

ОЦЕНКА РОЛИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ. АНАЛИЗ МИРОВОГО ОПЫТА

Н. С. Карпенко, Н. П. Шень

ASSESSMENT OF THE ROLE OF NUTRITIONAL STATUS AND THE CORRECTION OF MALNUTRITION IN BLOOD CANCER CHILDREN: ANALYSIS OF GLOBAL EXPERIENCE

N. S. Karpenko, N. P. Shen

Тюменская государственная медицинская академия

Проведён анализ литературы, результаты которого свидетельствуют, что в настоящее время нет единых научно обоснованных рекомендаций по диагностике недостаточности питания у детей с онкогематологическими заболеваниями. Анализ мирового опыта демонстрирует необходимость всестороннего нутритивного скрининга и разработки индивидуализированной программы нутритивной поддержки с целью повышения эффективности лечения.

Ключевые слова: нутритивный статус, дети, онкогематология.

The paper analyses the literature, the results of which suggest that there are currently no unified scientifically grounded guidelines for the diagnosis of malnutrition in children with blood cancer. Analysis of global experience demonstrates the need for comprehensive nutritional screening and elaboration of an individualized nutrition support program to enhance the efficiency of treatment.

Key words: nutritional status, children, blood cancer.

Нарушения нутритивного статуса (НС) – дисбаланс в потреблении (избыток/недостаток) энергии и питательных веществ – наблюдаются нередко у онкогематологических пациентов [24]. Отрицательно влияют на НС как само гематологическое заболевание, так и его лечение [8, 24, 32]. По данным Европейского регистра онкозаболеваний, недостаточность питания у гематологических пациентов в различные периоды химиотерапии характерна для 75–80% детей [1]. Установлено, что на фоне хронического недоедания пациенты становятся раздражительными, депрессивными, апатичными, у них практически полностью исчезает желание сотрудничать с медицинским персоналом. Появляющееся угнетение аппетита неизбежно приводит к сокращению и без того скудного рациона, а извращение вкусовых ощущений – к дополнительному сокращению ассортимента употребляемых продуктов. Наступающий энергетический дефицит влечёт за собой снижение подвижности, повышение риска развития осложнений, пролежней. Резко нарушается микроциркуляция, снижается мышечная реакция на стимулы, наблюдается повышение риска внутрибольничного инфицирования [24, 32].

Согласно современным представлениям, метаболизм при опухолевом процессе представляет комплекс проявлений, включающий анорексию,

астению, потерю массы тела, расстройства водно-электролитного обмена [2]. Гематологическое заболевание, в частности, стресс, недоедание, а также токсичность лечения приводят к усугублению иммуносупрессии и увеличению риска инфекционных осложнений. Ситуация становится ещё сложнее, если пациент исходно, до развития заболевания, имел недостаточность питания. Таким образом, оценка НС для гематологического пациента является очень важной частью обследования, позволяющей спрогнозировать развитие осложнений, ликвидировать или ограничить уже возникшие.

Цель исследования – изучение международного опыта оценки роли нутритивной недостаточности и клинического питания при онкогематологических заболеваниях у детей.

Материалы и методы

Изучено 34 публикации результатов оригинальных исследований, посвящённых проблеме нутритивной недостаточности у детей с онкогематологическими заболеваниями. Авторы исследований оценивали роль недостаточности питания и изменённого НС, а также роли некоторых фармако-нутриентов в процессе лечения и прогнозе.

Результаты и обсуждение

Оценке НС у пациентов, начинающих лечение, посвящены исследования Национального института рака (Мексика, 2013 г.), в которых изучали уровни PG-SGA по модифицированной шкале A. S. Detsky et al., 1987 [12] (метод опроса пациента для оценки его НС SGA – The Patient Generated Subjective Global Assessment) и уровню альбумина во время первой госпитализации. Пациенты отобраны в группу по признаку первого визита для проведения специфического лечения. Из 119 пациентов старше 15 лет 52,1% составили женщины и 47,9% – мужчины. У 50,4% имелись нарушения НС, из них 31,1% имели умеренную степень недоедания, 19,3% – тяжёлую. Впоследствии летальный исход наблюдался в 30,3% случаев. У 37% умерших были зарегистрированы тяжёлые нарушения НС, у 50% умерших наблюдалась выраженная гипоальбуминемия. Таким образом, состояние НС связано с выживаемостью онкологических пациентов, а нарушения в питании увеличивают вероятность неблагоприятного клинического исхода [7].

Нарушения НС возникают и во время проведения химиотерапии. В Малайзии оценивали состояние питания детей с острым лейкозом при фазах индукции и консолидации химиотерапии; 53 ребёнка в возрасте 3–12 лет с установленным диагнозом лейкоза, подвергшиеся химиотерапии, сравнивали со здоровыми детьми из контрольной группы по антропометрическим данным и по рациону питания. Распространённость избыточной массы тела и ожирения у детей с острым лейкозом была выше по сравнению с контрольной группой, причём у них наблюдались преобладание жировой ткани и дефицит мышечной. Вероятно, на такие результаты оказывает влияние низкий уровень активности детей во время лечения [31].

По результатам оценки НС у детей с гемоблостомами в Индии было установлено, что недоедание является широко распространённым фактом. Среди детей, включённых в исследование, 79% имели недостаточное потребление калорий и 74% получали недостаточно белка. У детей с нарушениями питания чаще возникали угрожающие жизни осложнения. Недоедание также являлось существенным фактором, влияющим на планирование лечения и принятие терапевтических решений. Таким образом, оценка НС пациента важна для планирования и коррекции тактики лечения [20, 25].

Авторы из Бангладеш, исследовавшие НС у детей при выходе из индукции при химиотерапии, отметили, что распространённость недостаточности питания в этот период крайне высока. Исследование показало, что детям с исходной недостаточностью питания требуется $39,06 \pm 0,72$ дня, чтобы завершить индукцию, в то время как в группе пациентов с нормальным НС потребовалось

$31,63 \pm 0,17$ дня ($p < 0,04$). Пребывание в стационаре в первой группе длилось $52,10 \pm 1,08$ дня, во второй – $42,37 \pm 0,50$ дня ($p < 0,002$). Результат данного исследования позволяет предположить, что исходный НС имеет влияние на продолжительность индукции и при наличии недостаточности питания необходима её коррекция [9].

Распространённости недостаточности питания у детей с острым лимфобластным лейкозом посвящён анализ учёных из Гватемалы. Исследование вели на этапе диагностики, а также через 3 и 6 мес. от начала химиотерапии. Пациенты были разделены на группы: 1-я – дети с адекватным питанием, 2-я – с умеренным истощением и 3-я – с сильным истощением. На этапе диагностики, до начала химиотерапии, преобладала группа пациентов с адекватным питанием. Через 3 и 6 мес. лечения увеличилась доля пациентов с сильным истощением. Дети 3-й группы имели риск смертности в 2,4 раза выше, чем дети 1-й и 2-й групп [5].

Следует иметь в виду, что переедание так же, как и недоедание, у онкогематологических больных связано с развитием неблагоприятных исходов во время и после лечения. Понимание сроков потери массы тела и факторов, способствующих этому, имеет важное значение для улучшения результатов лечения. Необходимо учитывать, в какой период лечения произошли изменения в НС и какие факторы внесли вклад в эти изменения. В Нидерландах изучали НС у детей с онкогематологическими заболеваниями и опухолями другой локализации. В начале лечения у всех пациентов отмечали потерю массы тела. В течение 3 мес. наметилась тенденция к увеличению индекса массы тела (ИМТ) и жировой массы. В последующие несколько месяцев образовалась группа пациентов с ожирением. Около 17% больных на протяжении всего периода лечения были истощены. Увеличение ИМТ и жировой массы наблюдали у детей с низкой физической активностью и получавших нутритивную поддержку (энтеральное зондовое питание). Необходимо учитывать, что совершенствование НС может быть достигнуто за счёт увеличения физической активности с раннего этапа лечения [10].

У детей и подростков, как известно, среди гематологических заболеваний чаще встречается острый лимфобластный лейкоз. Протоколы лечения лейкоза у детей более агрессивны, чем у взрослых [24, 26], а возникающие осложнения лечения неизбежно приводят к нарушению питания. Агрессивная химиотерапия усиливает процессы окисления, нарушает функцию желудочно-кишечного тракта, оказывает токсическое действие [22]. Применение наркотических обезболивающих препаратов вызывает тошноту, рвоту, анорексию. Одно из часто описываемых осложнений при химиотерапии – истощение антиоксидантов, что наиболее характерно для фазы консолидации. Открытым остаётся воп-

рос о целесообразности применения биологически активных веществ и антиоксидантных добавок у онкогематологических пациентов, в частности омега-3 и омега-6 жирных кислот [24].

Основной целью оценки НС в онкологии является выявление пациентов с опасностью недоедания и отбор больных, которым требуется нутритивная поддержка. Между тем в литературе нет консенсуса относительно идентификации риска возникновения нарушений в НС у детей с онкогематологическими заболеваниями. Как идентифицировать недостаточное питание? Для оценки НС у гематологических больных используют антропометрические данные (масса тела, рост, ИМТ), биохимические показатели (альбумин, С-реактивный белок, преальбумин, трансферрин), а также большое количество скрининговых инструментов, таких как субъективная глобальная оценка (PG-SGA) [15]. Однако следует учитывать, что масса тела не всегда является объективным показателем.

Кортикостероид-индуцированный отёк может маскировать недоедание. Сывороточные белки также имеют ограниченное применение в идентификации недоедания из-за влияния на их концентрацию функции печени (синтез), сердечно-сосудистой системы, дегидратации [24]. По уровню трансферрина также трудно ориентироваться, так как запасы железа, как правило, истощены. Субъективная глобальная оценка объединяет данные по изменению массы тела, диетическому потреблению по сравнению с обычными приемами пищи, желудочно-кишечные симптомы в течение предыдущих недель, функциональные возможности, метаболические потребности. Эти данные получают путём анкетирования пациентов и при осмотре врачом. На основании результата PG-SGA пациента определяют в группу без нарушений питания, с умеренным недоеданием или с риском нарушения питания, или с тяжёлой недостаточностью питания [15, 16]. Потребность в нутритивной поддержке определяется с учётом клинического состояния пациента, типа выбранного лечения, нарушений в НС.

Нутритивная поддержка у онкогематологических больных имеет сходные цели и задачи с пищевой поддержкой у онкологических пациентов: необходимо предотвратить недоедание; нормализовать питание у истощённых больных; повысить толерантность к лечению и увеличить его эффективность; улучшить качество жизни. Специализированная нутритивная поддержка показана пациентам с недостаточностью питания, то есть в том случае, когда пероральный приём пищи обеспечивает менее 70% от потребности в течение 3 дней и пациентам с развившимися осложнениями.

Испанским обществом базового и прикладного питания разработаны протоколы нутритивной поддержки, которые могут быть использованы по отношению к гематологическим больным [16]. Согласно

полученным данным, возможности энтерального питания нередко ограничены из-за желудочно-кишечной дисфункции, связанной с токсичностью противоопухолевых методов лечения. Авторы считают, что реализация междисциплинарного подхода и систематизация принципов нутритивной поддержки и протоколов оценки питания будут полезны при работе с гематологическими пациентами. Между тем нет определённости относительно назначения макро- и микроэлементов, в частности глутамина, пробиотиков, витаминов. Известно, что пробиотики у пациентов с иммунодефицитом увеличивают риск колонизации и бактериемии, в то же время энтеропатия сама по себе способствует транслокации кишечного содержимого через энтерогематический барьер [4, 16].

Гематологические пациенты, перенёвшие трансплантацию костного мозга, также подвержены риску нарушения НС. В Польше анализировали биохимические показатели для оценки статуса питания при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Несмотря на нормальный НС до госпитализации, многие пациенты нуждались в нутритивной поддержке во время трансплантации. Биохимические показатели при этом не являлись достаточно надёжными для оценки питания, на их уровни оказывали влияние ответ в острой фазе, а также вторичные инфекции. Однако обнаружили, что у пациентов, получивших аутогенную ТГСК, оценка уровня ретинол-связывающего белка может быть полезна для оценки НС; аналогичное исследование уровня трансферрина полезно для оценки состояния питания в ходе аллогенной ТГСК. Уровень транстиретина ниже нормального через 8 дней после окончания режима кондиционирования является полезным при принятии решения о начале полного парентерального питания [29].

По данным японского исследования, через 3 мес. после аллогенной трансплантации и достижения ремиссии потеря массы тела 10% и более увеличивает вероятность летального исхода [14]. Предпосылками к нарушению питания при трансплантации кроветворных стволовых клеток являются: потеря аппетита, анорексия, тошнота, рвота, постоянная диарея, паретическая кишечная непроходимость, колит, мальабсорбция [6, 16]. Как правило, таким пациентам провести полное энтеральное питание невозможно и часто ставится вопрос о назначении парентерального [28]. Доказано, что клинический эффект от индивидуализированного парентерального питания выше по сравнению с традиционным методом. У пациентов, получивших индивидуализированное парентеральное питание, отмечена меньшая потеря массы тела, у них реже возникали инфекционные осложнения и были короче сроки пребывания в больнице [13, 21]. Между тем пока нет единого мнения о подходах к диагностике и коррекции недостаточности питания у детей, страдающих

заболеваниями крови, в России отсутствуют клинические рекомендации по диагностике и лечению недостаточности питания у детей с онкогематологическими заболеваниями.

Качественный состав диет для детей с онкогематологическими заболеваниями также пока является предметом изучения. В исследованиях Т. R. Ziegler (2003) показано, что вероятность бактериальной транслокации через стенку кишечника при питании смесями на основе свободных аминокислот была в 5 раз выше, чем при использовании пептидных смесей. Также автором установлено, что потенциальная терапевтическая роль принадлежит микроэлементам, в том числе аргинину, глутамину, глицину, глутатиону, витамину А, цинку и некоторым липидам. Им придаются важное значение в репарации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, адаптации после массивной резекции кишечника, при энтеропатии и в повышении барьерной функции [34].

Все большее значение в настоящее время придаётся роли короткоцепочечных жирных кислот и пищевых волокон в регулировании эндогенной микрофлоры кишечника. Результаты этих исследований должны определить новые пищевые методы трофического и цитопротекторного воздействия на кишечнике в условиях таких заболеваний кишечника, как индуцированная лечением и критическим состоянием энтеропатия, недоедание, синдром короткой кишки. Особое значение сегодня также придаётся и виду белка, используемого для получения питательной смеси. При проведении многолетних сравнительных исследований были получены однозначные результаты, указывающие на значительные преимущества сывороточных белков в качестве источника пептидов [2, 3].

Сывороточный белок является продуктом с широким набором аминокислот и высокой биологической ценностью. Он не требует предварительного переваривания в желудке и напрямую может участвовать в пристеночном пищеварении и всасывании в кишечнике. Высокая концентрация сывороточных белков по отношению к казеину способствует усилению всасывания IgG, IgM. Именно для сывороточных белков характерен оптимальный коэффициент белковой эффективности – соотношение серосодержащих/разветвлённых аминокислот равно 3,2 [2]. Между тем пока нет многоцентровых исследований и не получено убедительных доказательств преимуществ высокобелкового питания над высокоэнергетическим в практике детской онкогематологии.

Эффект парентерального дипептида глутамин рассмотрен в пилотном исследовании из Таиланда. Изучено его влияние на состояние нейтрофильного фагоцитоза и перекисное окисление липидов при остром миелолейкозе у пациентов, получающих химиотерапию. Авторами установлено, что пациен-

ты, получавшие в 1–5 сут химиотерапии дипептид глутамин (в дозе 30 г в сутки) имели достоверно более активный фагоцитоз, реже развивались инфекционные осложнения и мукозит, значительно меньше изменяли массу тела и имели, как правило, меньшую продолжительность стационарного лечения. Это пилотное исследование позволяет предположить, что парентеральное введение дипептида глутамин повышает фагоцитарную функцию, поддерживает НС пациентов и является экономически эффективным [30].

В ряде исследований показано, что аспарагиназа, используемая в интенсивной терапии онкогематологических пациентов, истощает пул циркулирующего и внутриклеточного глутамин, подавляя клеточный рост и снижая синтез белка на уровне мРНК инициации трансляции в селезёнке и других тканях [18, 23, 33, 37]. Экспериментальные данные на животных показали хороший иммуномодулирующий эффект при дополнительном введении аланил-глутамин. В частности, установлено, что аспарагиназа тормозит созревание нормальной популяции В- и Т-клеток в тимусе, костном мозге и селезёнке, в то время как оральное потребление аланил-глутамин нормализует популяцию Т- и В-клеток, уменьшает метаболический стресс, поддерживает клеточно-опосредованный иммунитет при химиотерапии [11]. Данные исследования являются весьма перспективными и требуют дальнейшего развития.

Нет единого решения также и в отношении пищевых волокон. Рандомизированное, контролируемое, открытое исследование было предпринято в Египте [17]. Авторами высказано предположение, что обогащение нутритивных диет пищевыми волокнами способно улучшить НС, позитивно влияет на кишечную флору и качество жизни у детей с острым лимфобластным лейкозом, а также может повысить их иммунную реакцию, что в конечном результате позволит дать больше шансов на успешное окончание химиотерапии с меньшим количеством побочных эффектов. Исследование пока не завершено.

В обзоре, посвящённом изучению выживших после онкологических заболеваний детей, выявлено, что дети, которые имеют избыточную массу тела или страдают ожирением, имеют меньше шансов на выживание и чаще подвержены осложнениям. Авторы исследования подчеркивают важную роль пищевых волокон в профилактике осложнений, а также важность пересмотра пищевого рациона как во время, так и после лечения [19].

Таким образом, в настоящее время нет единых научно обоснованных рекомендаций по диагностике недостаточности питания у детей с онкогематологическими заболеваниями. Опубликованные результаты исследований и полученные данные подчеркивают необходимость разработки инди-

видуализированной программы нутритивной поддержки у детей с заболеваниями крови с целью профилактики и коррекции тяжёлых метаболических, инфекционных и других витальных осложнений, а также для улучшения качества жизни во время и после лечения.

Заключение

Во всем мире, с его огромной вариабельностью культур, возможностями диагностики и лечения, особенностями питания населения и различной распространённостью недостаточности питания, большое значение придаётся важности оценки и коррекции НС у детей с онкогематологическими заболеваниями. Однако единые, научно обоснованные рекомендации при назначении макро- и микронутриентов в различных фазах лечения

детей в гематологических отделениях отсутствуют, что обуславливает необходимость дальнейшего поиска путей совершенствования как диагностики, так и коррекции нарушений НС у маленьких пациентов.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

*Тюменская государственная медицинская академия
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54.*

Карпенко Наталья Сергеевна

*ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии
ФПК и ППС.*

Шень Наталья Петровна

*доктор медицинских наук, заведующая кафедрой
анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС.
E-mail: nataliashen@rambler.ru*

Литература

1. Казначеев К. С. Коррекция нутритивной недостаточности у детей с острым лимфобластным лейкозом // Рус. мед. ж. – 2007. – № 25. – С. 1880–1883.
2. Казначеев К. С. Мукозиты ротовой полости у детей с острым лейкозом // Биотехнология. – 2012. – № 1. – С. 69–72.
3. Казначеев К. С., Казначеева Л. Ф., Молокова А. В. и др. Адекватное питание как фактор профилактики функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей // Вопр. практ. педиатрии. – 2014. – № 4. – С. 37–41.
4. Предеина Н. С., Наумов П. В., Жуковская Е. В. Применение аланил-глутамина при критических состояниях в детской онкогематологии // Вестн. интенс. терап. – 2007. – № 2. – С. 84–86.
5. Antillon F, Rossi E, Molina A. L. et al. Nutritional status of children during treatment for acute lymphoblastic leukemia in Guatemala // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2013 Jun. – Vol. 60, № 6. – P. 911–915.
6. August D. A., Huhmann M. B. ASPEN. Clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2009. – Vol. 33, № 5. – P. 472–500.
7. Balthazar M. E., Omana G. L. I., Ortiz H. L. et al. Nutritional status in patients initially hospitalized Hematology Service of the National Cancer Institute // *Nutr. Hosp.* – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 1259–1265.
8. Bauer J., Jurgens H., Fruhwald M. C. Important aspects of nutrition in children with cancer // *Adv. Nutr.* – 2011. – Vol. 2. – P. 67–77.
9. Begum M., Jahan S., Tawfique M. et al. Come out of remission induction in malnourished children with acute lymphoblastic leukemia // *Mymensingh Med. J.* – 2012. – Vol. 21, № 4. – P. 691–695.
10. Brinksma A., Roodbol P. F., Sulkers E. et al. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland) Changes in nutritional status in childhood cancer patients: A prospective cohort study, 2014, № 2, URL: <http://www.biowebspin.com/pubadvanced/article/24508424/>
11. Bunpo P, Murray B., Cundiff J. et al. Alanine-glutamine consumption modifies the suppressive effect of l-asparaginase on lymphocyte populations in mice // *J. Nutr.* February. – 2008. – Vol. 138, № 2. – P. 338–343.
12. Detsky A. S., Mc Laughlin J. R., Baker J. P. et al. What is subjective global assessment of nutritional status? // *Jpen. J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 1987. – Vol. 11. – P. 8–13.
13. Donini L. M., Savina C., Ricciardi L. M. et al. Predict the outcome of artificial nutrition by means of clinical and functional parameters // *Nutrition*. – 2009. – Vol. 25. – P. 11–19.
14. Fuji S., Mori T., Khattry N. et al. Severe weight loss 3 months after allogeneic hematopoietic SCT was associated with an increased risk of subsequent relapse without mortality // *Bone marrow transplantation*. – 2014. – Vol. 6. URL: http://www.unboundmedicine.com/medline/research/Hematopoietic_Stem_Cell_Transplantation?start=70&next=true
15. Gomez-Candela C., Canton B. A., Luengo P. L. M. et al. Eficacia, coste-efectividad y efectos sobre la calidad de vida de la suplementación nutricional // *Nutr. Hosp.* – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 781–792.
16. Gomez-Candela C., Canales A. M. A., Palma M. S. et al. Nutritional intervention in hematology patients // *Nutr. Hosp.* – 2012. – Vol. 27, № 3. – P. 669–680.
17. Investigation: Children's Cancer Hospital Egypt 57357. Effect of oral supplementation with a fibre enriched paediatric sip feed for children with acute lymphocytic leukemia. Verified May 2012 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3782184/>
18. Kessel D., Bosmann H. Effects of L-Asparaginase on protein and glycoprotein synthesis // *FEBS Lett.* –

1970. – Vol. 10. – P. 85–88.
19. Ladas E. J. Review nutritional counseling in survivors of childhood cancer: an essential component of survivorship care // *Children*. – 2014. – Vol. 1, № 2. – P. 107–118.
20. Ling V. G., Shreedhara A. K., Rau A. T. et al. Nutritional assessment of children with hematological malignancies and their subsequent admission to chemotherapy // *Ochsner J.* – 2012. – Vol. 12, № 3. – P. 197–201.
21. Malihi Z., Kandiah M., Chang Y. et al. Nutritional status and quality of life in patients with acute leukemia before and after induction chemotherapy in three hospitals in Tehran, Iran: a prospective study // *Diet. J. Hum. Nutr.* – 2013. – Vol. 26. – P. 123–131.
22. McNeer J. L., Raetz E. A. Acute lymphoblastic leukemia in young adults: Which treatment? // *Curr. Opin. Oncol.* – 2012. – Vol. 24. – P. 487–494.
23. Ollenschlager G., Roth E., Linkesch W. et al. Asparaginase-induced derangements of glutamine metabolism: the pathogenetic basis for some drug-related side-effects // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1988. – Vol. 18. – P. 512–516.
24. Owens J. L., Hanson S. J., McArthur J. A. et al. The need for evidence based nutritional guidelines for pediatric acute lymphoblastic leukemia patients: acute and long-term following treatment // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5. – P. 4333–4346.
25. Park K. Nutrition and health. In: Park K, eds. *Textbook of Preventive and Social Medicine*. 20th ed. Jabalpur: Banarsidas Bhanot. – 2009. – P. 562–564.
26. Pui C. H., Mullighan C. G., Evans W. E. et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: Where are we going and how do we get there? // *Blood*. – 2012. – Vol. 120. – P. 1165–1174.
27. Reinert R. B., Oberle L. M., Wek S. A. et al. Role of glutamine depletion in directing tissue-specific nutrient stress responses to L-asparaginase // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281. – P. 3122–3133.
28. Rzepecki P., Barzal J., Oborska S. Blood and marrow transplantation and nutritional support // *Support Care Cancer*. – 2010. – Vol. 18, Suppl. 2. – P. S57–S65.
29. Rzepecki P., Barzal J., Sarosiek T. et al. Biochemical indicators to assess the nutritional status at transplantation of hematopoietic stem cells: they should be used? Single center experience // *Bone Marrow Transplantation*. – 2007. – Vol. 40. – P. 567–572.
30. Sornsuvit C., Komindr S., Chuncharunee S. et al. Pilot Study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients // *J. Intern. Med. Research*. – 2008. – Vol. 36, № 6. – P. 1383–1391.
31. Tan S. Y., Poh B. K., Nadrah M. H. et al. Nutritional status and dietary intake of children with acute leukaemia during induction or consolidation chemotherapy // *J. Hum. Nutr. Diet.* – 2013. – № 26, Suppl. 1. – P. 23–33.
32. Tylavsky F. A., Smith K., Surprise H. et al. Nutritional intake of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Evidence for bone health interventional opportunities // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2010. – Vol. 55. – P. 1362–1369.
33. Villa P., Corada M., Bartosek I. L-asparaginase effects on inhibition of protein synthesis and lowering of the glutamine content in cultured rat hepatocytes // *Toxicol Lett.* – 1986. – Vol. 32. – P. 235–241.
34. Ziegler T. R., Evans M. E., Fernandez-Estivariz C. et al. Trophic and cytoprotective nutrition for intestinal adaptation, mucosal repair, and barrier function // *Ann. Rev. Nutr.* – 2003. – Vol. 23. – P. 229–261.