

## Результаты

Частота общих ответов (полная ремиссия (ПР)+частичная ремиссия (ЧР)) по завершении ПХТ составила 80%, из них полных ремиссий – 42%. В группе исследования частота общих ответов составила 87,5% (ПР – 46,8%), в группе сравнения 66,6% (ПР-33,3 %). Результаты исследования токсичности по шкале СТСАЕ показали, что гепатотоксичность в исследуемой группе была выше, что, вероятно, обусловлено наличием сопутствующих вирусных гепатитов в группе пациентов с НХЛ на фоне ВИЧ. Общая выживаемость (ОВ) в течение 24 месяцев от начала ПХТ с непрерывной 24-часовой инфузией препаратов по схеме R-ЕРОСН для обеих групп (n=50) составила 74%, в группе пациентов с ВИЧ (группе исследования) – 67,7%, и 84,2% для пациентов без ВИЧ-инфекции (группа контроля) (p=0,182). Выживаемость без прогрессирования составила 58,0%, в группе у пациентов с ВИЧ инфекцией – 51,6%, в контрольной группе 68,4% (p=0,287).

## Заключение

Частота общих ответов у пациентов с НХЛ на фоне ВИЧ составила 87,5 %, пациентов без ВИЧ – 66,6%. Частота токсичности значимо не различалась в группах сравнения. Общая выживаемость в течение 24 месяцев от начала ПХТ у пациентов с НХЛ на фоне ВИЧ составила 67,7%, выживаемость без прогрессирования 51,6% и достоверно не отличалась от выживаемости пациентов без ВИЧ. Полученные данные подтверждают, что безопасность и эффективность ПХТ R-ЕРОСН у пациентов с неходжкинскими лимфомами на фоне ВИЧ сопоставима с группой сравнения.

## Ключевые слова

ВИЧ-ассоциированные лимфомы, НХЛ, химиотерапия, токсичность, ВИЧ-статус.

# Low-bacterial diet in children undergoing HSCT: concept, key principles and unresolved issues

Andrey Yu. Vashura

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Andrey Yu. Vashura

E-mail: avashura@gmail.com, korobezz@mail.ru

## Introduction

Conditioning regimens before HSCT inevitably lead to immunosuppression. Under these conditions, the probability of infections complicating the post-transplant period and negatively affecting the patient's recovery increases dramatically. Therefore, during neutropenia it is required to protect the patient from the possibility of infection. Lungs and gastrointestinal tract are the key gates of infection: because of the "openness", the vital importance of these systems, the complexity of anti-microbial therapy and huge area of their inner surface. Our aim was to compare different studies in the field.

## Objects and methods

As early as in 1960s, the first outlined recommendations on the diet of neutropenia patients were developed (Reimer 1966). Subsequently, the diet under the terms "neutropenic" and "low-microbial" (LMD) became stably included in the guidelines for the support in oncology and hematology. Strict methods of long-term food processing (thermal, hyperbaric, radiation, canning) were used (Aker 1983). The main goal was achieved, but there was a high monotony and taste properties, thus dictating a need for «softening» the regime, and composition of the diet (Preisler 1970). The emergence of a low-bacterial diet (LBD) modified by inclusion of raw, well-washed fruits and vegetables. The effectiveness of LMD, in terms of reducing the risk of infection, begins to be seriously challenged with the 90s.

## Results

Foreign experience (Ziegler 1992, Smith 2000, French 2001,

Wilson 2002, Moody 2006, Van Thiel 2007, Gardner 2008, Stecher 2008, Trifilio 2012) shows that:

- There exist many LMD modifications;
- A diet including raw fruits and vegetables is psychologically better tolerated by patients whereas «sterile» LMD is an additional «burden»;
- No significant differences were found between LMD classic and soft LBD, with respect to duration and presence of infectious complications in patients with neutropenia, including after HSCT;
- There is a reverse effect of «decontamination»: invasion of opportunistic and pathogenic microflora of the intestinal surface with a decrease in the number and activity of gut microflora is faster and more aggressive. In Russia, there are logical inconsistencies with LMD. On the one hand, there is too long cooking. The dishes prepared in this way become tasteless and less useful;
- Limitations for heat-treated nuts, dried fruits and honey. There is no basis for such exceptions in the literature, except for general suggestions and «for any case» concepts;
- Prohibition of fresh vegetables, raw fruits (especially, citrus). At present, there is no clear evidence for exclusion of raw fruits in patients after HSCT (Trifilio 2012). On the other hand, the following products are allowed: marmalade, chocolate, cakes and packed non-yeasted bread, bananas, ice cream sorbet. In addition, there is no clear understanding of the principles of low microbial regimen, why LMD is needed, when it is needed and when it should be cancelled
- There is lack of coherence and universality of dietary ap-

proaches, even within one clinic, e.g., usage of LMD for patients being outside the transplantation box, and especially at home.

## Conclusions

1. LMD prepared by certain rules of treatment, storage and delivery of food, was developed as an additional way to prevent infection.
2. The diet, generally, has low taste properties and high monotony, thus hard to consume it.
3. The researchers conclude that LMD for patients undergoing HSCT is advisable, but with the inclusion of fresh fruits and vegetables. Rigid restrictions may have the opposite effect.

4. There is no universal diet for children after HSCT.

5. Current LMD is imperfect and not always justified, it is necessary to review and unify it on the basis of logical positions of evidence-based medicine, individual approaches, and harm-benefit ratio.

## Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, children, nutrition, neutropenic diet, low-bacterial diet.

# Низкомикробная диета у детей после ТГСК: суть, ключевые принципы и нерешенные вопросы

Андрей Ю. Вашура

Научный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Россия

## Введение

Проведение кондиционирования перед ТГСК неизбежно влечет за собой иммуносупрессию. В этих условиях резко возрастает вероятность инфекций, осложняющих течение посттрансплантационного периода и негативно влияющих на восстановление пациента. Поэтому в период нейтропении требуется максимально оградить пациента от возможности инфицирования. Из всех ворот проникновения инфекции легкие и желудочно-кишечный тракт являются ключевыми: из-за «открытости», жизненной важности этих систем, сложности противомикробной терапии и огромной площади их внутренней поверхности. Нашей целью был анализ литературных работ в этой области.

## Объекты и методы

Еще в 60х годах прошлого столетия были разработаны первые очерченные рекомендации по диете пациентов с нейтропенией (Reimer 1966). Впоследствии диета под терминами «нейтропеническая» и «низкомикробная» (НМД) прочно стала входить в рекомендации по сопровождению пациентов в онкологии и гематологии. Применялись жесткие способы длительной обработки пищи (термическая, гипербарическая, лучевая, консервирование) (Aker 1983). Была достигнута основная цель – низкомикробность, но отмечалась высокая приедаемость и низкие вкусовые качества, что диктовало необходимость «смягчения» режима и состава диеты (Preisler 1970). Появление низкобактериальной диеты (НБД), модифицированной включением сырых, хорошо промытых фруктов и овощей. Эффективность НМД, в ракурсе снижения риска инфекций, начинает серьезно оспариваться с 90-х гг., когда появляются сравнительные исследования.

## Результаты

Зарубежный опыт (Ziegler 1992, Smith 2000, French 2001,

Wilson 2002, Moody 2006, Van Tiel 2007, Gardner 2008, Stecher 2008, Trifilio 2012) показывает, что:

- Имеется множество модификаций НМД; отмечается сложность сравнительного анализа;
- Диета с включением сырых фруктов и овощей переносится пациентами психологически лучше, а «стерильная» НМД является дополнительным «бременем»;
- Не получено достоверных отличий между классической НМД и «мягкой» НБД по длительности и наличию инфекционных осложнений у пациентов с нейтропенией, в т.ч., после ТГСК;
- Имеется обратный эффект «деконтаминации»: заселение условно-патогенной и патогенной микрофлорой поверхности кишки при снижении количества и активности симбионтной микрофлоры происходит быстрее и агрессивнее. В нашей стране в есть особенности НМД, это – сверхдлительное приготовление. Блюда, приготовленные таким образом, становятся невкусными и малополезными;
- Запрет термически обработанных орехов, сухофруктов и меда. Основания таких исключений в литературе нет, кроме общих предположений и понятия «на всякий случай»;
- Запрет зелени, сырых фруктов (особенно цитрусовых). На настоящее время, нет четких доказательств необходимости запрета сырых фруктов у пациентов после ТГСК (Trifilio 2012);

С другой стороны, разрешаются: мармелад, шоколад, пирожные и хлеб бездрожжевой «в упаковке», бананы, мороженое сорбет. Кроме того, нет четкого понимания принципов и задач низкомикробных диет, когда они нужны и когда их можно отменять.

- Отсутствует согласованность и универсальность подхода, даже в рамках одной клиники. Так, практикуется назначение жесткой НМД вне трансплантационного бокса, а тем более – в домашних условиях.

## Выводы

1. НМД, при соблюдении определенных правил приготовления, хранения и доставки пищи, разрабатывалась как дополнительный способ профилактики инфекции.
2. Диета имеет низкие вкусовые качества и высокую приедаемость, что психологически затрудняет ее прием.
3. Исследователи заключают, что НМД после ТГСК показана, но с включением свежих фруктов и овощей. Жесткие ограничения несут обратный эффект.

4. Нет универсальной диеты для детей после ТГСК.

5. Текущая НМД несовершенна и не всегда обоснована, требуется пересмотреть и унифицировать ее, на основании: логики, позиций доказательной медицины, индивидуального подхода, соотношения вреда и пользы.

## Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети, питание, нейтропеническая диета, низкобактериальная диета.

# Anorexia overcoming in patients with cytostatic therapy and hematopoietic stem cell transplantation

Irina N. Zhuk<sup>1,2</sup>, Polina V. Sheveleva<sup>2</sup>, Natalya G. Saltykova<sup>2</sup>, Maksim A. Kucher<sup>2</sup>, Boris V. Afanasyev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Maksim A. Kucher, MD

E-mail: doctorkucher@yandex.ru

## Introduction

Cytostatic therapy and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are treatment options for blood malignancy, often associated with the development of complications, including gastrointestinal toxicity in the early period and endocrine system dysfunction more typical as a late complication. One of the manifestations of which is anorexia, leading to protein-energy malnutrition, body mass wasting, and ultimately cachexia – negative impact factor of overall survival. We aimed to evaluate safety and clinical efficacy of existing appetite stimulants in order to overcome anorexia in the patients.

## Patients and methods

Since 2014, 99 patients with acute myeloid leukemia (n=27), acute lymphoblastic leukemia (n=26), solid tumors (n=12), lymphomas (n=10), chronic myeloid leukemia (n=8), inherited (n=4) and other diseases (n=12) were enrolled to the prospective study. The median age was 20.6 years (2 months to 76 years), among them children (n=68) and adults (n=31). The groups included 59 males and 40 females. HSCT was performed in 75 patients: allogeneic unrelated (n=45), related donors (n=11), haploidentical donors (n=16), autologous (n=3); cytostatic therapy was performed in 20 cases; other methods of treatment (n=4). To treat protein-energy malnutrition in which anorexia was the leading syndrome. Appetite stimulant therapy was carried out in 58 patients, i.e., megestrol acetate (Megace, Bristol-Myers Squibb, USA), 40-320 mg/day (0.8-13.3 mg/kg) orally, divided into 2 doses, duration 1-3 months. 19 patients received levocarnitine (Elkar, PEAK-Pharma, Russia) – 0.3-0.9 g/day (0.61 g/day) orally for 1 month. Taking into the account that prednisolone, for which appetite increase is a common side effect, 22 patients who had received Prednisolone 1-2 mg/kg/day as a part of graft-versus-host disease (GvHD) therapy, were also included into the study. The groups of patients were homogeneous for the main clinical parameters (p=0.3).

## Results

Appetite was restored in 79.3% of patients (n=46) in megestrol acetate group, p=0.0001; 63.6% (n=14) with prednisolone, p=0.0001; 22.2% (n=4), with levocarnitine. Body mass increase was observed in 81% (n=47) of the patients in megestrol acetate group (p=0.05); 50% (n=11) in prednisolone group (p=0.05) and 15.8% (n=3), among levocarnitine-treated patients.

At the beginning of megestrol acetate treatment 27 patients (46.5%) had chronic GvHD of different localization and 29.3% (n=17) had cachexia. Initially, the patients had hypotrophic or cachectic nutritional status, presence or absence of GvHD didn't affect efficiency appetite stimulants (p=0.3). Prednisolone treatment was associated with more frequent rate of complications, 45.4% (n=10) (metabolic disturbances in 7 patients, catabolism in 7 patients, steroid-induced diabetes mellitus in 3 cases, p=0.0001), in comparison with megestrol acetate (n=1, bronchial spasm), and levocarnitine (n=1, allergic reaction manifested by rash).

## Conclusions

Low-dose megestrol acetate is a safe and effective option for anorexia and cachexia treatment in adults and children after HSCT and cytostatic therapy. Use of prednisolone as a GvHD treatment in HSCT recipients was less effective to overcome anorexia, moreover, it was accompanied with enhanced catabolism and metabolic alterations.

## Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease, anorexia, appetite stimulants.