

Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных: патогенетические аспекты и возможности лечения

А.В. Снеговой, В.Б. Ларионова, И.Б. Кононенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Антон Владимирович Снеговой anvs2012@gmail.com

Введение. Современные стандарты лечения как солидных опухолей, так и опухолей системы крови предусматривают обязательную оценку объективного статуса больного. Один из его важных критериев — нутритивный статус. Недооценка роли нутритивной поддержки при лечении онкологических больных приводит к ухудшению результатов лечения за счет прогрессирующего уменьшения нутритивного статуса и развития синдрома анорексии-кахексии (CACS), являющегося независимым неблагоприятным фактором, приводящим к гибели больного.

Увеличение числа онкологических пациентов, относящихся к контингенту с факторами риска развития CACS, требует не только пристального внимания клиницистов к данной проблеме, но и разработки четких рекомендаций по диагностике и ведению таких больных. Это может способствовать решению сразу нескольких задач. Во-первых, позволит оптимизировать мониторинг онкологических больных, предрасположенных к развитию CACS, при проведении противоопухолевого лечения. Во-вторых, обеспечит возможность разработки диагностического алгоритма для его предупреждения. В-третьих, использование выявленных критериев для прогнозирования течения и исхода осложнений как амбулаторно, так и в стационаре будет направлено на создание благоприятных условий для проведения противоопухолевой терапии и тем самым на улучшение отдаленных результатов лечения и качества жизни больных.

Изучение механизмов развития CACS, возможностей коррекции этого состояния говорит о необходимости применения мульти-модальной концепции и отказе от поиска «волшебной таблетки».

Представлены результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования, проведенного в онкологических и гематологических отделениях учреждений здравоохранения.

Цель исследования — оценка эффективности пероральной нутритивной поддержки препаратом Фортикер (FortiCare) у онкологических больных в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование были включены 96 пациентов с опухолями II–IV стадий. Лучевую терапию получали 28 больных, химиотерапию — 68. Информацию о пациентах собирали с помощью индивидуальной регистрационной карты. Больные были рандомизированы по тактике нутритивной поддержки (1:1). В исследуемой группе при лучевой ($n = 14$) и химиотерапии ($n = 34$) пациенты принимали энтеральное питание Фортикер перорально по 125 мл 3 раза в день на фоне обычного для них питания. Пациенты контрольной группы во время проведения курса лучевой терапии ($n = 14$) получали необходимое количество калорий за счет обычного питания. При химиотерапии пациентам контрольной группы ($n = 34$) при недостатке суточного каллоража назначали дополнительное парентеральное питание.

Результаты и заключение. На фоне приема Фортикера наблюдались меньшие снижение массы тела ($p \leq 0,05$), частота мукозитов ротовой полости и эзофагитов ($p > 0,05$). В исследуемой группе при химиотерапии диарея ($p < 0,001$) и запоры ($p < 0,05$) отмечались реже, чем в контрольной группе. Также зафиксировано снижение частоты гематологической токсичности (лейкопении, тромбоцитопении) ($p > 0,05$).

Ключевые слова: синдром анорексии-кахексии, САКОБ, CACS, нутритивная поддержка, химиотерапия, лучевое лечение, недостаточность статуса питания

Для цитирования: Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б. Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных: патогенетические аспекты и возможности лечения. Онкогематология 2020;15(4):91–102.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-91-102



Anorexia-cachexia syndrome in cancer patients: pathogenetic aspects and treatment options

A.V. Snegovoy, V.B. Larionova, I.B. Kononenko

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Background. Modern standards for the treatment of both solid tumors and tumors of the blood system provide a mandatory assessment of the objective status of the patient. One of the important criteria of which is nutritional status. Underestimating the role of nutritional support in the treatment of cancer patients leads to a deterioration of treatment results due to the progressive deterioration of nutritional status and the development of cancer anorexia cachexia syndrome (CACS), which is an independent adverse factor leading to the death of the patient. The increase in the number of cancer patients with risk factors for CACS development requires not only close attention of clinicians to this problem, but also the development of clear recommendations for the diagnosis and management of such patients. This can contribute to solving several problems at once. First, it will allow optimizing monitoring of cancer patients predisposed to CACS development during anticancer

treatment. Secondly, it will provide an opportunity to develop a diagnostic algorithm to prevent it. Third, the use of the identified criteria for predicting and outcome of complications both on an outpatient basis and in a hospital will be aimed at creating favorable conditions for anti-cancer therapy and thereby improving long-term treatment results and patients quality of life.

Studying the mechanisms of development of CACS, the possibilities of correcting this condition, indicate the need for a multimodal concept and the rejection of the search for a "magic pill".

The results of a multicenter, prospective randomized study conducted in the oncology and hematology departments of healthcare institutions. **Objective:** to evaluate the effectiveness of FortiCare oral nutritional support in cancer patients under the real clinical practice.

Materials and methods. The study included 96 patients with stage II–IV tumors. Radiation therapy was received by 28 patients, chemotherapy – by 68 patients. Patient information was collected using an individual registration card. The patients were randomized according to nutritional support tactics (1:1). In the study group, with radiation ($n = 14$) and chemotherapy ($n = 34$), patients received enteral nutrition Forticare orally 125 ml 3 times a day in parallel with their usual diet. Patients in the control group during radiation therapy ($n = 14$) received the required amount of calories from their usual diet. During chemotherapy, patients in the control group ($n = 34$) with a lack of daily calorie intake received additional parenteral nutrition.

Results and conclusion. While taking FortiCare, there was a smaller loss of body weight ($p \leq 0.05$), a frequency of mucositis of the oral cavity, and esophagitis ($p > 0.05$). With chemotherapy, the incidence of diarrhea ($p < 0.001$) and constipation ($p < 0.05$) was detected less frequently than in the control group. A decrease in the frequency of hematological toxicity (leukopenia, thrombocytopenia) was noted ($p > 0.05$).

Key words: anorexia-cachexia syndrome, CACS, nutritional support, chemotherapy, radiation treatment, malnutrition status

For citation: Snegovoy A.V., Larionova V.B., Kononenko I.B. Anorexia-cachexia syndrome in cancer patients: pathogenetic aspects and treatment options. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2020;15(4):91–102. (In Russ.).

Введение

В патогенезе нутритивной недостаточности развитие синдрома анорексии-кахексии (САКОБ, CACS) считают ведущим. По данным многочисленных исследований, распространенность этого синдрома составляет 60–80 %. К группе высокого риска развития CACS относятся пациенты, страдающие раком желудка, поджелудочной железы, лимфомами с поражением желудочно-кишечного тракта (рис. 1) [1].

Синдром анорексии-кахексии — мультифакторный процесс с нарастающей потерей массы скелетной мускулатуры (с потерей жировой ткани или без нее) в результате снижения потребления пищи и дисбаланса метаболических процессов в организме, что сопровождается нарушениями белкового и энергетического обменов.

Патогенез CACS представляет сложный процесс, состоящий из (рис. 2):

- изменения физиологических связей в системе грелин—лептин—нейромедиаторы;

- активации катаболических факторов (белка ZAG молекулы-лиганда, лизирующего жировую ткань, липидмобилизирующего фактора LMF и протеинмобилизирующего фактора PMF);
- потери мышечной и жировой ткани;
- провоспалительной «цитокиновой бури».

Основной патогенетический механизм CACS обусловлен воздействием медиаторов на органы-мишени в результате воспаления, уменьшения потребления объемов пищи, нарушения метаболизма. Такие изменения являются необратимыми и приводят к прогрессивному ухудшению функционального статуса пациента. Многие опухоли и клетки мишени (скелетная мускулатура, жировая ткань, иммунная система и печень) индуцируют воспалительный ответ, что сопровождается выделением медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов 1 и 6). Остается неизвестным место продукции цитокинов: первичная опухоль или иммунная система. В результате воспаления и воздействия медиаторов на головной

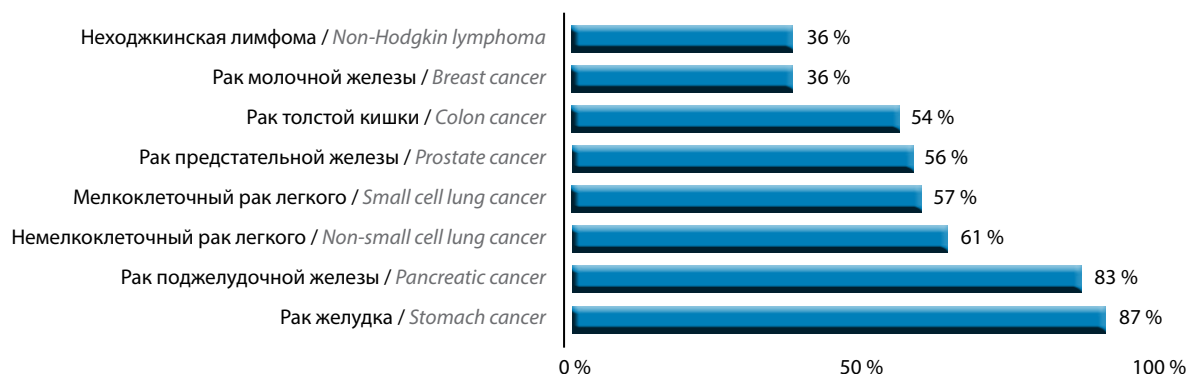


Рис. 1. Распространенность синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных, мультицентровые данные (адаптировано из [1] с разрешения авторов)

Fig. 1. The prevalence of anorexia-cachexia syndrome in cancer patients, multicenter data (adapted from [1] with the permission of the authors)

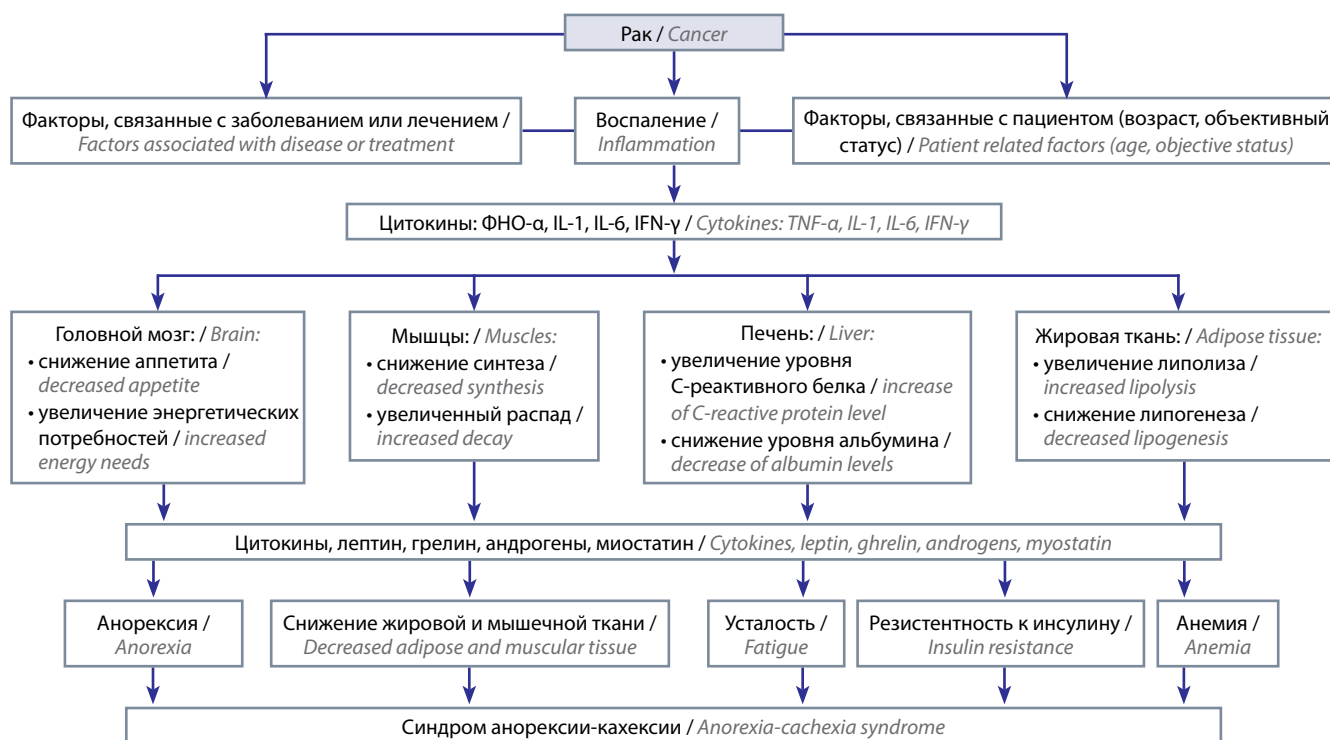


Рис. 2. Общая схема патогенеза синдрома анорексии-кахексии. ФНО — фактор некроза опухоли; IL — интерлейкин; IFN — интерферон
Fig. 2. Pathogenesis of anorexia-cachexia syndrome. TNF — tumor necrosis factor; IL — interleukin; IFN — interferon

мозг и другие органы развиваются такие клинические симптомы, как усталость, бессонница, изменение настроения, летаргия, депрессия, лихорадка, когнитивные нарушения, гипералгезия, снижение социального взаимодействия.

Важную роль в патогенезе CACS играет ускоренный катаболизм, обусловленный развитием опухоли, сопутствующей патологией, нутритивным дефицитом и противоопухолевой терапией. Катаболические процессы связаны и со снижением анаболизма за счет дефицита уровней инсулиноподобного фактора 1-го типа и тестостерона. Это приводит к нерациональному использованию жировой и мышечной ткани, уменьшению мышечной массы и увеличению усталости.

У онкологических больных нарушен баланс между миостатином и инсулиноподобным фактором 1-го типа за счет гиперактивации миостатина, который блокирует инсулиноподобный фактор 1-го типа, что приводит к развитию мышечного истощения. Снижение мышечной ткани — патологический процесс, который возникает в результате мышечной атрофии. Объем мышечной ткани прогрессивно перерождается. Мышечные волокна постепенно истончаются, в тяжелых случаях их количество резко уменьшается, иногда они полностью исчезают. Мышечная атрофия возникает в результате активности специфических молекул (миостатин, инсулиноподобный фактор 1-го типа) и протеосом (убиквитина), которые подавляют синтез протеинов и ускоряют процессы деградации мышечной ткани. В норме убиквитин участвует в ремоделировании мышечной ткани за счет деградации «старого»

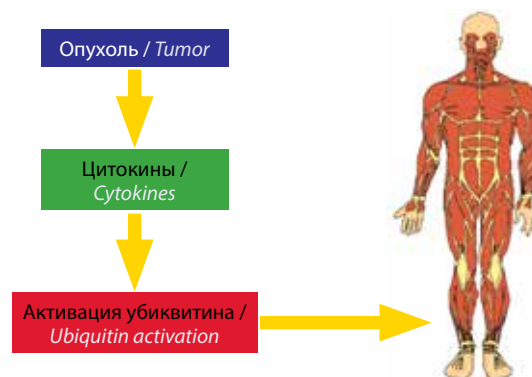


Рис. 3. «Выгорание» мышечной ткани (адаптировано из [2] с разрешения авторов)
Fig. 3. “Burnout” of muscular tissue (adapted from [2] with the permission of the authors)

мышечного белка. У онкологических больных происходит постоянная активация убиквитина из-за секреции цитокинов, что приводит к избыточной деградации и «выгоранию» мышечной ткани. Белок миостатин — цитокин, который в основном находится в мышечной ткани, связываясь с рецептором активина 2-го типа, стимулирует внутриклеточные каскады, которые тормозят мышечный рост и нарушают дифференцировку клеток. Миостатин активируется инсулиноподобным фактором 1-го типа путем блокирования передачи сигнала с рецептора активина 2-го типа (рис. 3).

Патологическая потеря жировой ткани происходит в результате ингибирования липогенеза и ускорения липолиза. В этом процессе важную роль играет системный

воспалительный ответ и липидмобилизирующий фактор, секретируемый опухолью. Также происходит гиперэкспрессия гормоночувствительной и триглицеридной липаз, которые усиливают деградацию жировой ткани с выделением в системный кровоток свободных триглицеридов и глицерола.

Среди факторов, участвующих в патогенезе CACS, цитокинам отводят особое место.

Фактор некроза опухоли. В 1893 г. P. Szani и соавт. описали регрессию объема злокачественной опухоли после инъекции бактериальных токсинов. A. Cerami и соавт., проводя экспериментальные исследования, выделили гуморальный фактор, который вызывал некроз опухоли и развитие кахексии. Этот фактор, идентичный ФНО, был назван кахектином. ФНО усиливает состояние гиперметаболизма, что клинически сопровождается повышением температуры тела, потреблением кислорода, увеличением белкового обмена и липолиза [3, 4].

Интерферон γ , подобно ФНО, способствует развитию кахексии [1].

Интерлейкин 1 вызывает лихорадку, анорексию, снижает потребление пищи. **Интерлейкин 6** при развитии CACS у онкологических больных является синергистом в действии других цитокинов, может воздействовать на печень в острой фазе ответа [1].

Другой важный фактор в развитии CACS — срыв механизмов регуляции в системе **грелин—лептин—нейропептиды** [1]. В результате нарушения нейрогенной регуляции возникает дисбаланс в передаче сигналов между желудком и гипоталамусом. В норме в гипоталамусе расположены центры голода и насыщения, которые возбуждаются гуморальными и рефлекторными влияниями. Ответственными нейропептидами являются лептин, контролирующий чувство насыщения, и грелин, активирующий чувство голода. Эти нейромедиаторы вырабатываются в желудке и передают сигналы в гипоталамус к рецепторам нейропептида Y, контролирующим процессы приема пищи.

Грелин, название которого происходит от *ghrelin* (на языке хинди — рост), — гормон, участвующий в регуляции аппетита, синтезируется в кишечнике, отвечает за долговременную регуляцию процессов усвоения пищи, стабильность массы тела, контролирует энергетические потребности, секрецию гормона роста, ингибирует действие цитокинов. При развитии злокачественного процесса синтез грелина снижается [1].

Первые исследования **лептина** как регулятора метаболизма жировой ткани начались в 1958 г., в 1998 г. ученые Friedman, Halaas и Caro опубликовали большие обзоры «Лептин: с 1958 г. до наших дней». Предварительные данные свидетельствовали о том, что уровень лептина в крови является афферентным сигналом отрицательной обратной связи, регулирующим количество жировой ткани. Кроме этого, было обнаружено, что лептин провоцирует злокачественную

трансформацию и злокачественные клетки в первую очередь поражают области тела, содержащие лептин. Чем больше у человека жировых клеток, тем больше лептина в крови. Люди с избыточной массой тела чаще подвержены развитию злокачественного новообразования.

Лептин — пептидный гормон белой жировой ткани — оказывает действие на многие ядра и структуры мозга. Он связывается с рецепторами в гипоталамусе, таламусе и других отделах головного мозга, вызывает повышенное использование жиров в энергетическом обмене, снижение аппетита, регулирует массу тела. Когда уровень лептина в крови повышается, возникает чувство насыщения. Действие лептина определяется его воздействием на проопиомеланокортиновые нейроны в гипоталамусе. В норме лептин, секретируемый адипоцитами и клетками кишечника, дает информацию гипоталамусу о поступлении калорий в организм и запасе жира в депо.

- При низком уровне лептина в головном мозге увеличивается активность гипоталамических орексигенов (нейропептид Y), стимулируется потребность в питании, происходит компенсаторное снижение энергетических потребностей.
- При высоком уровне лептина увеличивается активность анорексигенов, снижается активность нейропептида Y, что является сигналом для уменьшения аппетита и увеличения энергетических потребностей [1].

Антагонист лептина — гипоталамический нейропептид Y, в норме повышающий аппетит и увеличивающий потребление пищи. Прямые опыты показывают, что лептин тормозит секрецию нейропептида Y, так как потребность в повышенном потреблении пищи, вызванная введением экзогенного нейропептида Y, подавляется лептином. Эти данные позволяют рассматривать нейропептид Y как фактор, через который лептин может осуществлять свое действие, и указывают на способность лептина не только регулировать биосинтез нейропептида Y, но и контролировать его физиологическое действие [1].

Другим нейропептидом, с которым лептин взаимодействует в регуляции липидного обмена, является α -меланоцитостимулирующий гормон (α -МСГ), который через меланокортинергические нейроны оказывает постоянное подавляющее воздействие на потребление пищи (действие, противоположное эффекту нейропептида Y). α -МСГ синтезируется в виде предшественника проопиомеланокортина (ПОМК). Ген ПОМК и ген рецептора лептина экспрессируются в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса, поэтому лептин воздействует на нейроны ПОМК, увеличивая в них синтез α -МСГ, что приводит к снижению аппетита [1].

Таким образом, реализация симптомов CACS связана с воздействием медиаторов на органы-мишени в результате воспаления, экспрессией лептина и α -МСГ,

подавлением синтеза грелина, нейропептида Y, снижением аппетита, уменьшением потребления пищи, нарушением метаболизма в мышечной и жировой тканях. В результате возникает анорексия, приводящая к компенсаторной кахексии.

Для предотвращения развития CACS необходимо оценить следующие параметры: наличие анорексии и катаболизма, физический и психологический статус, индекс массы тела (ИМТ) и лабораторные показатели.

Одним из основных предвестников кахексии, является **анорексия**, которая ассоциируется с уменьшением объема потребляемой пищи, например с нарушением вкуса и обоняния, снижением гастроинтестинальной моторики (тошнота, рвота, быстрое насыщение, запоры) и др. Объем потребления пищи должен оцениваться регулярно, особенно по количеству белка и калоражу [5].

Катаболизм — комплекс патологических нарушений, обусловленных использованием тканевых белков, в первую очередь, мышечных, и липидов из жировых депо для покрытия высоких энерготрат. Этот процесс происходит преимущественно за счет опухолевого метаболизма, а также системного воспаления. Наиболее распространенный метод оценки степени гиперкатаболизма — анализ уровня С-реактивного белка, что позволяет определить выраженность белкового истощения. Мониторинг уровня С-реактивного белка позволяет своевременно предотвратить развитие питательной недостаточности, а также осуществлять контроль проводимой нутритивной поддержки [5]. Однако кахексия может развиваться за счет прогрессирования заболевания или на фоне проведения химиотерапии, когда катаболизм не сопровождается повышением уровня С-реактивного белка [5].

Оценка физического и психологического статуса. Важным показателем физического и психологического статуса пациента является статус по шкале ECOG или индекс Карновского [5].

Объективный осмотр. Необходимо обращать особое внимание на наличие отеков, тургора кожи (оценка признаков обезвоживания), проводить осмотр полости рта (наличие налета, стоматита).

Следует оценивать **ИМТ** (пациенты с ожирением — группа высокого риска) при возможности провести динамометрию. Необходимость выполнения динамометрии связана с тем, что ИМТ может давать ложноотрицательный результат. Пациенты с ожирением имеют высокий ИМТ, следовательно, критерий «снижение массы тела» теряет свое диагностическое значение, что приводит к ложной уверенности в отсутствии CACS (рис. 4) [5].

На рис. 4 представлено распределение жировой и мышечной тканей, выполненное с помощью компьютерной томографии, у 2 онкологических пациентов с одинаковым ИМТ 30,3 кг/м² и площадью поверхности тела 2,07 м². Несмотря на одинаковые антропометрические показатели, объемы жировой и мышечной тканей у пациентов разные [5].



Рис. 4. Компьютерная томография структуры тканей онкологических больных с одинаковым индексом массы тела 30,3 кг/м² и площадью поверхности тела 2,07 м² (адаптировано из [5] с разрешения авторов). Красный цвет — мышечная ткань; серый цвет — жировая ткань
Fig. 4. Computed tomography of tissue structure of cancer patients with the same body mass index of 30.3 kg/m² and body surface area of 2.07 m² (adapted from [5] with the permission of the authors). Red — muscular tissue; gray color — adipose tissue

Оценка лабораторных показателей. Следует оценивать показатели клинического анализа крови (уровни лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов), биохимического анализа сыворотки крови (уровни С-реактивного белка, глюкозы, мочевины и креатинина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина).

С пониманием процессов патогенеза CACS изменилась и оценка этого состояния у онкологических больных. В частности, предложено клиническое стадирование, что позволяет проводить диагностику и лечение [6–8].

В настоящее время выделяют 3 стадии CACS [9]:

- 1) прекахексия — снижение массы тела (вычисляется как процент от массы тела до заболевания) $\leq 5\%$ за последние 6 мес, признаки системного воспалительного ответа, анорексия и метаболические изменения;
- 2) кахексия — снижение массы тела $>5\%$ за последние 6 мес (при условии, что пациент не голодал намеренно), или продолжающееся снижение массы тела $>2\%$, ИМТ <20 кг/м², или потеря скелетной мускулатуры и продолжающееся снижение массы тела $>2\%$; признаки системного воспалительного ответа, анорексия, снижение потребления объема пищи;
- 3) рефрактерная кахексия — критерии кахексии на фоне выраженного катаболизма, отсутствие эффекта от проводимой противоопухолевой терапии, статус по шкале ECOG 3–4, ожидаемая продолжительность жизни менее 3 мес.

При определении алгоритма лечения (рис. 5) прежде всего следует оценить патогенетический фактор, который считается основным в развитии CACS конкретного пациента [10]:

- анорексия и снижение объема питания;
- катаболизм;

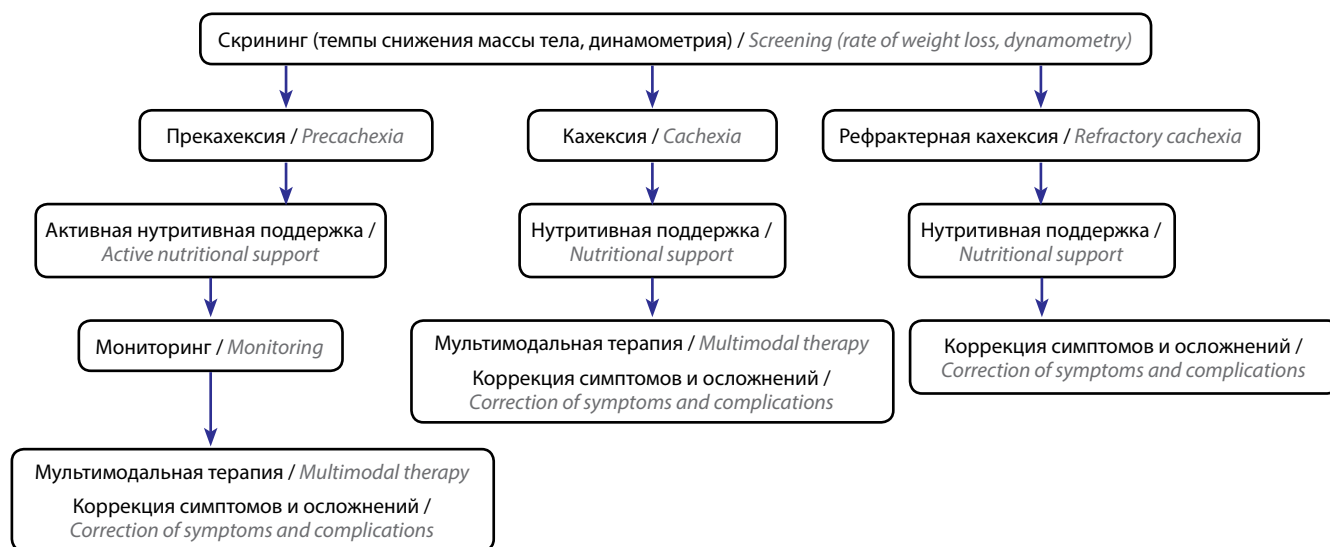


Рис. 5. Общий алгоритм лечения синдрома анорексии-кахексии (адаптировано из [10] с разрешения авторов)

Fig. 5. General algorithm for the treatment of anorexia-cachexia syndrome (adapted from [10] with the permission of the authors)

- потеря скелетной мускулатуры;
- нарушение физического и психологического статуса.

Лечение таких пациентов необходимо начинать с выбора **нутритивной поддержки** — процесса обеспечения адекватного питания с помощью ряда методов, отличных от обычного приема пищи, включающих парентеральное питание, энтеральное питание или их комбинацию. При выборе типа питания необходимо учитывать, что парентеральное питание увеличивает риск инфекционных и метаболических осложнений. Энтеральное питание не всегда компенсирует суточные потребности в калориях из-за вкусовой инверсии или анорексии у этой категории пациентов. Однако именно этот тип питания позволяет сохранить слизистый барьер, обеспечить иммунологическую защиту кишечника и способствует поддержанию физиологических сигналов между желудочно-кишечным трактом и гипоталамусом. Алгоритмы нутритивной поддержки представлены в практических рекомендациях профессионального Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC) [11].

Важную роль в лечении CACS играют стимуляторы аппетита — синтетические прогестины (мегестрола ацетат, медроксипрогестерон) [12], которые используются только в комплексной терапии. На сегодняшний день рекомендуемые дозы мегестрола ацетата составляет 160–1600 мг/сут, медроксипрогестерона — 300–4000 мг/сут. Однако необходимо учитывать, что эти препараты имеют побочные эффекты, такие как сыпь, нарушение менструальной функции, недостаточность функции надпочечников, гипергликемия, тромбозы (не более 5 %).

Для коррекции анорексии также используют кортикостероиды. Дозы дексаметазона варьируют от 4 до 8 мг/сут, доза метилпреднизолон составляет 12 мг/сут, преднизолон — 15 мг/сут. Однако эффективность этих препаратов реализуется лишь в течение

первых 2 нед. Также следует учитывать спектр нежелательных явлений кортикостероидов: миопатия, уменьшение тургора кожных покровов, недостаточность функции надпочечников, инсулиновая резистентность, бессонница и когнитивные нарушения [1].

Коррекция метаболических расстройств возможна за счет добавления жирных кислот, например омега-3. Препарат способствует ослаблению мышечного протеолиза, положительно влияет на жировой и протеиновый метаболизм. Омега-3 назначают в дозе ~2 г/сут [13, 14].

В последние годы стало очевидным, что назначение комбинации питания, нутрицевтиков и лекарств является более предпочтительным терапевтическим подходом, чем поиск единственного лекарства — «волшебной таблетки». М. Muscaritoli и соавт. определили такой подход как TARGET — объединение активных вмешательств и исследовательских программ, связанных с возникновением и прогрессированием раковой кахексии. Этот подход включает [2]:

- teaching — обучение (питание, метаболические изменения при раке);
- awareness — осведомленность (об отрицательном влиянии раковой кахексии);
- recognition — распознавание (диагностика и постановка);
- genetics — генетика (наследственная восприимчивость);
- exercise — физические упражнения (физическая активность);
- treatment (early intervention) — лечение.

Другим важным фактором, который оказывает положительное влияние на лечение CACS, является своевременная постановка кахектического состояния у онкологических больных. Это необходимо для обеспечения адекватного лечения в различные фазы CACS [5]. Сроки очень важны и должны тщательно учитываться при разработке терапевтического подхода.

Любую нутритивную/метаболическую/фармакологическую поддержку следует начинать на ранних стадиях CACS, до того, как произойдет серьезное снижение массы тела, и на каждом этапе данного синдрома нужно применять соответствующее (патогенетическое) лечение [5].

Кроме этого, необходим поиск предиктивных биомаркеров для CACS. Действительно, лечение CACS начинается при обнаружении значительного снижения массы тела или когда пациент начинает страдать от определенных ограничений в повседневной жизни. Биомаркеры могут служить для обнаружения изменений до возникновения каких-либо клинических проявлений, облегчая лечение и, возможно, улучшая прогноз [5].

Другим ключевым аспектом, который следует учитывать при разработке стратегии лечения CACS, считается создание соответствующих исследований. Текущие исследования имеют довольно неоднородный дизайн и включают чрезмерно широкий диапазон различных типов опухолей [15]. В настоящее время исследуются препараты, способные влиять на CACS: анаморелин (агонист рецепторов грелина), селективные модуляторы андрогеновых рецепторов, ингибиторы миостатина, пептидные иммуномодуляторы (OHR118). Несмотря на обнадеживающие результаты, многие из лекарств-кандидатов являются совершенно новыми молекулами, поэтому особое внимание должно быть сосредоточено на вопросах безопасности, а не только на долгосрочной перспективе, связанной с лечением.

Нутритивная поддержка онкологических пациентов позволяет не только предупреждать развитие CACS, но и проводить профилактику возможных токсических и инфекционных осложнений, тем самым выполнять противоопухолевое лечение в запланированном объеме и повышать выживаемость онкологических больных.

Цель исследования — оценка эффективности пероральной нутритивной поддержки препаратом Фортикер (FortiCare) у онкологических больных в условиях реальной клинической практики учреждений здравоохранения России.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое проспективное рандомизированное исследование в онкологических и гематологических отделениях учреждений здравоохранения 6 городов России: Москве, Санкт-Петербурге, Казани, Ростове-на-Дону, Новосибирске, Челябинске. В исследование были включены 96 пациентов с опухолями II–IV стадий (табл. 1, 2).

Критерии включения в исследование:

- пациенты с солидными опухолями и гематологическими заболеваниями II–IV стадий;
- планирующаяся химиотерапия или лучевая терапия;
- возраст старше 20 лет;
- статус по шкале ECOG ≤ 2 .

Критериями исключения явились отказ от участия в исследовании или одновременное участие в другом клиническом исследовании.

Информацию о пациентах собирали с помощью индивидуальной регистрационной карты. Она включала демографические данные (возраст, пол, рост,

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Характеристика Characteristic	Лучевая терапия Radiation therapy		Химиотерапия Chemotherapy	
	Исследуемая группа Study group	Контрольная группа Control group	Исследуемая группа Study group	Контрольная группа Control group
Возраст, n: Age, n:				
20–39 лет 20–39 years	1	0	8	6
40–59 лет 40–59 years	6	9	11	11
60–80 лет 60–80 years	7	5	15	17
старше 80 лет over 80 years	—	—	—	—
Пол, n: Gender, n:				
мужской male	6	5	12	14
женский female	8	9	22	20
Стадия заболевания, n: Disease stage, n:				
II	2	4	—	6
III	5	6	16	12
IV	7	4	19	15
Диагноз основного заболевания, n: Basic diagnosis, n:				
рак гортани laryngeal cancer	12	14	1	1
рак среднего уха middle ear cancer	1	—	—	—
рак языка tongue cancer	1	—	—	—
неходжкинская лимфома non-Hodgkin lymphoma	—	—	5	3
лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	—	—	3	5
рак легкого lung cancer	—	—	3	2
рак желудка stomach cancer	—	—	9	8
колоректальный рак colorectal cancer	—	—	9	7
рак яичников ovarian cancer	—	—	6	4
рак пищевода esophageal cancer	—	—	1	1

Окончание табл. 1
The end of table 1

Характеристика Characteristic	Лучевая терапия Radiation therapy		Химиотерапия Chemotherapy	
	Иссле- дуемая группа Study group	Конт- рольная группа Control group	Иссле- дуемая группа Study group	Конт- рольная группа Control group
Оценка физической активности, %: Assessment of physical activity, %:				
обычный образ жизни normal lifestyle	29	29	—	—
менее активен less active	36	29	68	63
гораздо менее активен much less active	21	21	25	32
большую часть дня не активен not active most of the day	14	14	7	5
в основном лежачее положение mostly recumbency	—	7	—	—
Оценка по объему потребляемой пищи, %: Assessment by the amount of food consumed, %:				
увеличился increased	0	0	—	—
уменьшился decreased	38	50	85	79
не изменился not changed	62	50	15	21
Оценка по консистенции потребляемой пищи, %: Assessment by consistency of food consumed, %:				
только жидкая only liquid food	15	36	25	31
только твердая only solid food	—	—	—	—
любая пища any food	85	64	75	69

массу тела, объективную оценку, объем потребляемой пищи, причины снижения потребления пищи, оценку физической активности, болевой синдром, схему нутритивной поддержки), клинический диагноз основного заболевания, клинико-лабораторные показатели (уровни эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы),

Таблица 2. Причины снижения объема питания в группе пациентов, получающих химиотерапию

Table 2. Reasons for nutritional intake decrease in patients receiving chemotherapy

Причина Reason	n	%
Снижение аппетита Decreased appetite	48	70,5
Тошнота Nausea		
Еда кажется безвкусной The food seems tasteless		
Вкус некоторых продуктов кажется необычным Some foods taste unusual		
Неприятен запах пищи The smell of food is unpleasant		
Сухость во рту Dry mouth	8	11,7
Запор Constipation	6	8,8
Боль в эпигастрии Epigastric pain	2	2,9
Ничто не мешает Nothing prevents	2	2,9
Другие причины Other reasons	2	2,9

показатели по шкалам APACHE II и SOFA. Массу тела пациенты измеряли каждый день, утром в одно и то же время, натошак, в легкой одежде, без обуви. ИМТ рассчитывали по формуле: масса тела (кг)/рост (см²).

Оценку параметров проводили в следующих контрольных точках:

- день 0 — день начала лучевой терапии или химиотерапии;
- день окончания лучевой терапии или после 4 курсов химиотерапии.

Рандомизация (1:1) пациентов, получающих лучевую терапию:

- исследуемая группа: обычное питание 2000 ккал/сут + препарат Фортикер 125 мл 3 раза в день 600 ккал/сут с 1-го по 31-й сеанс лучевой терапии;
- контрольная группа: обычное питание 2600 ккал/сут с 1-го по 31-й сеанс лучевой терапии.

Рандомизация (1:1) пациентов, получающих химиотерапию:

- исследуемая группа: обычное питание 2000 ккал/сут + препарат Фортикер 125 мл 3 раза в день 600 ккал/сут с 1-го по 21-й день, 4 курса;
- контрольная группа: обычное питание 2600 ккал/сут с 1-го по 21-й день, 4 курса.

Если пациент не употреблял 2600 ккал/сут, назначали дополнительное парентеральное питание (аминокислоты 10 %, углеводы 20 %, жировые эмульсии 10 %) до необходимого объема (2600 ккал/сут).

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с помощью программы Statistica для Windows (версия 10.0).

Результаты

Применение нутритивной поддержки в группе пациентов, получающих лучевую терапию, позволило уменьшить частоту снижения массы тела в исследуемой группе до 2 кг в 7 % случаев, до 4 кг — в 14 %; в контрольной группе до 2 кг — в 42 % случаев, до 4 кг — в 50 %. В 79 % наблюдений в исследуемой группе и 8 % случаев контрольной группы масса тела на фоне лучевой терапии была стабильна ($p \leq 0,05$) (рис. 6).

Частота возникновения мукозитов ротовой полости у пациентов, получающих лучевую терапию, составила 21 % в исследуемой группе и 57 % в контрольной (рис. 7).

Эзофагиты наблюдались в исследуемой и контрольной группах в 7 и 35 % случаев соответственно ($p > 0,05$) (рис. 8).

Среди пациентов, получающих лучевую терапию, вкусовая переносимость перорального энтерального питания Фортикер отмечена как «хорошая» в 60 %

наблюдений, «терпимая» — в 26 %, «неудовлетворительная» — в 14 % (рис. 9).

Нутритивная поддержка на фоне химиотерапии позволила увеличить физическую активность больных исследуемой группы на 7 % за счет того, что пациенты из группы «большую часть дня не активен» перешли в группу «гораздо менее активен». В противоположность этому в контрольной группе на 9 % увеличилась доля пациентов в группе «гораздо менее активен» из-за перехода пациентов из группы «менее активен». Процент больных в группе «большую часть дня не активен» остался прежним.

У пациентов, получающих химиотерапию, использование перорального энтерального питания Фортикер позволило снизить частоту гастроинтестинальной токсичности.

Частота диареи I–II степеней по шкале CTC NCI (National Cancer Institute Common toxicity Criteria) v. 3.0 в исследуемой группе составила 7 %, в контрольной группе — 23 % ($p < 0,001$) (рис. 10).

Частота запоров в исследуемой группе — 18 %, в контрольной группе — 25 % ($p < 0,05$) (рис. 11).

Отмечено снижение частоты лейкопении I степени по шкале CTC NCI v. 3.0 в исследуемой группе в 31 % наблюдений, в контрольной группе в 51 %.

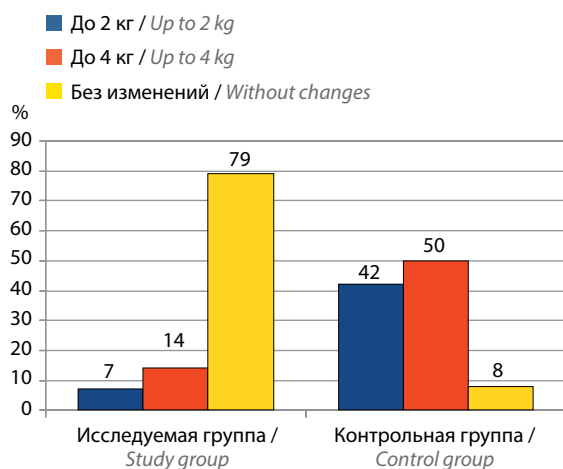


Рис. 6. Динамика снижения массы тела пациентов, получающих лучевую терапию

Fig. 6. Dynamics of weight loss in patients receiving radiation therapy



Рис. 7. Частота возникновения мукозитов ротовой полости у пациентов, получающих лучевую терапию

Fig. 7. The incidence of oral mucositis in patients receiving radiation therapy

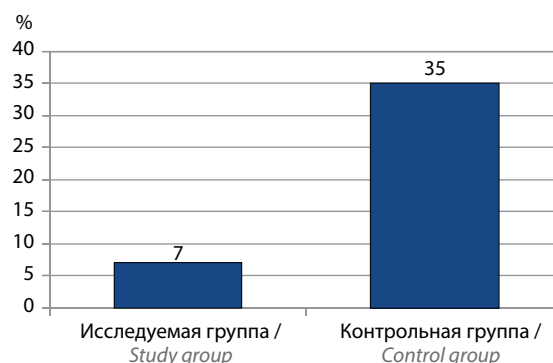


Рис. 8. Частота возникновения эзофагитов у пациентов, получающих лучевую терапию

Fig. 8. The incidence of esophagitis in patients receiving radiation therapy

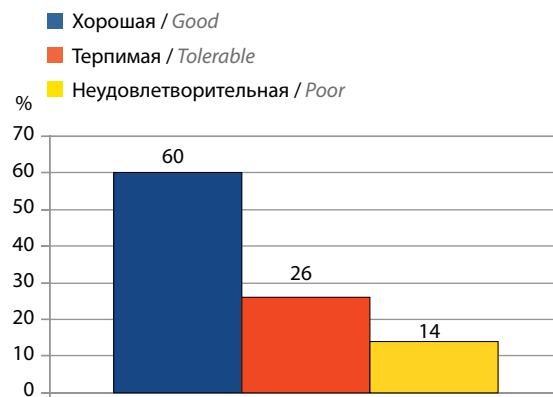


Рис. 9. Вкусовая переносимость препарата Фортикер в группе пациентов, получающих лучевую терапию

Fig. 9. Taste tolerance of FortiCare in a group of patients receiving radiation therapy



Рис. 10. Частота диареи I–II степеней у пациентов, получающих химиотерапию

Fig. 10. The incidence of grade I–II diarrhea in patients receiving chemotherapy

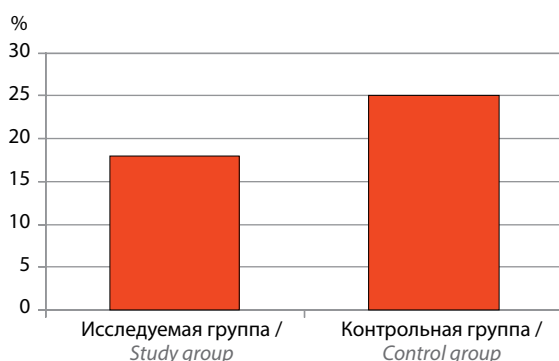


Рис. 11. Частота запоров у пациентов, получающих химиотерапию

Fig. 11. Frequency of constipation in patients receiving chemotherapy

Среди пациентов, получающих химиотерапию, вкусовая переносимость перорального энтерального питания Фортикер отмечена как «хорошая» в 60 % наблюдений, «терпимая» – в 30 %, «неудовлетворительная» – в 10 % (рис. 12).

Обсуждение

Функциональные и метаболические расстройства довольно часто встречаются у онкологических больных. Эти нарушения могут быть связаны как с самим заболеванием, так и с проводимым лечением. Так, в группе пациентов, получающих химиотерапию, в 70,5 % случаев основными факторами, приводящими к уменьшению объема потребляемой пищи, были снижение аппетита, тошнота, отсутствие вкусовых ощущений, извращение обоняния. Снижение массы тела и физической активности является одним из наиболее частых симптомов распространенного онкологического процесса. Механизмы развития данных симптомов обусловлены возникновением так называемой «цитокиновой бури», преобладанием процессов катаболизма над анаболизмом, воздействием определенных субстанций, продуцируемых опухолью, специфическим блокированием процессов синтеза белка в мышцах (например, на фоне таргетной терапии).

Применение нутритивной поддержки обеспечило уменьшение динамики снижения массы тела и повы-

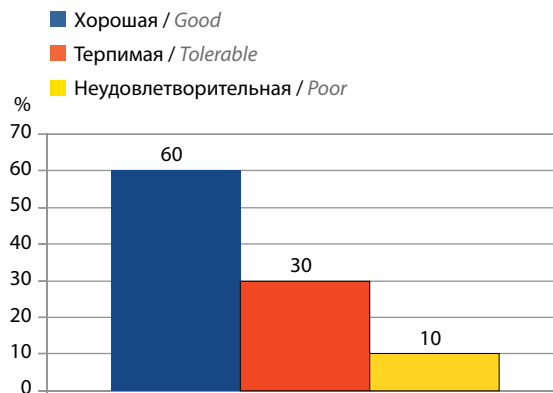


Рис. 12. Вкусовая переносимость препарата Фортикер в группе пациентов, получающих химиотерапию

Fig. 12. Taste tolerance of FortiCare in a group of patients receiving chemotherapy

шение физической активности, что, возможно, связано:

- с поступлением достаточного количества доступного для метаболизма белка и энергии, а также макро- и микроэлементов, необходимых для многих биохимических процессов;
- воздействием фармаконутриентов (эйкозопентаеновой кислоты, ЕРА), которые способствуют снижению потери мышечной массы.

Пероральное энтеральное питание Фортикер способствовало поддержанию функциональной активности пищеварительного тракта, что привело к снижению частоты гастроинтестинальных осложнений.

Данные исследования показали, что одним из основных факторов, ограничивающих применение перорального энтерального питания у онкологических больных, является извращение вкуса и обоняния. В связи с этим наличие у определенной питательной смеси нескольких вкусов может помочь решению этой проблемы.

Заключение

Энтеральное питание пациентов, получающих химиолучевую терапию по поводу гематологических и солидных новообразований, направлено в первую очередь на профилактику возможных гастроинтестинальных осложнений, а не только на коррекцию антропометрических показателей нутритивного статуса (масса тела, ИМТ и др.).

Эффективность применения парентерального питания и питания натуральными продуктами для профилактики гастроинтестинальных осложнений у данной категории пациентов существенно ниже.

Своевременное применение перорального энтерального питания, обогащенного фармаконутриентами, обеспечивает возможность проведения режимов противоопухолевого лечения.

Применение перорального энтерального питания Фортикер способствует:

- увеличению физической активности ($p > 0,05$);

- уменьшению частоты гастроинтестинальных осложнений (диареи, запоры) на фоне проведения химио- и лучевой терапии лечения ($p < 0,05$);
- снижению частоты лейкопении I степени в период химиотерапии;
- уменьшению частоты мукозитов ротовой полости ($p \leq 0,05$) и эзофагитов ($p > 0,05$).

Питание Фортикер препятствует прогрессирующему снижению массы тела в период лучевой терапии ($p \leq 0,05$). Хорошо переносится при ежедневном употреблении.

Состояние анорексии-кахексии — сложный многофакторный синдром, поэтому не все клинические исследования по его лечению являются успешными.

Разработка и внедрение методов профилактики и лечения CACS заслуживают глубокого экспериментального и клинического изучения. Исследования, публикуемые зарубежными авторами, порой не отражают состояние проблемы в нашей стране, поскольку у нас и за рубежом различны диагностические подходы и тактика лечения, а факторы прогноза противоречивы и окончательно не изучены. Увеличение числа онкологических пациентов, относящихся к контингенту с факторами риска развития CACS, требует не только пристального внимания клиницистов к данной проблеме,

но и разработки четких рекомендаций по диагностике и ведению таких больных. Это может способствовать решению сразу нескольких задач. Во-первых, позволит оптимизировать мониторинг онкологических больных, предрасположенных к развитию CACS при проведении противоопухолевого лечения. Во-вторых, обеспечит возможность разработки диагностического алгоритма для его предупреждения. В-третьих, использование выявленных критериев для прогнозирования, течения и исхода осложнений как амбулаторно, так и в стационаре будет направлено на создание благоприятных условий для проведения противоопухолевой терапии и тем самым на улучшение отдаленных результатов лечения и качества жизни больных.

Для планирования индивидуальных режимов фармацевтического и нефармацевтического лечения в многопрофильную команду необходимо включать не только онколога и нутрициолога, но и врачей других специальностей.

В настоящее время система рационального и оптимального применения лекарственных препаратов и диагностических процедур, а также величина затрат на терапию CACS онкологических больных не разработаны и требуют комплексного клинико-экономического анализа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. del Fabbro E., Inui A., Strasser F. Cancer Cachexia. Pocket book for cancer supportive care. Springer Healthcare, 2012.
2. Muscaritoli M., Molino A., Lucia S., Fanelli F.R. Cachexia: a preventable comorbidity of cancer. A T.A.R.G.E.T. approach. Crit Rev Oncol Hematol 2015;94(2):251–9. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.10.014.
3. Sazani P., Graziewicz M., Kole R. Splice switching oligonucleotides as potential therapeutics. In: Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications. 2nd edn. Ed.: S.T. Crooke. Boca Raton, FL: CRC Press, 2007. Pp. 89–114.
4. Cerami A., Ikeda Y., Le Trang N. et al. Weight loss associated with an endotoxin-induced mediator from peritoneal macrophages: the role of cachectin (tumor necrosis factor). Immunol Lett 1985;11(3–4):173–7. DOI: 10.1016/0165-2478(85)90165-8.
5. Fearon K., Strasser F., Anker S.D. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol 2011;12(5):489–95. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
6. Инструкция по применению препарата Неуластим. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. [Instructions for using the drug Neulastim. State Register of Medicines. Available at: (In Russ.)].
7. Кешаев С. Наглядная гастроэнтерология. Перевод под ред. акад. РАМН проф. В.Т. Ивашкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. [Keshae S. Visual gastroenterology. Translation ed. acad. RAMS prof. V.T. Ivashkin. Moscow: GEOTAR-Media, 2005. (In Russ.)].
8. Кинзирская Ю.А., Богуш Т.А., Остапчук Н.В., Фисенко В.Г. Гепатотоксическое действие лекарственных препаратов некоторых фармакологических групп. Клиническая медицина 2003;66(4):56–9. [Kinzirskaya Yu.A., Bogush T.A., Ostapchuk N.V., Fisenko V.G. Hepatotoxic effect of drugs of some pharmacological groups. Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine 2003;66(4):56–9. (In Russ.)].
9. Ванюшин Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра. Вавиловский журнал генетики и селекции 2013;17(4/2):805–32. [Vanyushin B.F. Epigenetics today and tomorrow. Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii - Vavilov Journal of Genetics and Breeding 2013;17(4/2):805–32. (In Russ.)].
10. Daley R.J., Canada T. Managing the cancer anorexia-cachexia syndrome: a pharmacologic review. Oncol Nutr Connect 2004;12(4):1–6.
11. Протоколы клинических рекомендаций. Профессиональное общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии RASSC, 2019. С. 70–89. Доступно по: www.RASSC.org. [Protocols of clinical guidelines. Professional Society of Specialists in Supportive Therapy in Oncology RASSC, 2019. Pp. 70–89. Available at: www.RASSC.org. (In Russ.)].
12. Maltoni M., Nanni O., Scarpi E. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of randomised clinical trials. Ann Oncol 2001;12(3):289–300. DOI: 10.1023/a:1011156811739.
13. Fearon K.C.H., Von Meyenfeldt M.F., Moses A.G.W. et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. Gut 2003;52(10):1479–86. DOI: 10.1136/gut.52.10.1479.
14. Fearon K.C., Barber M.D., Moses A.G. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. J Clin Oncol 2006;24(21):3401–7. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.5724.
15. Fearon K., Argiles J.M., Baracos V.E. et al. Request for regulatory guidance for cancer cachexia intervention trials. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2015;6(4):272–4. DOI: 10.1002/jcsm.12083.

Вклад авторов

А.В. Снеговой: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных литературы и их интерпретация, написание текста статьи;
В.Б. Ларионова: разработка концепции и дизайна исследования, окончательное одобрение статьи;

И.Б. Кононенко: сбор данных литературы и их интерпретация, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.V. Snegovoy: concept and design development, collection of literature data and their interpretation, article writing;

V.B. Larionova: concept and design development, final approval of the article;

I.B. Kononenko: collection of literature data and their interpretation, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Снеговой / A.V. Snegovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-4614-606X>

И.Б. Кононенко / I.B. Kononenko: <https://orcid.org/0000-0002-7142-2986>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.