

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-44

**Цитирование:** Цитирование: Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 44

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА АНОРЕКСИИ- КАХЕКСИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**Коллектив авторов:** Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж.

**Ключевые слова:** кахексия, анорексия, саркопения

Кахексия в контексте онкологической патологии представляет собой сложный метаболический синдром, обусловленный опухолевым заболеванием и характеризующийся потерей мышечной массы в сочетании или без потери жировой ткани. С кахексией часто связаны анорексия, хронический воспалительный системный ответ, инсулинорезистентность и катаболизм (комплекс метаболических нарушений, обусловленных использованием тканевых белков для покрытия высоких энергозатрат организма). Кахексия у онкологического больного отличается от простого голодания, возрастной потери мышечной массы, первичной депрессии, нарушения всасывания и гипертиреоза, и связана с прогрессированием опухолевого процесса. Большое количество наблюдений указывает на роль полипептидов, выделяемых, в основном, иммунными клетками, цитокинов, инициирующих различные метаболические изменения, связанные, прежде всего с гиперметаболизмом, который характерен для онкологического процесса. Эта хроническая системная воспалительная реакция может играть центральную роль в патогенезе развития кахексии, однако, не следует забывать о многофакторности этиологии кахексии. Несколько исследований, посвящённых механизмам, лежащим в основе обмена веществ и изменения состава тканей, наблюдаемых при кахексии у онкологических пациентов, выявили потенциально важную роль опухоль-ассоциированных субстанций, индуцирующих развитие кахексии, мишенью которых, как представляется, являются скелетные мышцы. В частности, одной из причин деградации белков при прогрессирующей кахексии у онкологического больного может быть убиквитин-протеасомный путь.

Анорексия, т. е. отсутствие аппетита, часто наблюдается у пациентов со многими видами хронических заболеваний на поздней стадии (например, сердечная недостаточность, рак, хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь лёгких). Анорексия, возникающая в условиях онкологического заболевания, может являться важной адаптивной реакцией, позволяющей организму мобилизовать энергетические ресурсы для поддержания метаболизма, необходимого для адекватного иммунного ответа и минимизации повреждений, связанных с основным процессом. Отсутствие аппетита может быть также следствием противоопухолевого лечения, изменения вкусовых ощущений, сухости

во рту, тошноты, нарушения моторики ЖКТ, включая гастропарез и констипацию, хронической усталости, депрессии, хронического болевого синдрома. Эти симптомы называются «вторичными симптомами воздействия на питание».

В связи с тесной взаимосвязью кахексии и анорексии в 2000-х годах было сформировано понятие «синдром анорексии-кахексии онкологических больных» (САКОБ).

## 1. ДИАГНОСТИКА

Все пациенты с подозрением на САКОБ должны быть обследованы с целью выяснения состояния питания и степени потери массы тела. Клиническая оценка включает в себя тщательный сбор анамнеза, ориентированный на вопросы питания, выяснение факторов риска, приводящих к развитию нутритивной недостаточности, а также физикальное обследование с акцентом на диагностику состояния жировой и мышечной массы (височная область, дельтовидные и четырёхглавые мышцы), оценку тонуса мышц при пальпации, наличие периферических отёков или асцита.

Для установления диагноза кахексии необходимы пять составляющих:

- истощение запасов мышечной массы и силы;
- анорексия или уменьшение потребления пищи;
- наличие катаболических маркёров;
- функциональные нарушения;
- психосоциальные последствия.

Наиболее часто используемыми в клинической практике объективными показателями состояния питания являются измерение массы тела и оценка пищевого рациона. Важно документировать динамику потери массы тела и постараться определить её причину (ограничение в приёме пищи из-за отсутствия аппетита или из-за возникновения болевого синдрома, тошнота/рвота и т. п.), выяснить наличие сопутствующих заболеваний, прежде всего, нарушений углеводного обмена. Для облегчения решения задачи оценки пищевого поведения в рутинной практике целесообразно рекомендовать ведение «Пищевого дневника», который пациент заполняет самостоятельно.

Массу тела (в кг) определяют на медицинских весах натошак, с точностью до 0,1 кг, после опорожнения мочевого пузыря и дефекации. Клинически значимыми является потеря массы тела на:

- 1–2% — в течение 1 недели,
- 5% — в течение 1 месяца,
- 7% — в течение 3 месяцев,
- 10% — в течение 6 месяцев.

Индекс массы тела или индекс Кетле (ИМТ) — отношение фактической массы тела к длине тела, выраженной в м<sup>2</sup>. Согласно определению ВОЗ, «нормальным диапазоном, при котором риск проблем со здоровьем наименьший, является ИМТ от 18,5 до 25 кг/м<sup>2</sup>». При этом нижняя граница ИМТ коррелирует с возрастом: до 30 лет — 18,5 кг/м<sup>2</sup>; от 30 до 60 лет — 19,5 кг/м<sup>2</sup>;

старше 60 лет  $-21 \text{ кг/м}^2$ . Также индекс Кетле дифференцируется по этнической принадлежности.

Дефицит мышечной ткани, сопровождающий САКОБ может быть оценен с помощью как субъективного метода оценки (скрининговой шкалы SARC-F), так и объективных инструментальных методов — биоэлектрического импеданса, биэнергетической рентгеновской абсорциометрии, расчета Индекса Скелетной мускулатуры (SMI) по КТ или МРТ скана на уровне L3.

К клинически значимым лабораторным методам диагностики относят следующие лабораторные показатели: общий белок, альбумин, трансферрин, а также показатели активности системного воспаления (С-реактивный белок, лейкоцитарная формула, показатели лимфоцитов).

На сегодняшний день чётких рекомендаций относительно алгоритма диагностики САКОБ не существует.

## 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ КАХЕКСИИ

Международная группа исследователей разработала систему определения стадии кахексии у онкологических больных:

- прекахексия:
  - потеря массы тела на  $\leq 5\%$  за последние 6 мес;
  - признаки системного воспалительного ответа;
  - анорексия и метаболические изменения;
- кахексия:
  - потеря массы тела на  $>5\%$  за последние 6 мес (при условии, что пациент не голодал специально) или
  - продолжающаяся потеря массы тела более, чем на 2%, индекс массы тела менее  $20 \text{ кг/м}^2$  или
  - потеря скелетной мускулатуры и продолжающаяся потеря массы тела более 2%;
  - признаки системного воспалительного ответа, анорексия, снижение потребления объёма пищи;
- рефрактерная кахексия: критерии кахексии на фоне выраженного катаболизма, отсутствие эффекта противоопухолевой терапии, ECOG 3–4, ожидаемая продолжительность жизни менее 3 мес.

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

### 3.1. Общие аспекты

Потеря аппетита, отказ от приёма пищи и изменение внешности вследствие кахексии представляют собой крайне тревожные симптомы, как для пациентов, так и для членов семьи. Пациентам с САКОБ, которые в состоянии принимать пищу, следует рекомендовать частые приёмы небольших количеств высококалорийной пищи (например, яйца, специализированное питание). Для улучшения питания следует выбирать блюда, которые требуют меньших усилий при приготовлении (например, в микроволновой печи). Несмотря на положительный

эффект специализированного питания, пациенты и члены семьи должны знать, что увеличение потребления калорий не сможет остановить основной патологический процесс, а анорексия и кахексия отличаются от голодной смерти и являются нередкими симптомами онкологических заболеваний, закономерно развивающимися в конце жизни онкологического больного. Эффективная коррекция основных причин анорексии — тошноты, рвоты, констипации, диареи, инверсий вкуса, осложненной опухолевого процесса (одышки, хронического болевого синдрома и т. д.), депрессии — может привести к значительному улучшению пациента состояния.

Основной целью медицинского вмешательства при кахексии является стабилизация/улучшение функционального статуса пациента.

Пути реализации:

- воздействие на массу тела и мышечную массу (создание соответствующих условий для увеличения поступления белка и энергии, улучшение аппетита);
- снижение дистресса;
- улучшение качества жизни.

Для пациентов с персистирующей анорексией оптимальными являются фармакологические методы лечения, преимущественно направленные на стимуляцию аппетита. В многочисленных клинических исследованиях было продемонстрировано улучшение аппетита и/или увеличение массы тела у отдельных пациентов с прогрессирующим САКОБ, однако данная терапия не обращает вспять кахексию и не улучшает выживаемость, несколько улучшая лишь качество жизни.

Важным аспектом является выделение основного патогенетического фактора САКОБ: анорексии, катаболизма, снижения объёма питания, потеря скелетной мускулатуры, нарушение психоэмоционального состояния пациента.

К общим принципам лечения САКОБа относят: комплексный подход (фармакологическая терапия, нутритивная поддержка, психотерапия, посильная физическая нагрузка), раннее начало, индивидуализированный подход («внимание к деталям»).

## 3.2. Фармакологическая терапия

Для стимуляции аппетита могут использоваться прогестагены и глюкокортикостероиды (ГКС).

### 3.2.1. Лечение с доказанной клинической эффективностью

#### 3.2.1.1. Прогестагены (мегестрола ацетат)

Мегестрола ацетат является синтетическим прогестагеном. При САКОБ мегестрола ацетат благотворно влияет на аппетит и массу тела. Однако это никак не влияет на качество жизни или увеличение мышечной массы тела. Чтобы свести к минимуму неблагоприятные последствия, рекомендуется начинать приём с низкой дозы (160 мг/сут) и увеличивать её до максимума (800 мг/сут). Обязательным является назначение ингибиторов протонной помпы. Следует помнить о риске развития нежелательных явлений: кожная сыпь, нарушение менструального цикла, недостаточность функции надпочечников, гипергликемия, тромбозы.

### 3.2.1.2. Глюкокортикостероиды

ГКС хорошо известны как препараты, стимулирующие аппетит у онкологических больных. На сегодняшний день нет чётких рекомендаций касательно оптимальных доз и продолжительности лечения ГКС. Большинство исследователей применяли преднизолон 20–40 мг/сут или дексаметазон в эквивалентных дозах (3–4 мг/сут) на протяжении 2–4 недель. Вопросы коррекции симптомов анорексии с помощью ГКС требуют дополнительных исследований. Следует помнить о риске развития нежелательных явлений: миопатия, уменьшение тургора, надпочечниковая недостаточность, резистентность к инсулину, бессонница, когнитивные нарушения. Обязательным является назначение ингибиторов протонной помпы.

### 3.2.2. Лечение гастропареза

Гастропарез и раннее насыщение успешно устраняются с помощью коррекции диеты, например, путём частого дробного (небольшими порциями) приёма пищи в течение дня, а также назначением прокинетики, таких как метоклопрамид и эритромицин, реже — цизаприда и домперидона.

Применение ципрогептадина показано пациентам с карциноидным синдромом, у которых есть признаки САКОБ. В этой ситуации ципрогептадин, по-видимому, действует путём прямого противодействия увеличению активности серотонина. В соответствующих клинических исследованиях ципрогептадин в дозе 8 мг 3 раза в день оказывал мягкое стимулирующее действие на аппетит, но не приводил к увеличению веса. При других нозологических формах его эффективность не была доказана.

### 3.2.3. Нутритивная поддержка

Основная цель нутритивной поддержки при коррекции САКОБ — обеспечение энергетического баланса и оптимального количества белка. Как правило, дефицит белка и энергии у этой категории больных составляет около 300–400 Ккал/сут и 0,5 г белка/кг/сут. Согласно эмпирическому подходу, пациенты, страдающие САКОБ должны получать 25–30 ккал/кг массы тела; белка не ниже 1 г/кг массы тела, при возможности –1,5 г/кг массы тела. Соотношение калорий: белки/жиры/углеводы — 20%/35–50%/50%, соответственно. Предпочтительным является назначение сипингового гипернитрогенного и гиперкалорийного специализированного питания, обогащённого омега-3-ПНЖК, что увеличивает мышечную массу, улучшает аппетит, снижает слабость и улучшает качество жизни.

### 3.2.4. Препараты, находящиеся в стадии изучения

Среди изучаемых препаратов стоит отметить омега-3-жирные кислоты, НПВС (селективные ингибиторы циклооксигеназы-2), талидомид, мirtазапин/оланзапин, грелин, аминокислоты, L-карнитин. Роль комбинированной терапии при лечении САКОБ остаётся неясной. Нет доказательств того, что какая-либо комбинация препаратов является безопасной и более эффективной, чем однокомпонентная терапия с использованием, например, ГКС или аналогов прогестерона.