

# Распространенность, клиническое значение и возможности коррекции нарушений обоняния и восприятия вкуса у пациентов с онкологическими заболеваниями

А.Р. Геворков<sup>1</sup>, А.В. Бойко<sup>1</sup>, Е.Э. Волкова<sup>2</sup>, С.В. Шашков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., 3;

<sup>2</sup>ООО «Нутриция Эдванс», Россия, 143421 Московская область, Красногорский район, автодорога «Балтия», 26-й км, БЦ «Рига Лэнд», блок В

**Контакты:** Артем Рубенович Геворков dr.gevorkov@gmail.com

В статье обсуждаются основные вопросы, касающиеся нарушений восприятия вкуса и обоняния, с которыми может столкнуться онколог в своей практике. Описаны механизмы развития дисгевзии и дизосмии, а также их связь с нутритивной недостаточностью. Изложены подходы к оценке сенсорных нарушений до лечения, на всех его этапах и после завершения лучевой терапии и химиотерапии. Представлен мировой опыт ведения больных с подобными изменениями, рассмотрены возможности их коррекции.

**Ключевые слова:** онкологические заболевания, сенсорные нарушения, дисгевзия, дизосмия, лучевая терапия, химиотерапия, качество жизни, сопроводительная терапия, нутритивная недостаточность, нутритивная поддержка

**Для цитирования:** Геворков А.Р., Бойко А.В., Волкова Е.Э., Шашков С.В. Распространенность, клиническое значение и возможности коррекции нарушений обоняния и восприятия вкуса у пациентов с онкологическими заболеваниями. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):53–65.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-53-65

## Prevalence, clinical significance and possible correction of taste and smell abnormalities in patients with oncological diseases

A.R. Gevorkov<sup>1</sup>, A.V. Boyko<sup>1</sup>, E.E. Volkova<sup>2</sup>, S.V. Shashkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>Nutricia Advanced; Block B, Riga Land, 26 km of Baltiya Road, Krasnogorsk District, Moscow Region 143421, Russia

The article discusses main issues relating to abnormal taste and smell, which may an oncologist come across in the treatment practice. It also describes mechanisms of dysgeusia and disosmia development, as well as their relationship with nutritional deficiency. Authors review approaches to assess sensory disorders before treatment, at all the stages and after radiation therapy and chemotherapy. They present the world experience in managing patients with the abnormalities and their possible correction.

**Key words:** oncological diseases, sensory disorder, dysgeusia, disosmia, radiation therapy, chemotherapy, life quality, accompanying therapy, nutritive insufficiency, nutritive support

**For citation:** Gevorkov A.R., Boyko A.V., Volkova E.E., Shashkov S.V. Prevalence, clinical significance and possible correction of taste and smell abnormalities in patients with oncological diseases. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(2):53–65.

## Введение

В настоящее время перед онкологами стоят неразрывно связанные между собой задачи: излечить пациента, провести его реабилитацию, социальную адаптацию и сохранить высокое качество его жизни. Несмотря на постоянное совершенствование методов противоопухолевого лечения, их применение нередко бывает ограничено из-за тяжелого состояния больных, поэтому поддерживающая терапия просто необходима для успеш-

ной реализации плана лечения. Неотъемлемой частью борьбы с онкологическим заболеванием является адекватная терапия сопровождения, в том числе нутритивная поддержка, а профилактика и своевременная коррекция побочных эффектов основного лечения не представляются возможными без постоянного контакта с пациентом и подбора клинического питания.

Большинство пациентов обращаются в специализированные онкологические учреждения уже на поздних

стадиях процесса и с признаками нутритивной недостаточности. Обычно у онкологических больных наблюдается отрицательный энергетический баланс из-за пониженного поступления энергетических субстратов. Энергозатраты постепенно растут, что без соответствующего увеличения калорийности пищи может приводить к потере 1–2 кг мышечной массы в месяц [1–3]. Почти у половины онкологических больных развивается кахексия, коррелирующая с плохим прогнозом [4–5]. При этом у 40–50 % пациентов с нутритивной недостаточностью выявляются нарушения обоняния и восприятия вкуса [6].

Хеморецепция вкуса и запаха играет ключевую роль в жизни любого человека, в том числе формирует ощущения от принимаемой пищи, стимулирует аппетит и позволяет определять качество еды. Нарушение рецепции может быть как проявлением самого заболевания, так и побочным эффектом противоопухолевого лечения [7, 8]. В результате сокращается объем питания, исчезает удовольствие от приема пищи и возможность определения ее качества [7, 9]. Кроме того, ухудшается настроение, снижается социальная активность и качество жизни пациентов [10, 11].

Вкус воспринимают рецепторы в одноименных сосочках на дорсальной и заднебоковой поверхностях языка, а также на задней стенке ротоглотки и мягком небе. Слюна играет ключевую роль в доставке вкусового импульса к рецепторным клеткам. Микроворсинки рецепторных клеток выступают из луковички на поверхность языка и реагируют на растворенные в воде вещества. Эти сигналы поступают через волокна лицевого и языкоглоточного нервов в таламус и далее в соматосенсорную область коры. Рецепторы разных частей языка воспринимают 4 основных вкуса: горького (задняя часть языка), кислого (края языка), сладкого (передняя часть языка) и соленого (передняя часть и края языка). Существуют и другие вкусы, например вкус жирного, умами или металлический привкус [12, 13]. Вкусовые рецепторы обновляются каждые 10 дней [14].

Обоняние также опосредуется химическими сигналами. Молекулы вещества связываются с рецепторами в ресничках нейронов верхнего носового хода, проводящими нервный импульс по обонятельному нерву в одноименную область коры головного мозга. Воспринятый аромат сочетается с ощущением текстуры и температуры, сформированным в коре головного мозга, что в итоге дает общее сенсорное восприятие пищи [15]. Обонятельные рецепторы обновляются каждые 30 дней.

Четко определенных вариантов запаха нет, что усложняет описание обоняемого. В свою очередь, разнообразие вкусов в значительной мере обусловлено обонятельными ощущениями. Например, при насморке, когда обоняние отсутствует, пища кажется безвкусной.

В целом частота нарушений обоняния и восприятия вкуса у онкологических пациентов достигает 70 % [16]. Их этиология при противоопухолевом лечении исследована достаточно полно [11], однако причины развития дизгевзии и дизосмии у больных, не прошедших лечение, остаются не до конца ясными. Предполагается несколько механизмов:

- механический (например, обструкция опухолью обонятельных рецепторов);
- неврологический (нарушение опухолью невралгической проводимости);
- метаболический (например, повышение содержания мочевины в слюне из-за усиления катаболизма) [17, 18].

### **1. Оценка нутритивного статуса, восприятия вкуса и обоняния до начала лечения**

Важно отметить, что снижением массы тела на фоне опухолевой прогрессии врачи нередко пренебрегают, в то время как сам пациент не может адекватно скорректировать свою диету. В ряде исследований было показано, что более чем у 50 % больных облучение начинают на фоне нутритивной недостаточности, а к моменту завершения лечения ее частота превышает 80 % [19–21]. Как сама опухоль, так и побочные эффекты противоопухолевого лечения могут затруднять питание. Вследствие выраженной нутритивной недостаточности могут также более рано проявиться и более тяжело протекать побочные эффекты, что заставляет прерывать лечение и даже полностью прекращать его [22, 23]. Сильно страдает и качество жизни больных [24].

Своевременное выявление пациентов с риском нарушения питания позволяет предотвратить прогрессирующую потерю массы тела и развитие рефрактерной кахексии. Классическими признаками кахексии считаются индекс массы тела  $<20 \text{ кг/м}^2$ , а также концентрация альбумина  $<30 \text{ г/л}$ . По современным представлениям, синдром анорексии-кахексии включает 3 симптома: непреднамеренная потеря массы тела свыше 10 % от исходной за 6 мес, низкая калорийность рациона ( $\leq 1500 \text{ ккал/сут}$ ), повышенный уровень С-реактивного белка ( $\geq 10 \text{ мг/л}$ ) [25]. Для сохранения положительного азотистого баланса и жировых запасов количество калорий, полученных из жиров и углеводов, должно на 130 % превышать уровень основного обмена. Согласно рекомендациям Европейского общества специалистов по клиническому питанию и метаболизму (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) суточные потребности пациента в белке составляют 1–1,5 г/кг, в энергии – 20–25 ккал/кг при постельном режиме и 30–35 ккал/кг при амбулаторном лечении.

Нарушения восприятия вкуса и запаха оценивают субъективными и объективными методами [26, 27]. Существует 2 основных пути получения результатов:

обнаружение и узнавание. Обнаружение — осознание вкусовых или обонятельных ощущений. Узнавание подразумевает, что вкус или запах общеизвестен и может быть назван (например, соленый вкус, запах кофе). При тестировании используют понятие порога — минимального стимула, требуемого для обнаружения ощущения или узнавания конкретного вкуса/запаха. Повышенный порог подразумевает снижение чувствительности, сниженный порог — ее повышение [12]. Порог обнаружения обычно ниже, чем порог узнавания, однако тестирование должно быть стандартизированным, чтобы учесть это.

**Объективная оценка.** С целью исследования восприятия вкуса применяют электрогустометрию с аппликацией электродов на вкусовые рецепторы языка. Электрический ток подается с целью оценки порога обнаружения [26]. Хотя в исследованиях и подчеркивается обоснованность, надежность и воспроизводимость результатов использования метода, однако на практике оно ограничено в связи со слабой корреляцией электрически и химически вызванных вкусовых ощущений [28]. Кроме того, тест не позволяет оценить порог узнавания.

Для оценки общей или локальной чувствительности в полости рта применяют дегустационные жидкости с различными характеристиками. Для исключения ошибки в процессе дегустации искомое вещество включают в ряд плацебо. Однако метод требует больших затрат времени и труда, а результаты его использования неточны, так как дегустационная жидкость может попадать на различные участки полости рта [29, 30]. Свою роль играет и изменение слюноотделения в результате противоопухолевого лечения, приводящее к нарушению хеморецепции [12].

Объективные методы оценки обоняния при раке включают применение так называемых нюхательных палочек, ингаляцию растворов и тест Университета Пенсильвании для идентификации запаха (University of Pennsylvania Smell Identification Test). Нюхательные палочки похожи на шариковые ручки и содержат различные запахи (в наборе от 16 до 48) [31, 32]. Они были валидированы в различных популяциях [31, 33], а также относительно дешевы. Вдыхание растворов для определения порога чувствительности, например фенилметилэтилкарбинола [34, 35] или ментола, отличается значительной вариабельностью в восприятии одного и того же вещества, а также дискриминации различных веществ между собой [36, 37]. При проведении теста Университета Пенсильвании для идентификации запаха применяются карты, пропитанные различными запахами [38]. Преимущество этого метода — наличие базы референсных данных 4000 человек [39]. Однако этот тест не позволяет определять порог обнаружения запаха.

Таким образом, наибольшую доказательную базу имеют электрогустометрия для оценки вкусовых ощу-

щений и нюхательные палочки для оценки обоняния. Однако результаты их использования также во многом противоречивы. С одной стороны, это может быть связано с различиями в дизайне исследований. С другой стороны, существует вероятность, что у ряда пациентов дисгевзия и дизосмия могли быть не выявлены при тестировании, что существенно снижает практическую ценность исследований. Необходимо дальнейшее совершенствование объективных методов оценки нарушений восприятия вкуса и запаха в рамках научных исследований, прежде чем их можно будет рекомендовать к рутинному клиническому применению.

**Субъективная оценка.** Несмотря на то что объективные методы лучше подходят для изучения физиологических процессов нарушений вкусовых и обонятельных ощущений, субъективные методы позволяют точнее описать ощущения самих больных и более надежны при прогнозировании изменений в их пищевом поведении [16].

Результаты применения объективных и субъективных методов нередко не соответствуют друг другу. Это, вероятно, обусловлено различиями в технике исследований, вариабельностью дизайна исследований, индивидуальными особенностями болезни, такими как локализация первичной опухоли или схема лечения. Но до сих пор не проведены исследования, дизайн которых учитывал бы эти факторы. Сдерживает исследователей то, что на сегодняшний день отсутствуют валидированные международные опросники [27]. Хемосенсорный опросник Голдберга, состоящий из 8 пунктов, удачно составлен и оптимизирует затраты времени на заполнение и обработку. Однако он валидирован только для больных раком головы и шеи. Шведский опросник из 33 пунктов [16] включает информацию о режиме и длительности химиотерапии, но применялся только одной группой исследователей. Американская анкета из 41 пункта валидирована, однако информация об опыте ее применения скудна. Недавно была разработана шкала оценки изменений вкусовых ощущений на фоне химиотерапии, обладающая высокой надежностью и информативностью, но она редко упоминается в научной литературе и позволяет оценить исключительно вкус. Существует опросник «Исследование вкуса и запаха», специально разработанный для оценки качества и выраженности изменений ощущения вкуса и запаха (табл. 1), который достаточно удобен для заполнения, но неоднократно менялся и требует валидации [40–43]. Это наиболее часто применяемый опросник (как при онкопатологии, так и при других заболеваниях), что позволяет сравнивать его данные в разных исследованиях. Тем не менее при сравнительном анализе следует учитывать как различия в дизайне исследований, так и различия в длительности наблюдения. Простота использования в клинических условиях делает его удобным для

Таблица 1. Опросник сенсорных изменений [40–43]

Table 1. Sensory changes questionnaire [40–43]

Утверждение Statement	Оценка от 0 до 5 баллов Rating from 0 to 5 points	Комментарии Comments
<b>Вкус</b> Taste		
Я заметил изменение в моем восприятии вкуса I have noticed a change in my sense of taste		
Я заметил общий вкус I noticed a common taste		
Я испытываю аномальную чувствительность к соли I am experiencing an abnormal sensitivity to salt		
Я испытываю аномальную чувствительность к сладкому I am experiencing an abnormal sensitivity to sweet		
Я испытываю аномальную чувствительность к горькому I am experiencing an abnormal sensitivity to bitter		
Я испытываю аномальную чувствительность к кислому I am experiencing an abnormal sensitivity to sour		
Я заметил металлический привкус I noticed a metallic taste		
У меня постоянный дурной вкус во рту I have a persistent bad taste in mouth		
Я заметил другие странные вкусы I noticed other strange tastes		
Пища имеет не такой вкус, как раньше A food tastes different than it used to		
<b>Запах</b> Odors		
Я заметил изменение в моем обонянии I have noticed a change in my sense of smell		
Запахи сильнее Odors are stronger		
Запахи слабее Odors are weaker		
Пища пахнет иначе, чем раньше A food smells different than it used to		
<b>Температура</b> Temperature		
Я испытываю аномальную чувствительность к горячей пище I have an abnormal sensitivity to hot food		
Я испытываю аномальную чувствительность к холодным продуктам I have an abnormal sensitivity to cold food		
<b>Другие клинические расстройства</b> Other clinical disorders		
Я испытываю трудности с глотанием твердой пищи I'm having trouble swallowing solid food		
Я испытываю трудности с глотанием жидких продуктов I'm having trouble swallowing liquid foods		
Я заметил сухость во рту I noticed a dry mouth		
Я заметил тошноту и рвоту I noticed nausea and vomiting		
Я заметил раны во рту I noticed the mouth wounds		

субъективной оценки вкусовых ощущений и обоняния. И все же для его рутинного применения требуется дополнительная проверка.

**Распространенность изменений вкусовых и обонятельных ощущений.** Следует заметить, что на сегодняшний день не получены достоверные статистические

сведения о распространенности дисгевзии и дизосмии среди пациентов с онкологическими заболеваниями, что связано с отличиями субъективной и объективной оценки нарушений при сборе данных и с активным применением в терапии сопровождения противорвотных и анальгетических средств. Кроме того, большая часть публикаций посвящена изменениям, обусловленным лекарственной и лучевой терапией опухолей головы и шеи. Тем не менее считается, что распространенность подобных нарушений недооценена [44, 45]. Так, еще в исследовании 1998 г. S. Newell и соавт. пришли к выводу, что изменения вкусовых ощущений не были выявлены врачами в 36 % случаев [45]. Нередко пациенты знают об этих нарушениях, но не придают им значения либо не могут точно описать свои вкусовые и обонятельные ощущения, а медики, в свою очередь, не уделяют внимания симптомам, которые они считают малозначимыми и не поддающимися коррекции [11, 46].

Ввиду тесной физиологической связи вкусового и обонятельного анализаторов целесообразна совместная оценка их функции. Согласно имеющимся данным, встречается повышение и снижение порога обнаружения и узнавания основных вкусов [7, 47–49]. На фоне лекарственной и лучевой терапии нередко появляется горький, химический, металлический или тошнотворный вкус [12, 43]. Например, в исследовании S. Newell и соавт. [45] металлический вкус ощущали 32 % больных раком молочной железы, колоректальным раком, опухолями головы и шеи, раком легких, желудка и другими видами рака, получавших химиотерапевтическое и/или лучевое лечение. N. Sarhill и соавт. зарегистрировали подобные нарушения у 16 % больных раком легкого [50]. В ряде исследований при помощи субъективных и объективных методов оценки выявлено повышение порога восприятия соленого после химиотерапии у пациентов с поздними стадиями опухолевого поражения [51].

Встречаются публикации об изменении порога обнаружения или узнавания запахов, хотя информация довольно скудна [52]. При описании искаженного запаха часто фигурирует понятие прогорклого [53], хотя стандартных определений, как ранее уже упоминалось, в литературе не встречается. Запахи анализируются в лимбической системе, которая также обрабатывает воспоминания, эмоции и продуцирует галлюцинации во время сильных эмоциональных потрясений. В результате во время химиотерапии на фоне тревоги пациенты ощущают химический запах [54, 55].

**Изменения восприятия вкуса и запаха у онкологических пациентов до лечения.** На сегодняшний день имеются единичные публикации, посвященные изменению вкусовых и обонятельных ощущений у онкологических больных, не получавших лечения, причем приведенные в этих публикациях данные нередко противоречат

друг другу. Распространенность нарушений значительно варьирует в зависимости от источника. Чаще всего дисгевзию и дизосмию еще до лечения описывают при раке головы и шеи [56–58], однако механизмы развития нарушений еще мало изучены [26]. Ни тяжесть, ни длительность сохранения нарушений у этих пациентов неизвестны, что затрудняет интерпретацию результатов исследований и определение причин возникновения дисгевзии и дизосмии. Так, по результатам 2 небольших исследований с использованием объективной либо субъективной оценки порога вкусовых ощущений у нелеченых больных раком пищевода и легкого различий по сравнению с контрольной группой вообще не было обнаружено [18, 59]. Однако L.E. Spotten и соавт. при помощи тех же методов установили, что почти половина больных с солидными опухолями (в основном раком молочной железы или простаты) предъявляют жалобы на изменение вкуса и запаха до начала лечения [60].

## **2. Нутритивная поддержка и изменения вкусовых и обонятельных ощущений в процессе лечения**

Нутритивная поддержка должна начинаться еще до лечения, поскольку в большинстве источников отмечен положительный ее эффект на всех этапах ведения пациентов с онкологическими заболеваниями [61, 62]. Скрининг и мониторинг недостаточности питания должны проводиться на протяжении всего срока лечения больного. С этой целью применяются специальные опросники: Nutritional Risk Screening, Subjective Global Assessment и разработанный Европейским обществом химиотерапевтов (European Society for Medical Oncology), а также оцениваются антропометрические и лабораторные показатели, характеризующие недостаточность питания. Европейское общество специалистов по клиническому питанию и метаболизму для скрининговой оценки нутритивного риска рекомендует использовать шкалу Nutritional Risk Screening, состоящую из 2 блоков [63]. По рекомендациям Европейского общества химиотерапевтов можно использовать балльную шкалу. Учитывая основные показатели тяжести синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма (потерю массы тела, гипоальбуминемию и др.), можно рассчитать индекс нутритивного риска по G.P. Vuzby и соавт. Все указанные варианты скрининга подробно описаны в практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии 2016 г. по нутритивной поддержке онкологических больных [64].

На основании полученных данных рассчитывают потребности конкретного пациента. У больных с избыточной массой тела ориентируются на идеальную (рекомендуемую) массу тела, а при гипотрофии — на существующие показатели. Идеальная масса тела не связана напрямую с внешним видом пациента. У пациентов с ожирением может развиваться нарушение белкового

питания и, несмотря на избыточную массу тела, у них может наблюдаться нутритивный дефицит [65].

В настоящее время применяют несколько способов нутритивной поддержки: энтеральное питание через зонд или гастростому, пероральный прием жидких высококалорийных смесей через трубочку или очень маленькими глотками (sip feeding – сипинг) и парентеральное питание.

Энтеральное питание через зонд или гастростому назначают при невозможности перорального приема пищи (дисфагии, выраженном болевом синдроме). Зонд устанавливают в случае предполагаемой длительности такого питания не более 6 нед. Энтеральное питание через назогастральный или назоинтестинальный зонд не оптимально, поскольку зонд травмирует облучаемые слизистые оболочки. Гастростомия позволяет доставлять питание в желудочно-кишечный тракт в обход облучаемых органов.

Пероральный прием жидких смесей предпочтителен, так как наиболее физиологичен, способствует сохранению нормального акта глотания и ранней реабилитации пациентов. Пероральный прием энтеральных смесей с повышенным содержанием белка и калорий удовлетворяет повышенную потребность в белке и энергии, когда сохранена возможность самостоятельного питания через рот [61, 66].

Парентеральное питание играет меньшую роль, чем энтеральное, поскольку последнее сохраняет функцию желудочно-кишечного тракта, а питательные вещества усваиваются естественным путем более эффективно [64, 67]. Парентеральное питание включает введение источников энергии (растворов углеводов и жировых эмульсий) и пластического материала для синтеза белка (растворов аминокислот). Наиболее перспективно применение систем «все в одном». В ряде случаев оптимальным будет назначение смешанного варианта питания в виде комбинации лечебного энтерального и парентерального.

Итак, нутритивная поддержка необходима до начала противоопухолевого лечения при значительном снижении массы тела за последние 3 мес (на 10 % и более), индексе массы тела  $<18,5 \text{ кг/м}^2$ , нарушении приема пищи или сокращении его объема в короткие сроки. По возможности назначают сипинг, а в качестве альтернативы устанавливают назогастральный зонд или накладывают гастростому. Расчет нормы потребления калорий проводят из расчета 25–30 ккал/кг/сут при суточной дозе белка не менее 1,0–1,5 г/кг. Пациентам удобно использовать готовые смеси с повышенным содержанием белка. Особо следует обратить внимание на необходимость повторного скрининга непосредственно перед началом лечения. Принципиальна нормализация уровня общего белка, альбумина, лимфоцитов, а также положительная динамика массы тела. Подготовка к лечению, а также своевременный

индивидуальный подбор терапии сопровождения с учетом соматического состояния больных и объема планируемого противоопухолевого воздействия необходимы для успешного излечения и сохранения качества жизни пациентов.

Борьба с нутритивной недостаточностью, развившейся из-за побочных эффектов противоопухолевого лечения, считается важнейшей задачей ведения больных с онкозаболеваниями. Особую роль играет сбалансированность рациона, которую отражает стабильная масса тела. Необходимо подчеркнуть, что нутритивная поддержка назначается с лечебной целью, поскольку в период лучевого лечения возрастает потребность организма в энергии и белке. У пациентов без выраженной дисфагии, проходящих лучевое и лекарственное лечение, методом выбора является пероральное энтеральное питание. Нутритивная терапия должна начинаться сразу при выявлении нутритивной недостаточности или при отсутствии питания через рот в достаточном объеме в течение 7 дней (табл. 2). Энтеральное лечебное питание начинают при неадекватности диетического питания через рот (обеспечивающего  $<60 \%$  общих энергетических потребностей в течение 10 дней). Для сипинга предпочтительно использование высокобелковых смесей. Основные потребности пациента определяют, исходя из общего количества потребляемой энергии и количественного соотношения различных питательных веществ. Необходимое количество калорий чаще всего рассчитывают с учетом энергетических затрат, стараясь компенсировать дефицит энергии и предотвратить его нарастание [61, 62, 68]. Пациентам, получающим лучевое и лекарственное лечение, назначают смеси, обогащенные омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами и пищевыми волокнами (табл. 3) [69]. При этом рекомендованная энергетическая ценность должна превышать в 1,5 раза расчетную относительную калорийность (по Harris–Benedict), отношение количества калорий к количеству азота должно составлять 150 : 1. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты обладают противовоспалительным, антиоксидантным действием, а также усиливают аппетит, что важно для пациентов со сниженным аппетитом и нарушением восприятия вкуса [70]. Пищевые волокна в составе смесей помогают нормализовать работу кишечника, нарушение которой – постоянная проблема больных с опухолями различных локализаций, не получающих адекватного питания и принимающих обезболивающие препараты. Возможно сочетание перорального питания с приемом энтеральных смесей, обогащением натуральных продуктов, а также другие сочетания видов питания, в том числе с парентеральным.

**Изменения восприятия вкуса и запаха при химиотерапии.** Химиотерапия вызывает вышеуказанные изменения вследствие цитотоксического повреждения

**Таблица 2.** Показания к назначению энтерального питания, разработанные Европейским обществом химиотерапевтов и Европейским обществом специалистов по клиническому питанию и метаболизму (2011)

Table 2. Indications for the enteral nutrition, developed by the European Society for Medical Oncology/European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (2011)

Показания Indications	Уровень доказательности* Grade of recommendation*
Наличие недостаточности питания Undernutrition already exists	C
Пациент не принимал пищу более 7 дней The patient will be unable to eat for >7 days	C
Неадекватный прием пищи (<60 % от необходимого суточного количества килокалорий в течение 10 дней и дольше) An inadequate food intake (<60 % of estimated energy expenditure for >10 days)	C
Потеря массы тела вследствие недостаточного приема пищи Weight losing due to insufficient nutritional intake	B

\*Уровни доказательности: B – средний (когортные исследования и исследования типа случай – контроль); C – низкий (неконтролируемые исследования и консенсусы специалистов).

\*Grade of recommendation: B – medium (cohort and case – control studies); C – low (uncontrolled studies and specialist consensus).

**Таблица 3.** Принципы выбора специализированного питания

Table 3. Principles to select specialized nutrition

Состояние Condition	Рекомендации Recommendations
Невозможность принимать достаточный объем пищи Inability to take sufficient amount of food	Высококалорийная пища с повышенным содержанием питательных веществ, прием этой пищи малыми порциями High energy products with high nutrient content taken by small portions
Выраженный мукозит Severe mucositis	Пища, обогащенная омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами Products enriched with omega-3 polyunsaturated fatty acids
Нарушение стула Stool impairment	Питание, обогащенное пищевыми волокнами Products enriched with dietary fiber
Тошнота, нарушения вкуса, отвращение к пище Nausea, abnormal taste, food aversion	Продукты без выраженного вкуса и запаха, и/или продукты, имеющие яркий вкус (фрукты/шоколад и т. п.), и/или охлаждающие/согревающие продукты Products without pronounced taste and smell, and/or products with a bright taste (fruit/chocolate, etc.), and/or cooling/warming products

быстро делящихся вкусовых и обонятельных рецепторных клеток [11]. Химиопрепараты также могут вызвать появление горького вкуса, попадая к рецепторам со слюной или путем диффузии из капилляров [71]. Вкусовые нарушения могут быть связаны с развитием орального мукозита, ксеростомии и кариеса зубов [17]. Цитотоксические препараты также могут влиять на восприятие запаха, вызывая ощущение собственного запаха или воздействуя на центральную и/или периферическую нервную систему [71].

Вкусовые изменения, спровоцированные химиотерапией, возникают в 20–70 %, а обонятельные – в 16–49 % случаев. Расхождение в цифрах распространенности дизосмии и дисгевзии может быть связано с разницей в скорости обновления обонятельных и вкусовых рецепторов (в среднем 30 и 10 дней соответственно) на фоне повреждающего действия химиопрепаратов [72].

Чаще всего наблюдается нарушение ощущения соленого и сладкого [16, 73], реже горького и кислого [47, 74, 75], иногда больные отмечают возникновение металлического вкуса [76]. На сегодняшний день не имеется данных о связи нарушений с первичной локализацией опухоли [16, 47]. Наиболее выраженные дизосмия и дисгевзия возникают при применении таксанов и иринотекана [60], а наименее выраженные изменения – при использовании гемцитабина. В то же время подобные нарушения возможны при приеме циклофосфамида, антагонистов фолиевой кислоты, метотрексата и препаратов платины. Срок от начала химиотерапии до возникновения изменений также варьирует. Некоторые пациенты отмечали, что нарушения начались во время или вскоре после первого применения химиопрепаратов [16], а другие сообщали о нарушениях только после 2-го или 3-го цикла [76]. А. Voltong и соавт. обратили внимание на волнообразный характер изменений вкусовых ощущений на фоне адьювантной химиотерапии с развитием гипогевзии в начале каждого курса лечения и последующим восстановлением вкусовых ощущений до нормы через 8 нед после завершения химиотерапии [77]. В публикациях часто упоминается также снижение чувствительности [47, 78] и искажение восприятия запаха моющих средств, парфюмерии, пищи и тела [16, 73]. Несмотря на то что достоверная информация о различиях в нарушении обоняния в зависимости от типа химиопрепаратов отсутствует, недавно было установлено, что порог восприятия запахов в большей степени меняется при применении 5-фторурацила и капецитабина по сравнению с использованием цисплатина и карбоплатина [78].

**Изменения восприятия вкуса и запаха при лучевой терапии.** Ионизирующее излучение может повреждать сенсорные рецепторы в облучаемой области [79]. При лучевой терапии по поводу опухолей головы и шеи может нарушаться функция слюнных желез, выражающаяся

в гипосаливации. Сухость во рту приводит к снижению вкусовых ощущений из-за ограниченной доставки раздражителей к хеморецепторам [80].

Современные исследования изменений вкусовых и обонятельных ощущений на фоне лучевой терапии в основном включают больных опухолями головы и шеи, хотя недавно появилась публикация о подобном исследовании с участием больных глиомой [81]. В среднем дисгевзия и дизосмия встречаются у 70 и 50 % больных соответственно. Отмечался повышенный порог ощущения всех основных вкусов [80, 82, 83]. Согласно полученным данным минимальная доза облучения, способная вызвать изменения вкуса, составляет 15–30 Гр [84]. Никаких существенных различий в ощущениях у больных, получавших лучевое лечение по схемам традиционного фракционирования и гиперфракционирования, выявлено не было, хотя снижение лучевой нагрузки на околоушные слюнные железы путем модуляции интенсивности лучевой терапии обеспечивало более комфортный прием пищи [85]. Скорее всего, это связано с сохранением слюноотделения и вкусовых ощущений в процессе терапии.

Вопрос об изменении обоняния во время лучевой терапии остается спорным. Так, в некоторых публикациях приводится информация о субъективных жалобах пациентов на потерю обоняния [81], но в других работах при объективной оценке обоняния изменений выявлено не было [85]. Дискретной же оценки степени выраженности изменений не было представлено ни в одном исследовании.

**Изменения вкусовых и обонятельных ощущений при гормоно- и иммунотерапии.** На сегодняшний день влияние гормоно- и иммунотерапии на вкусовые ощущения и обоняние у онкологических больных представляется малоизученным. В ранее проведенных исследованиях дизосмия выявлена при врожденном и постменопаузальном гипогонадизме, при этом обоняние нормализовалось на фоне заместительной гормонотерапии [86, 87]. Исходя из этого, можно предположить, что гормонотерапия способна приводить к дизосмии у пациентов с онкологическими заболеваниями. Учитывая, что гормоно- и иммунотерапия все чаще используются для борьбы с опухолями, необходимы дальнейшие исследования с целью оценки их влияния на восприятие вкуса и запаха.

**Клиническое значение изменений восприятия вкуса и запаха при онкологических заболеваниях.** Нормальные вкусовые и обонятельные ощущения – неотъемлемая часть жизни любого человека, так что их нарушение может кардинально ухудшить качество жизни и даже заставить его страдать. Дисгевзия и дизосмия не только снижают ценность приема пищи, но и могут вызывать к ней отвращение [11]. Подобные нарушения могут развиваться не только в результате противоопухолевого лечения, но и до него, подавляя желание принимать

пищу у больных, уже имеющих высокий риск нутритивной недостаточности [60, 88]. Может снизиться и социальная активность, поскольку прием пищи играет одну из ключевых ролей в общественной жизни людей [71]. В итоге снижается качество жизни в целом.

Следует отметить, что значение дисгевзии и дизосмии в онкологической практике явно недооценено. Формализация рекомендаций по нутритивной поддержке не решает проблему нежелания больных принимать пищу, в том числе по причине отвращения к ней. В ряде исследований на фоне нарушений восприятия вкуса и запаха на поздних стадиях онкологических заболеваний было выявлено существенное снижение потребления калорий (430–1100 ккал/сут). В итоге среднее потребление энергии пациентами (19 ккал/кг/сут) не соответствует необходимому с учетом энергозатрат (22–24 ккал/кг/сут) [89]. Сокращается и перечень употребляемых продуктов питания, в том числе в ущерб их питательной ценности. В исследовании R. Mattes и соавт. до 55 % респондентов ощущали неприятный запах и горький вкус продуктов с высоким содержанием белка, особенно красного мяса, и поэтому избегали их [88]. Такие особенности пищевого поведения усугубляют дефицит белка, уже имеющего место при онкопатологии, что негативно влияет на состояние мышечной ткани и приводит к нутритивной недостаточности [89]. В целом нутритивные нарушения выявляются у 40–50 % онкологических больных вне зависимости от типа и распространенности онкологических заболеваний [4, 5, 90]. Эта цифра возрастает до 90 % у больных с распространенным опухолевым процессом [91, 92]. Необходимо отметить, что неадекватное питание пациентов может быть причиной необратимой потери мышечной массы [93]. Нутритивная недостаточность ассоциируется с плохой переносимостью противоопухолевого лечения [94], ростом частоты побочных эффектов химиотерапии и облучения, послеоперационных осложнений, а также увеличением их выраженности [95–97].

### **3. Нутритивная поддержка на фоне изменений вкусовых и обонятельных ощущений после завершения противоопухолевого лечения**

Несмотря на то что вкусовые и обонятельные рецепторы регулярно обновляются, противоопухолевое лечение может обуславливать необратимые изменения: повреждение рецепторов, уменьшение их числа, нарушения функции нерва или повреждения слюнных желез и гипосаливации [11]. На сегодняшний день распространенность дисгевзии и дизосмии в ранние и поздние сроки после противоопухолевого лечения колеблется соответственно от 9 до 100 % и от 12 до 18 % [98–101]. При этом по мере увеличения срока, прошедшего после лечения, распространенность вышеуказанных нарушений уменьшается. Чаще всего

нарушалось восприятие горького и соленого, хотя имели место изменения и других основных вкусов, в том числе умами [98, 102]. Большинство исследований были посвящены поздним эффектам лучевой терапии при лечении больных опухолями головы и шеи. Время восстановления хемосенсорной функции после различных видов лечения в публикациях значительно различается. Хотя в исследовании L. McLaughlin была показана равная частота нарушений вкуса и обоняния как через 3 мес, так и через 28 лет после противоопухолевого лечения [103], большинство исследователей сходятся во мнении, что в наибольшей степени изменения выражены через 3–8 нед лечения [80, 83, 84, 104]. Восстановление сенсорной функции до нормального уровня обычно занимает 6–12 мес, но это зависит от целого ряда факторов, в том числе тяжести онкологического заболевания и объема проведенного лечения. Лучевая терапия больше влияет на вкус, чем на обоняние, и последнее восстанавливается в течение 6–9 мес после облучения [17].

#### **4. Коррекция сенсорных нарушений у онкологических пациентов**

Несмотря на то что нередко сенсорные нарушения вкуса и обоняния носят транзиторный характер, они значительно меняют пищевое поведение, что обуславливает развитие нутритивной недостаточности, достоверно коррелирующей с ухудшением результатов борьбы с онкологическими заболеваниями, а также со значительным снижением качества жизни пациентов. Таким образом, коррекция дисгевзии и дизосмии принципиальна для обеспечения адекватной нутритивной поддержки, сохранения качества жизни, психологического комфорта и социальной адаптации больных.

В общемедицинской практике предлагаются такие методы коррекции нарушений, как выборочное усиление вкуса, применение пластиковой посуды, медленное жевание еды, а также использование ледяных чипсов [105]. Голландские коллеги во главе с J.J. De Naan в 2018 г. опубликовали первый опыт дифференцированного подхода к нутритивной поддержке с учетом сенсорных нарушений у больных онкологическими заболеваниями различных локализаций [106]. Исследование включало 50 пациентов, прошедших противоопухолевое лекарственное лечение в самостоятельном варианте либо в сочетании с лучевой терапией. Все пациенты субъективно оценивали изменения вкуса и затем вслепую выбирали питательные смеси с 5 разными вкусами. В ходе исследования было выбрано 3 разнонаправленных вкуса, позволяющих рассчитывать на формирование положительного пищевого поведения. Особенность питания — не только фруктовый или нейтральный вкус, но и согревающий либо охлаждающий эффект, обусловленный активацией тройничного нерва. Такие разработки открывают новые воз-

можности для подбора клинического питания с учетом развивающейся у больных симптоматики. Так, при гипогевзии и гипоосмии у пациентов, получающих лекарственное противоопухолевое лечение, высока вероятность положительного эффекта питания с согревающим действием. Сенсорные нарушения на фоне лучевого мукозита включают также выраженное ощущение жжения, при котором облегчение наступает при приеме смесей с охлаждающим эффектом. Для включения в рекомендации и рутинную практику специального лечебного питания с подобными дополнительными вкусовыми и термическими свойствами требуется дальнейшее изучение вопроса в рамках исследований.

#### **Заключение**

Проблема адекватной нутритивной поддержки пациентов, получающих лечение по поводу онкологических заболеваний, остается одной из актуальных в современной онкологии и теснейшим образом связанной с сенсорными нарушениями в результате роста опухоли и противоопухолевого лечения. При анализе представленных в публикациях данных мы столкнулись со значительной вариабельностью частоты возникновения вкусовых и обонятельных нарушений в зависимости от распространенности опухолевого процесса и методов лечения: от 16 до 70 % при химиотерапии и от 50 до 70 % при лучевой терапии. Нарушения, возникающие до начала противоопухолевого лечения и после излечения, а также на фоне гормональной и иммунотерапии, оказались малоизученными. Неясной остается и связь между опухолеассоциированной симптоматикой и нутритивной недостаточностью.

Следует отметить, что на сегодняшний день не разработано единых стандартов оценки нарушений восприятия вкуса и запаха. Разнородность подходов не позволяет однозначно назвать оптимальные методы оценки сенсорных нарушений. Субъективная оценка точнее отражает ощущения пациентов и дает возможность лучше прогнозировать изменения пищевого поведения. Оценка вкусовых и обонятельных ощущений должна быть включена в перечень параметров, характеризующих нутритивный статус больных на всех этапах их ведения. Только в этом случае возможна оценка истинной распространенности и тяжести нарушений восприятия вкуса и запаха у пациентов с онкологическими заболеваниями. В таком случае становится возможной адекватная нутритивная поддержка пациентов — не только ежедневное обеспечение необходимого объема нутриентов, но и индивидуальный подбор лечебного питания с учетом желаний и ощущений самих больных. Индивидуальный выбор питания на основании особенностей восприятия вкуса и запаха позволяет по-новому взглянуть на нутритивную поддержку и в перспективе значительно улучшить качество жизни пациентов, а также наладить контакт с ними и своевременно корректировать их пищевое поведение.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Barrera R. Nutritional support in cancer patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(5 Suppl):S63–71. DOI: 10.1177/014860710202600516.
- Bozzetti F, Gavazzi C., Miceli R. et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24(1):7–14. DOI: 10.1177/014860710002400107.
- Bozzetti F. Nutrition and gastrointestinal cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4(6):541–6.
- Mondello P, Mian M., Aloisi C. et al. Cancer cachexia syndrome: pathogenesis, diagnosis, and new therapeutic options. *Nutr Cancer* 2015;67(1):12–26. DOI: 10.1080/01635581.2015.976318.
- Hébuterne X., Lemarié E., Michallet M. et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(2):196–204. DOI: 10.1177/0148607113502674.
- Yavuzsen T, Walsh D., Davis M.P. et al. Components of the anorexia-cachexia syndrome: gastrointestinal symptom correlates of cancer anorexia. *Support Care Cancer* 2009;17(12):1531–41. DOI: 10.1007/s00520-009-0623-5.
- Hutton J.L., Baracos V.E., Wismer W.V. Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007;33(2):156–65. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2006.07.017.
- Brisbois T.D., de Kock I.H., Watanabe S.M. et al. Characterization of chemosensory alterations in advanced cancer reveals specific chemosensory phenotypes impacting dietary intake and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2011;41(4):673–83. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2010.06.022.
- Bernhardson B.M., Tishelman C., Rutqvist L.E. Taste and smell changes in patients receiving cancer chemotherapy: distress, impact on daily life, and self-care strategies. *Cancer Nurs* 2009;32(1):45–54. DOI: 10.1097/01.NCC.0000343368.06247.74
- Brisbois T.D., Hutton J.L., Baracos V.E., Wismer W.V. Taste and smell abnormalities as an independent cause of failure of food intake in patients with advanced cancer – an argument for the application of sensory science. *J Palliat Care* 2006;22(2):111–4.
- Hong J.H., Omur-Ozbek P., Stanek B.T. et al. Taste and odor abnormalities in cancer patients. *J Support Oncol* 2009;7(2):58–65.
- Epstein J.B., Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol* 2010;46(2):77–81. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.008.
- Chaudhari N., Landin A.M., Roper S.D. A metabotropic glutamate receptor variant functions as a taste receptor. *Nat Neurosci* 2000;3(2):113–9. DOI: 10.1038/72053.
- Sugita M. Taste perception and coding in the periphery. *Cell Mol Life Sci* 2006;63(17):2000–15. DOI: 10.1007/s00018-006-6100-0.
- Rolls E.T. Brain mechanisms underlying flavour and appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006;361(1471):1123–36. DOI: 10.1098/rstb.2006.1852.
- Bernhardson B.M., Tishelman C., Rutqvist L.E. Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2008;16(3):275–83. DOI: 10.1007/s00520-007-0319-7.
- Duffy V., Fast K., Lucchina L., Bartoshuk L. Oral sensation and cancer. In: *Principles and practice of palliative care and supportive oncology*. Ed. by A. Berger, R. Portenoy, D. Weissman. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. Pp. 178–193.
- Kamath S., Booth P., Lad T.E. et al. Taste thresholds of patients with cancer of the esophagus. *Cancer* 1983;52(2):386–9.
- Langius J.A., Doornaert P., Spreunenberg M.D. et al. Radiotherapy on the neck nodes predicts severe weight loss in patients with early stage laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 2010;97(1):80–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.02.017.
- Matthews T.W., Lampe H.B., Dragosz K. Nutritional status in head and neck cancer patients. *J Otolaryngol* 1995;24(2):87–91.
- Unsal D., Mentes B., Akmansu M. et al. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study. *Am J Clin Oncol* 2006;29(2):183–8.
- Meyer F., Fortin A., Wang C.S. et al. Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head-and-neck cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(4):1454–62. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.022.
- Capuano G., Grosso A., Gentile P.C. et al. Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Head Neck* 2008;30(4):503–8. DOI: 10.1002/hed.20737.
- Langius J.A., van Dijk A.M., Doornaert P. et al. More than 10 % weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life. *Nutr Cancer* 2013;65(1):76–83. DOI: 10.1080/01635581.2013.741749.
- Обухова О.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.П. Питательная поддержка в онкологии. *Онкогинекология* 2014;(1):34–45. [Obukhova O.A., Kurmuikov I.A., Kasiya Sh.R. Nutritional support in oncology. *Oncoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2014;(1):34–45. (In Russ.)].
- Mahmoud F.A., Aktas A., Walsh D., Hullihen B. A pilot study of taste changes among hospice in patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2011;28(7):487–92. DOI: 10.1177/1049909111402187.
- Gamper E.M., Zabernigg A., Wintner L.M. et al. Coming to your senses: detecting taste and smell alterations in chemotherapy patients. A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2012;44(6):880–95. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2011.11.011.
- Murphy C., Quiñonez C., Nordin S. Reliability and validity of electrogustometry and its application to young and elderly persons. *Chem Senses* 1995;20(5):499–503. DOI: 10.1093/chemse/20.5.499.
- Berling K., Knutsson J., Rosenblad A., von Unge M. Evaluation of electrogustometry and the filter paper disc method for taste assessment. *Acta Otolaryngol* 2011;131(5):488–93. DOI: 10.3109/00016489.2010.535850.
- Mueller C., Kallert S., Renner B. et al. Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated “taste strips”. *Rhinology* 2003;41(1):2–6.
- Hummel T., Sekinger B., Wolf S.R. et al. ‘Sniffin’ sticks’: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997;22(1):39–52. DOI: 10.1093/chemse/22.1.39.
- Kobal G., Hummel T., Sekinger B. et al. “Sniffin’ sticks”: screening of olfactory performance. *Rhinology* 1996;34(4):222–6.
- Fjaeldstad A., Kjaergaard T., Van Hartvelt T.J. et al. Olfactory screening: validation of Sniffin’ Sticks in Denmark. *Clin Otolaryngol* 2015;40(6):545–50. DOI: 10.1111/coa.12405.
- Ovesen L., Hannibal J., Sørensen M., Allingstrup L. Food intake, eating-related complaints, and smell and taste sensations in patients with cancer of the lung, ovary and breast undergoing chemotherapy. *Clin Nutr* 1991;10(6):336–41.
- Schiffman S.S., Sattely-Miller E.A., Taylor E.L. et al. Combination of flavor enhancement and chemosensory education improves nutritional status in older cancer patients. *J Nutr Health Aging* 2007;11(5):439–54.
- Stevens J., Cain W., Burke R. Variability of olfactory thresholds. *Chem Senses* 1988;13(4):643–53.

37. Heywood P.G., Costanzo R.M. Identifying normosmics: a comparison of two populations. *Am J Otolaryngol* 1986;7(3):194–9.
38. Hoffman H.J., Cruickshanks K.J., Davis B. Perspectives on population-based epidemiological studies of olfactory and taste impairment. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1170:514–30. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04597.x.
39. Doty R.L. Office procedures for quantitative assessment of olfactory function. *Am J Rhinol* 2007;21(4):460–73.
40. Heald A.E., Pieper C.F., Schiffman S.S. Taste and smell complaints in HIV-infected patients. *AIDS* 1998;12(13):1667–74.
41. Brisbois T.D., de Kock I.H., Watanabe S.M. et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol* 2011;22(9):2086–93. DOI: 10.1093/annonc/mdq727.
42. Mirlohi S., Duncan S.E., Harmon M. et al. Analysis of salivary fluid and chemosensory functions in patients treated for primary malignant brain tumors. *Clin Oral Investig* 2015;19(1):127–37. DOI: 10.1007/s00784-014-1211-8.
43. McGreevy J., Orreval Y., Belqaid K. et al. Characteristics of taste and smell alterations reported by patients after starting treatment for lung cancer. *Support Care Cancer* 2014;22(10):2635–44. DOI: 10.1007/s00520-014-2215-2.
44. Heckel M., Stiel S., Ostgathe C. Smell and taste in palliative care: a systematic analysis of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272(2):279–88. DOI: 10.1007/s00405-014-3016-4.
45. Newell S., Sanson-Fisher R.W., Giris A., Bonaventura A. How well do medical oncologists' perceptions reflect their patients' reported physical and psychosocial problems? Data from a survey of five oncologists. *Cancer* 1998;83(8):1640–51.
46. Zabernigg A., Gamper E.M., Giesinger J.M. et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist* 2010;15(8):913–20. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0333.
47. Steinbach S., Hummel T., Böhner C. et al. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1899–905. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.2690.
48. Williams L.R., Cohen M.H. Altered taste thresholds in lung cancer. *Am J Clin Nutr* 1978;31(1):122–5. DOI: 10.1093/ajcn/31.1.122.
49. Belqaid K., Tishelman C., McGreevy J. et al. A longitudinal study of changing characteristics of self-reported taste and smell alterations in patients treated for lung cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2016;21:232–41. DOI: 10.1016/j.ejon.2015.10.009.
50. Sarhill N., Mahmoud F., Walsh D. et al. Evaluation of nutritional status in advanced metastatic cancer. *Support Care Cancer* 2003;11(10):652–9. DOI: 10.1007/s00520-003-0486-0.
51. Imai H., Soeda H., Komine K. et al. Preliminary estimation of the prevalence of chemotherapy-induced dysgeusia in Japanese patients with cancer. *BMC Palliat Care* 2013;12(1):38. DOI: 10.1186/1472-684X-12-38.
52. Lehrer S., Levine E., Bloomer W.D. Abnormally diminished sense of smell in women with oestrogen receptor positive breast cancer. *Lancet* 1985;2(8450):333.
53. Comeau T.B., Epstein J.B., Migas C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: a review of current knowledge. *Support Care Cancer* 2001;9(8):575–80.
54. Schiffman S.S. Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA* 1997;278(16):1357–62.
55. Bartoshuk L.M. Chemosensory alterations and cancer therapies. *NCI Monogr* 1990;9(9):179–84.
56. Gill S.S., Frew J., Fry A. et al. Priorities for the head and neck cancer patient, their companion and members of the multidisciplinary team and decision regret. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(8):518–24. DOI: 10.1016/j.clon.2011.03.014.
57. Melo Filho M.R., Rocha B.A., Pires M.B. et al. Quality of life of patients with head and neck cancer. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013;79(1):82–8.
58. Chencharick J.D., Mossman K.L. Nutritional consequences of the radiotherapy of head and neck cancer. *Cancer* 1983;51(5):811–5.
59. Belqaid K., Orreval Y., McGreevy J. et al. Self-reported taste and smell alterations in patients under investigation for lung cancer. *Acta Oncol* 2014;53(10):1405–12. DOI: 10.3109/0284186X.2014.895035.
60. Spotten L., Corish C., Lorton C. et al. Subjective taste and smell changes in treatment-naïve people with solid tumours. *Support Care Cancer* 2016;24(7):3201–8. DOI: 10.1007/s00520-016-3133-2.
61. Duguet A., Bachmann P., Lallemand Y. Summary report of the Standards, options and recommendations for malnutrition and nutritional assessment in patients with cancer. *Br J Cancer* 2003;89 Suppl 1:S92–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601089.
62. Снеговой А.В., Лейдерман И.Н., Салтанов А.И., Стрельчук В.Ю. Основные принципы и технологии клинического питания в онкологии. Методическое руководство для врачей. М., 2006. [Snegovoy A.V., Leyderman I.N., Saltanov A.I., Strelchuk V.Yu. Main principles and technologies of clinical nutrition in oncology. Guidelines for doctors. Moscow, 2006. (In Russ.).]
63. Kondrup J., Allison S.P., Elia M. et al. ESPEN Guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22(4):415–21.
64. Снеговой А.В., Бесова Н.С., Веселов А.В. и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли 2016;(4, спецвып. 2):434–50. [Snegovoy A.V., Besova N.S., Veselov A.V. et al. Practical guidelines for nutritional support of cancer patients. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2016;(4, Spec Issue 2):434–50. (In Russ.).] DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-434-450.
65. Снеговой А.В., Сельчук В.Ю., Салтанов А.И. Нутрикомп АДН Браун Файбер у больных раком желудка с послеоперационными осложнениями. Вестник интенсивной терапии 2003;(2):86–7. [Snegovoy A.V., Selchuk V.Yu., Saltanov A.I. Nutricomp ADN Brown Fibre in patients with stomach cancer and postoperative complications. Vestnik intensivnoy terapii = Intensive Care Herald 2003;(2):86–7. (In Russ.).]
66. Sánchez Alvarez C., Nuñez Ruiz R., Morán García V. [Nutritional support in the patient with GI malignancy (In Spanish)]. *Nutr Hosp* 2005;20(2):38–40.
67. Луфт В.М., Луфт А.В. Нутриционная поддержка онкологических больных: возможности и противоречия. Vestnik intensivnoy terapii = Intensive Care Herald 2008;(2):43–50. [Luft V.M., Luft A.V. Nutritional support of cancer patients: possibilities and contradictions. Intensive Care Bulletin 2008;(2):43–50. (In Russ.).]
68. Bozzetti F., Bozzetti V. Efficacy of enteral and parenteral nutrition in cancer patients. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 2005;10:127–39. DOI: 10.1159/000083302.
69. Снеговой А.В., Салтанов А.И., Манзюк Л.В. и др. Оценка эффективности нутритивной поддержки энтеральной смесью «Фортикер» у пациентов с онкологическими заболеваниями в период лучевой и химиотерапии. Вестник интенсивной терапии 2009;(4):77–83. [Snegovoy A.V., Saltanov A.I., Manzuk L.V. et al. Evaluation of the efficiency of the nutrition support with Forticare enteral mixture at patients with oncologic diseases during the radial and chemical therapy. Vestnik intensivnoy terapii = Intensive Therapy Herald 2009;(4):77–83. (In Russ.).]
70. Elia M., Van Bokhorst-de van der Schueren M.A., Garvey J. et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with

- cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 2006;28(1):5–23.  
DOI: 10.3892/ijo.28.1.5.
71. Epstein J.B., Phillips N., Parry J. et al. Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(11):785–92.  
DOI: 10.1038/sj.bmt.1703716.
  72. Pfister S., Dietrich M.G., Sidler C. et al. Characterization and turnover of CD73/IP(3)R3-positive microvillar cells in the adult mouse olfactory epithelium. *Chem Senses* 2012;37(9):859–68.  
DOI: 10.1093/chemse/bjs069.
  73. Bernhardtson B.M., Tishelman C., Rutqvist L.E. Chemosensory changes experienced by patients undergoing cancer chemotherapy: a qualitative interview study. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(4):403–12.  
DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2006.12.010.
  74. Steinbach S., Hundt W., Schmalefeldt B. et al. Effect of platinum-containing chemotherapy on olfactory, gustatory, and hearing function in ovarian cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(2):473–80.  
DOI: 10.1007/s00404-012-2307-5.
  75. Nishijima S., Yanase T., Tsuneki I. et al. Examination of the taste disorder associated with gynecological cancer chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):674–8.  
DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.015.
  76. Wickham R.S., Rehwaldt M., Kefer C. et al. Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1999;26(4):697–706.
  77. Boltong A., Aranda S., Keast R. et al. A prospective cohort study of the effects of adjuvant breast cancer chemotherapy on taste function, food liking, appetite and associated nutritional outcomes. *PLoS One* 2014;9(7):e103512.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0103512.
  78. Riga M., Chelis L., Papazi T. et al. Hyposmia: an underestimated and frequent adverse effect of chemotherapy. *Support Care Cancer* 2015;23(10):3053–8.  
DOI: 10.1007/s00520-015-2675-z.
  79. Hölscher T., Seibt A., Appold S. et al. Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol* 2005;77(2):157–63.  
DOI: 10.1016/j.radonc.2005.09.015.
  80. Yamashita H., Nakagawa K., Tago M. et al. Taste dysfunction in patients receiving radiotherapy. *Head Neck* 2006;28(6):508–16.  
DOI: 10.1002/hed.20347.
  81. Leyrer C.M., Chan M.D., Peiffer A.M. et al. Taste and smell disturbances after brain irradiation: a dose-volume histogram analysis of a prospective observational study. *Pract Radiat Oncol* 2014;4(2):130–5.  
DOI: 10.1016/j.prro.2013.06.003.
  82. Ovesen L., Hannibal J., Sørensen M. Taste thresholds in patients with small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991;117(1):70–2.
  83. Sandow P.L., Hejrat-Yazdi M., Heft M.W. Taste loss and recovery following radiation therapy. *J Dent Res* 2006;85(7):608–11.  
DOI: 10.1177/154405910608500705.
  84. Ripamonti C., Zecca E., Brunelli C. et al. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer* 1998;82(10):1938–45.
  85. Lin A., Kim H.M., Terrell J.E. et al. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(1):61–70.
  86. Doty R.L., Tourbier I., Ng V. et al. Influences of hormone replacement therapy on olfactory and cognitive function in postmenopausal women. *Neurobiol Aging* 2015;36(6):2053–9.  
DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.02.028.
  87. Ros C., Alobid I., Centellas S. et al. Loss of smell but not taste in adult women with Turner's syndrome and other congenital hypogonadisms. *Maturitas* 2012;73(3):244–50.  
DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.07.012.
  88. Mattes R., Arnold C., Boraas M. Learned food aversion among cancer chemotherapy patients. Incidence, nature, and clinical implications. *Cancer* 1987;60(10):2576–80.
  89. Bosaeus I., Daneryd P., Svanberg E., Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001;93(3):380–3.
  90. Holmes S. Food avoidance in patients undergoing cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 1993;1(6):326–30.
  91. Cunningham R.S., Bell R. Nutrition in cancer: an overview. *Semin Oncol Nurs* 2000;16(2):90–8.
  92. Viganó A., Bruera E., Jhangri G.S. et al. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000;160(6):861–8.
  93. Aapro M., Arends J., Bozzetti F. et al. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol* 2014;25(8):1492–9.  
DOI: 10.1093/annonc/mdu085.
  94. Arends J., Bodoky G., Bozzetti F. et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006;25(2):245–59.  
DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.020.
  95. Andreyev H.J., Norman A.R., Oates J., Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998;34(4):503–9.
  96. Hill A., Kiss N., Hodgson B. et al. Associations between nutritional status, weight loss, radiotherapy treatment toxicity and treatment outcomes in gastrointestinal cancer patients. *Clin Nutr* 2011;30(1):92–8.  
DOI: 10.1016/j.clnu.2010.07.015.
  97. Jagoe R.T., Goodship T.H., Gibson G.J. The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3):936–43.
  98. Baharvand M., Shoaleh Saadi N., Barakian R., Moghaddam E.J. Taste alteration and impact on quality of life after head and neck radiotherapy. *J Oral Pathol Med* 2013;42(1):106–12.  
DOI: 10.1111/j.1600-0714.2012.01200.x.
  99. Johannesen T.B., Rasmussen K., Winther F.Ø. et al. Late radiation effects on hearing, vestibular function, and taste in brain tumor patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(1):86–90.
  100. Cohen J., Laing D.G., Wilkes F.J. et al. Taste and smell dysfunction in childhood cancer survivors. *Appetite* 2014;75:135–40.  
DOI: 10.1016/j.appet.2014.01.001.
  101. Janssens G.O., Langendijk J.A., Terhaard C.H. et al. Quality-of-life after radiotherapy for advanced laryngeal cancer: results of a phase III trial of the Dutch Head and Neck Society. *Radiother Oncol* 2016;119(2):213–20.  
DOI: 10.1016/j.radonc.2016.02.023.
  102. DeWys W.D., Walters K. Abnormalities of taste sensation in cancer patients. *Cancer* 1975;36(5):1888–96.
  103. McLaughlin L. Taste dysfunction in head and neck cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2013;40(1):E4–13.  
DOI: 10.1188/13.ONF.E4-E13.
  104. Maes A., Huygh I., Weltens C. et al. De Gustibus: time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002;63(2):195–201.
  105. Kershaw J.C., Mattes R.D. Nutrition and taste and smell dysfunction. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surgery* 2018;4(1):3–10.  
DOI: 10.1016/j.wjorl.2018.02.006.
  106. De Haan J.J., Moshage Y., Kluijthoofd D. et al. Impact of taste alterations during systemic anti-tumour therapy on the liking of oral nutritional supplements with adapted flavours. *Ann Oncol* 2018;29(suppl 8):viii603–40.

**Вклад авторов**

А.Р. Геворков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.В. Бойко: написание текста статьи;

Е.Э. Волкова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.В. Шашков: написание текста статьи.

**Authors' contributions**

A. R. Gevorkov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A. V. Boyko: article writing;

E. E. Volkova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

S. V. Shashkov: article writing.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

А.Р. Геворков/A. R. Gevorkov: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>

А.В. Бойко/A. V. Boyko: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0059>

Е.Э. Волкова/E. E. Volkova: <https://orcid.org/0000-0003-2613-4122>

С.В. Шашков/S. V. Shashkov: <https://orcid.org/0000-0002-1683-0434>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 15.05.2019. **Принята к публикации:** 13.06.2019.

**Article received:** 15.05.2019. **Accepted for publication:** 13.06.2019.