского А.Ю. СПб.: Питер, 2017. 1104 с. (Серия «Спутник врача»).
- [Baranovsky Yu.A. Dietology. 5th ed. Ed. Baranovsky A.Yu. SPb.: Piter, 2017. 1104 p. (Series “Doctor’s Companion”). (In Russ.)].
18. Электронный ресурс: https://allergy.org.au/images/pcc/ASCIAPCC_Food_intolerance_2019.pdf (дата обращения, 20.01.2024). [Electronic resource: https://allergy.org.au/images/pcc/ASCIAPCC_Food_intolerance_2019.pdf (appeal date 20.01.2024)].
19. Lopez J.P., Katan J., Doppelt A., Nowak-Węgrzyn A., Bunyavanich S. Not so sweet: true chocolate and cocoa allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2868–71. doi: 10.1016/j.jaip.2019.04.023.
20. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Хавкин А.И., Ситкин С.И., Серкова М.Ю., Орешко Л.С., Лапинский И.В. Глютен-ассоциированные заболевания: современные представления о проблеме. Часть 1. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(6):103–10. doi: 10.20953/1817-7646-2021-6-103-110. [Bakulin I.G., Avalueva E.B., Khavkin A.I., Sitkin S.I., Serkova M.Yu., Oreshko L.S., Lapinsky I.V. Gluten-related disorders: current concepts. Part 1. Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics. 2021;16(6):103–10. (In Russ.)].
21. Ringwald-Smith K., Hillman H., Gibbons K., Epperly R. Nutrition management of pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: guidelines, gaps, and research. *Nutr Clin Pract.* 2023;38(4):731–47. doi: 10.1002/ncp.11018.
22. Zhang Z., Li F., Hannon B.A., Hustead D.S., Aw M.M., Liu Z., Chuah K.A., Low Y.L., Huynh D.T.T. Effect of oral nutritional supplementation on growth in children with under nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2021;13(9):3036. doi: 10.3390/nu13093036.
23. Evans J., Green D., Gibson F., O'Connor G., Lanigan J. Complications and outcomes of gastrostomy versus nasogastric tube feeding in paediatric allogeneic bone marrow transplant: a prospective cohort study. *Clin Nutr ESPEN.* 2023;55:58–70. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.02.022.
24. Murray S.M., Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane database of systematic reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD002920. doi: 10.1002/14651858.CD002920.pub4.
25. Sung A.D., Hassan S., Cardona D.M., Wild D., Nichols K.R., Mehdikhani H., Balmadrid B., Detweiler C.J., Shealy M., Cirrincione C., Li Z., Poleski M., Dalton T.E., Siamakpour-Reihani S., Chao N.J., Sullivan K.M. Late gastrointestinal complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(4):734–40. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.772.
26. Leung W., Ahn H., Rose S.R., Phipps S., Smith T., Gan K., O'Connor M., Hale G.A., Kasow K.A., Barfield R.C., Madden R.M., Pui C.H. A prospective cohort study of late sequelae of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(4):215–24. doi: 10.1097/MD.0b013e31812f864d.
27. Станчева Н.В. Качество жизни и отдаленные осложнения у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 20 с. [Stancheva N.V. Quality of life and long-term complications in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Thesis abstract of ... Cand. of Sci. (Med.). SPb., 2009. 20 p. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 21.01.2024. Принята в печать: 27.02.2024.

Article was received by the editorial staff: 21.01.2024. Accepted for publication: 27.02.2024.