

РАЦИОНАЛЬНАЯ ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ХИМИОТЕРАПИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

RATIONAL TACTICS FOR THE USE OF NUTRITIONAL SUPPORT WITH CHEMOTHERAPY: A LITERATURE REVIEW

V. Sulyagina

Summary. Malnutrition plays a key role in increasing the severity of cancer. However, the relevance of this problem is often underestimated, and the assessment of such disorders is rarely used in everyday clinical practice, which has a significant negative impact on the outcome of patient treatment. During the analysis of the articles, it was found that preventive personalized approaches developed depending on the type of malignant neoplasm and the primary stage of its treatment can positively affect not only the course of the disease, but also the effect of the ongoing drug treatment. However, further research is needed to investigate the impact of nutritional interventions on outcomes in patients receiving chemotherapy.

Keywords: nutritional support, chemotherapy, concomitant therapy.

Сулягина Валерия Сергеевна

Аспирант, Институт клинической медицины,
«Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)»
lersul@mail.ru

Аннотация. Нарушения питания играют ключевую роль в усилении тяжести течения онкологического заболевания. Однако актуальность этой проблемы часто недооценивают, и оценка подобных нарушений редко применяется в повседневной клинической практике, что оказывает существенное негативное влияние на исход лечения пациентов. Во время анализа статей было обнаружено, что превентивные персонализированные подходы, разработанные в зависимости от типа злокачественного новообразования и первичного этапа его лечения, могут положительно повлиять не только на течение болезни, но и на эффект от проводимого лекарственного лечения. Однако необходимы дальнейшие исследования, изучающие влияние вмешательств, связанных с питанием, на результаты лечения пациентов, получающих химиотерапию.

Ключевые слова: нутритивная поддержка, химиотерапия, сопутствующая терапия.

Введение

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности в мире. На европейский регион, включая Россию, приходится почти четверть случаев всех онкологических патологий, несмотря на то что, проживает в Европе всего одна десятая часть мирового населения [1]. В 2020 году в мире было зарегистрировано более 4 миллионов новых случаев злокачественных новообразований и порядка 2 миллионов смертей от них. Совокупный риск возникновения онкологических заболеваний в возрастной категории до 75 лет составляет 31% для мужчин (1 из 3 мужчин) и 24% для женщин (1 из 4 женщин), в то время как соответствующий риск смерти от злокачественных новообразований составляет 15% для мужчин (1 из 7 мужчин) и 9% для женщин (1 из 11 женщин) — то есть рак поражает мужчин в большей степени, чем женщин. 53% (2,1 миллион) новых случаев смертей от рака приходится на женщин и 55% (1,1 миллион) — на мужчин. Онкологические заболевания также непропорционально часто возникают у пожилых людей: 60% новых диагнозов и 73% смертей приходит-

ся на лиц в возрасте 65 лет и старше, 34% и 25% — у людей в возрасте 45–64 года и 7% и 3% у людей моложе 45 лет [2].

В настоящее время существует множество различных методов лечения онкологических заболеваний. В целом их можно разделить на три большие группы — хирургическое, лучевое и лекарственное лечение (включая множественно подгрупп последнего), а также их комбинации в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса.

Хирургическое лечение является методом выбора при лечении местнораспространенных форм онкологических заболеваний, особенно тех, которые устойчивы к действию химиотерапевтических препаратов. Однако хирургическое лечение как единственная опция не приводит пациентов к большим значениям пятилетней выживаемости. Так, например, Ishihara S и соавторы, изучая пятилетнюю выживаемость больных раком желчевыводящих путей в Японии, пришли к выводу, что в случае использования только хирургии она составила 39,8% для рака желчного пузыря, 24,2% для прокси-

мальной холангиокарциномы, 39,1% для дистальной холангиокарциномы и 61,3% для рака фатерова сосочка [3].

Именно поэтому в последнее время совместно с хирургическим лечением применяют также и лекарственное (химиотерапевтическое, гормональное, таргетное или иммунотерапию) — в неоадьювантном (предоперационном), периоперационном или адьювантном (постоперационном) режиме, улучшая показатели выживаемости пациентов.

Химиотерапевтическое лечение, воздействуя на все процессы в организме пациента, не только способствует остановке роста и разрушению опухоли, но и дополнительно вызывает побочные эффекты, которые встречаются у пациентов с разной степенью выраженности.

Так, например, анемия у онкологических больных по-прежнему является актуальной проблемой, влияющей как на соматический статус пациента, так и на его качество жизни. Анемию можно разделить на две важные формы: (1) анемия, возникающая как побочный эффект, связанный с токсическим эффектом противоопухолевого лечения («анемия, вызванная химиотерапией»), и (2) анемия, возникающая как проявление самого заболевания, «анемия, связанная с раком», появляющаяся как результат системных процессов и активации иммунной системы при онкологическом заболевании [4]. К локализациям, наиболее часто связанным с развитием анемии, относятся рак легких, рак желудочно-кишечного тракта и рак яичников. В некоторых наблюдательных исследованиях отмечено, что анемия может способствовать прогрессированию заболевания, снижать пятилетнюю выживаемость, повышать риск летального исхода, и, что наиболее важно, снижать ответ на, собственно, химиотерапию [5]. Это происходит потому, что собственное действие анемии заключается в усилении гипоксии в микросреде опухоли, что приводит к усилению роста опухоли и как следствие, инвазии тканей и метастазированию за счет устойчивости к лучевой терапии и химиотерапии.

Среди других побочных эффектов химиотерапии можно выделить нефротоксичность. Химиотерапевтические средства могут влиять на любой элемент нефрона, что приводит к появлению клинических симптомов, таких как протеинурия, гипертония, гломерулонефрит, острый и хронический интерстициальный нефрит и острая почечная недостаточность. Многочисленные почечные осложнения, связанные с лекарствами, не имеют четко определенного патогенетического механизма их развития, что затрудняет разработку стратегий для предотвращения или минимизации их появления [6, 7].

Сердечно-сосудистая токсичность как результат химиотерапии связана с клинически значимыми побочными эффектами, являющимися основной причиной смертности среди людей, находящихся в ремиссии после лекарственного лечения онкологического заболевания — например, рака молочной железы. Риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний после химиотерапевтического лечения в 1,9 раза выше у людей, переживших рак молочной железы, чем среди населения в целом [8].

Наконец, потеря веса, кахексия и анорексия, связанные с онкологическим заболеванием и проводимым по этому поводу химиотерапевтическим лечением, также является очень частым явлением. Например, в общей сложности 80% пациентов с диагнозом рака головки поджелудочной железы имеют установленную потерю массы тела во время постановки диагноза [9], при этом до 40% больных теряют вес еще более чем на 10% в течение шести месяцев после постановки диагноза. Кахексия является признанным маркером недоедания и связана с плохим прогнозом заболевания.

Определение синдрома анорексии-кахексии онкологических больных (САКОБ). Патогенез развития синдрома.

Прежде чем определить с точностью термин «синдром анорексии-кахексии онкологических больных» (САКОБ), необходимо в первую очередь определить термины «кахексия» и «анорексия» по отдельности.

Раковая кахексия — это многофакторный синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей скелетной мышечной массы, а также истощением жировой ткани, системным воспалением и другими метаболическими аномалиями, приводящими к функциональным нарушениям [10]. Это сложное системное заболевание, включающее в себя несколько метаболических путей в разных тканях и органах [11]. Кахексия встречается у 80% онкологических больных, признана прямой причиной снижения качества жизни, приводит к смертельному исходу в 20% случаях, ограничивает терапевтические возможности для пациентов. Конкретная этиология и причины кахексии сложны и понятны лишь частично. Следовательно, очень трудно объективно оценить кахексию, особенно на ее начальной фазе.

Заболеваемость раковой кахексией варьирует в зависимости от типа опухоли — у пациентов с раком желудка или поджелудочной железы заболеваемость составляет более 80%. Почти 50% пациентов с раком легких, предстательной железы или толстой кишки также испытывают симптомы кахексии. Рак поджелудочной железы является типом опухоли, при котором раковая

кахексия встречается чаще всего, поскольку потеря возможности производства инсулина представляет собой дополнительную проблему, которая усугубляет кахексию [12].

Важно отметить, что химиотерапия и лучевая терапия могут способствовать развитию кахетического синдрома [11]. Например, цисплатин способен вызвать истончение мышц путем активации сигнального пути ядерного фактора-каппы В (NF-κB), связь которого с кахексией была убедительно доказана [13, 14].

Воспаление является основным фактором кахексии, влияющим на функцию нескольких тканей, включая скелетные мышцы, жир, мозг и печень. В 1985 году группа Cerami доказала, что циркулирующие медиаторы могут вызвать кахексию, идентифицируя фактор некроза опухоли альфа (TNF-α). TNF-α оказывает прямое катаболическое воздействие на скелетную мышцу, активируя путь NF-κB и индуцируя убиквитин-опосредованную деградацию протеасом (UPR) мышечного белка [15]. Кроме того, TNF-α способствует накоплению нейтрофилов и макрофагов в скелетных мышцах.

Связь интерферона-гамма (IFNγ) с кахексией все еще не ясна, но исследования показали, что IFNγ может синергизироваться с TNF-α для стимуляции истощения мышц [16].

Концентрация интерлейкина-1 (IL-1) в сыворотке крови увеличивается у кахетичных пациентов, но его роль в истощении тканей остается предметом споров [16]. А вот провоспалительный цитокин интерлейкин-шесть (IL-6) встречается в высоких уровнях у пациентов с кахексией и коррелирует с потерей веса [17, 18]. IL-6, как полагают, вызывает активацию воспалительных и катаболических путей, что приводит к подавлению синтеза белка в мышечных клетках [19].

Повышенный уровень интерлейкина-8 (IL-8) в сыворотке крови был связан с потерей веса и значительно коррелировал с кахексией у пациентов, больных раком поджелудочной железы [20].

Потеря скелетной мышечной ткани является ключевой особенностью раковой кахексии и одновременно ее наиболее изученным аспектом [21]. Мышцы являются источником аминокислот, которые могут быть высвобождены для производства энергии во время катаболических процессов. Мышечный гомеостаз поддерживается балансом между синтезом и деградацией мышечного белка. Когда происходит чрезмерная деградация белка и/или снижение синтеза белка, дисбаланс может вызвать истощение мышц и кахексию [22]. Истощение скелетных мышц включает в себя несколько молекулярных измене-

ний, все из которых связаны с воспалением, белковым метаболизмом, апоптозом и снижением регенерации тканей.

Обычно скелетная мышца регенерируется путем активации и дифференцировки специфических стволовых клеток, известных как спутниковые клетки [23]. Однако у пациентов с раковой кахексией дифференцировка этих клеток нарушается [21]. Кроме того, нарушенная регуляция синтеза белка и стимуляция его деградации могут быть результатом снижения доступности аминокислот [24]. Для своего развития опухолевым клеткам требуются аминокислоты, в частности глутамин, что приводит к низкому уровню циркуляции глутамина в организме и распаду белка скелетных мышц для высвобождения аминокислот из мышечных клеток [25].

Помимо скелетных мышц, важной мишенью при раковой кахексии является и сердечная мышца, и потеря массы тела часто сопровождается ее истончением [26].

Важность патологических изменений в жировой ткани при онкологических заболеваниях все чаще признается в последние годы, и некоторые из этих изменений также связаны с развитием кахексии [11, 27, 28]. Гистологически существует два типа жировой ткани: белая жировая ткань (белые адипоциты), которая в основном участвует в накоплении энергии в виде триглицеридов, и бурая жировая ткань (бурые адипоциты), участвующая в терморегуляции [29, 30]. До недавнего времени считалось, что бурые адипоциты функционально присутствуют только у новорожденных, но на самом деле они также присутствуют и в организме у взрослых [27]. Кахетичные пациенты часто демонстрируют высокий уровень циркулирующих свободных жирных кислот и глицерина в результате массивного липолиза белых адипоцитов путем активации липаз, таких, например, как гормоночувствительная липаза [31]. IL-6, TNF-α и цинк-α2-гликопротеин (ZAG, также называемый липид-мобилизирующим фактором) способны стимулировать липолиз при раковой кахексии [27, 31].

Во время раковой кахексии белые адипоциты также могут приобрести некоторые особенности, характеризующие бурые адипоциты (превращаясь в так называемые «бежевые адипоциты») [28]. Это процесс, известный как «подрумянивание», который происходит на начальных этапах раковой кахексии вплоть до истощения мышц [11, 29].

Печень в организме онкологических больных также подвергается многочисленным метаболическим и гистологическим изменениям. В контексте рака печень часто способствует усилению системного воспаления, производя белки острой фазы, которые могут

способствовать распаду мышечных белков на аминокислоты [32]. Так, в печени происходит увеличение производства глюкозы и повышается активность цикла Кори. Распад белка производит поток азота в виде аминокислот, в основном аланин в печень. Глюконеогенез в печени затем может использовать аминокислоты, глицерин (из жировой ткани) и лактат для производства глюкозы [22]. Однако этот путь чрезвычайно требователен, является энергетически неэффективным и способствует самоповреждению печени и потере веса. Фактически, гепатомегалия была описана у кахетичных пациентов в связи с повышенным уровнем циркулирования IL-6 и метаболической перегрузкой печени [32]. Воспаление и стеатоз также являются типичными особенностями повреждения печени, связанными с кахексией [33].

Изменения в микробиоте кишечника также могут играть роль в раковой кахексии, так как различные бактериальные штаммы обладают различными способностями производить питательные вещества и провоспалительные молекулы, которые могут вызвать истощение мышц и жировой ткани [34]. Грелин, пептид, который в основном вырабатывается в желудке и повышает аппетит, стимулируя голод и потребление пищи, также значительно увеличивается у пациентов с раковой кахексией [35].

Важно понимать роль энергетического баланса в развитии раковой кахексии. Данное состояние часто ассоциируется с отрицательным энергетическим балансом, вызванным анорексией наряду с увеличением расходов энергии или аномальным метаболизмом. Почти половина больных демонстрируют высокий метаболизм или высокую выработку энергии в состоянии покоя (ВЭП), что указывает на начало развития кахексии. Степень ВЭП сильно зависит от локализации онкологического заболевания, патологической стадии и общей продолжительности заболевания. Повышенный ВЭП был зарегистрирован у большинства пациентов с раком желудка, пищевода, поджелудочной железы и немелкоклеточным раком легких и, как правило, его наличие усугубляет заболевание. Одним из факторов развития кахексии является одновременная гиперактивация многочисленных метаболических путей, что впоследствии приводит к рассеиванию энергии в виде тепла и системному воспалению, которое способствует сокращению выживаемости у пациентов с метастатическим раком [36]. Злокачественные клетки имеют аномально высокую потребность в глюкозе по сравнению с обычными тканями, а повышенный гликолиз является их отличительной чертой. Этот высокий спрос на глюкозу даже при наличии достаточного количества кислорода, известного как эффект Варбурга, приводит к повышению производства молочной кис-

лоты опухолевыми клетками, чтобы компенсировать неэффективное производство энергии [37]. Количество энергии, вырабатываемой опухолевыми клетками, зависит от степени использования гликолитического пути (анаэробного процесса) по сравнению с окислительным фосфорилированием (аэробный процесс). Цикл Кори, который отвечает за рассеивание энергии в виде теплового липолиза в жировой ткани, и белковый катаболизм в мышечной ткани способствуют увеличению глюконеогенеза в печени у больных онкологическими заболеваниями.

Раковая анорексия, в свою очередь, определяется в основном как потеря аппетита. Она считается важным компонентом кахексии, тем не менее, важно подчеркнуть, что она отличается от кахексии и может происходить независимо от нее [38, 39]. Анорексия может быть разделена на две категории. Если она происходит из-за изменения восприятия образа тела, ведущего к волевому отказу от еды, она определяется как первичная анорексия (или нервная анорексия). Если она происходит в результате постоянного или внезапного резкого воспалительного ответа организма, вторичного по отношению к хроническим или острым заболеваниям, она определяется как вторичная анорексия (или специфическая анорексия).

Вторичная анорексия часто наблюдается у больных раком и связана с ограниченным по той или иной причине потреблением пищи и снижением качества жизни [40]. Анорексия присутствует у 50% первичных больных раком и является четвертым наиболее распространенным симптомом у онкологических больных [41].

Механизм развития анорексии у онкологических больных напрямую связан с лептином. Лептин — это адипокин, который действует на конкретные гипоталамические рецепторы, способствуя появлению ощущения сытости через каскад последующих нейропептидов [42]. Цитокины, такие как IL-1, могут вызывать анорексию, стимулируя экспрессию и высвобождение лептина и имитируя насыщение организма.

Методы диагностики и оценки САКОБ

Кахексия в сочетании с анорексией снижает качество жизни (QOL) и процент общей выживаемости пациентов [43].

Поэтому на протяжении многих лет исследователи предлагали различные способы диагностики раковой кахексии с целью раннего выявления пациентов группы высокого риска нарушения питательного статуса и своевременной коррекции САКОБ.

В 2011 году Fearon и соавторы предложили наиболее приемлемую основу для диагностики раковой кахексии [44]. Этот подход был основан на трех ключевых особенностях: потеря веса >5% за последние 6 месяцев (при отсутствии банального голодания), индекс массы тела <20 и индекс скелетной мышцы, соответствующий саркопении (мужчины <7,26 кг/м², женщины-пациенты <5,45 кг/м²). Тот же подход определил три стадии раковой кахексии, а именно прекахексии, собственно кахексии и рефрактерной кахексии.

Группа исследователей во главе с Zhou T разработали оценку кахексии (CSS) для онкологических больных, состоящую из пяти уровней, чтобы уточнить трехуровневую систему стадирования [45]:

- ◆ Потеря веса за 6 месяцев (диапазон баллов 0–3);
- ◆ Простая анкета SARC-F для оценки мышечной функции и саркопении (диапазон баллов 0–3);
- ◆ Состояние пациента по шкале ECOG (диапазон баллов 0–3);
- ◆ Потеря аппетита (диапазон баллов 0–2);
- ◆ Аномальная биохимия крови (диапазон баллов 0–2).

На основании суммы полученных баллов выставлялась итоговая стадия кахексии:

- ◆ Не-кахексия (оценка 0–2);
- ◆ Прекахексия (балл 3–4);
- ◆ Кахексия (балл 5–8);
- ◆ Рефрактерная кахексия (оценка 9–12).

CSS стал инструментом, который позволил выявлять различные стадии кахексии в соответствии с полученными результатами.

Кроме того, в 2021 году Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) выпустило руководство по клинической практике для пациентов с раковой кахексией [46]. Кахексия в руководстве описывается как «недоедание, связанное с заболеваниями, на основе определения Глобальной инициативы по борьбе с недоеданием (GLIM) [47] и наличия системного воспаления».

В настоящее время скрининг нутритивной недостаточности у больных онкологическими заболеваниями включает в себя оценки следующих областей: измерение потребления калорий, уровень качества жизни (QOL), основные факторы риска и симптомы, влияющие на развитие похудения, изменения в весе и составе тела, а также биологические маркеры.

Оценка QOL является критической конечной точкой у пациентов с кахексией. Функциональная оценка шкалы терапии анорексии-кахексии (FAACT) состоит из общей шкалы терапии онкологического заболевания (FACT-G)

и подшкалы анорексии-кахексии (ACS) и представляет собой шкалу QOL, специфичную для онкологических больных с кахексией [40]. Шкала FААСТ включает в себя пять подшкал, каждый элемент в которой оценивается от 0 до 4 баллов с итоговой суммой в 39 баллов, что приравнивается к лучшему QOL.

Симптомы, влияющие на питание, и определяемые как симптомы вторичного воздействия (СВВ), также подлежат лечению и коррективке. В исследовании, проводимом у 151 пациента с симптомами раковой кахексии, среднее число СВВ составляло 3, а раннее насыщение, запор, подавленное настроение, неконтролируемая тошнота и рвота были наиболее распространенными среди них [48]. В том же исследовании было отмечено, что онкологические больные с большим количеством СВВ значительно чаще набирают вес во время лечения злокачественного новообразования, подчеркивая важность оценки и лечения СВВ.

Общая оценка должна учитывать и индивидуальные особенности пациентов. В некоторых случаях истощение мышечной массы не столь очевидно — например, у пациентов с ожирением [49].

Наиболее часто используемые оценки состава тела у онкологических больных включают в себя антропометрические методы, биоэлектрический импедансный анализ (BIA) [50], компьютерную томографию (КТ) и двухэнергетическую рентгеновскую абсорциометрию (DXA) [51].

Антропометрические методы, которые включают в себя измерения массы тела, ИМТ и поверхности тела, являются экономически эффективными и действенными способами оценки состава тела. Однако они менее точны из-за косвенного подхода и невозможности различить между собой мышечную массу и жировую ткань.

Анализ биоэлектрического импеданса также может быть использован для измерения состава тела на основе электрических свойств тканей. Используя частоту 50 кГц или более новые многочастотные анализаторы, небольшие токи проходят через внутриклеточную и внеклеточную жидкость в зависимости от характеристик ткани.

Как DXA, так и компьютерная томография имеют высокую точность и специфичность для различения отдельных компонентов тканей и являются золотым стандартом для оценки состава тела. Ограничения DXA включают в себя воздействие на пациентов низким уровнем радиации, а также стоимость самого исследования. Компьютерная томография часто используется для мониторинга прогрессирования и рецидива онкологического

заболевания и может быть использована в качестве инструмента оценки состава тела.

Альтернативные методы оценки состава тела включают гидроденситометрию (подводное взвешивание) и плетизмографию смещения воздуха (Bod Pod). Магнитно-резонансная томография является высокоточным методом измерения состава тела и сопоставима с компьютерной томографией без воздействия ионизирующего излучения пациентов, но ее стоимость слишком высока, чтобы использовать ее в подобном качестве.

Одна из задач оценки анорексии у пациентов заключается в том, чтобы обеспечить правильный и мультимодальный подход к лечению. Поэтому для точной диагностики анорексии важно иметь действительно надежные методы [40]. Оценка анорексии в настоящее время основана на визуальных аналоговых шкалах, численных шкалах, вербальных дескрипторах или отдельных анкетах, что вносит значительную субъективность в процесс диагностики. В клинической практике используется анкета «да/нет» («испытываете ли вы пониженный аппетит?») или шкала симптомов анорексии Анкеты качества жизни Европейской организации по лечению рака (EORTC) (QLQ)-С30 (третья версия). В последнее время были предложены методы конкретной диагностики анорексии, связанной с кахексией: подшкала анорексии/кахексии функциональной оценки терапии анорексии/кахексии (FAACT-A/CS) и визуальная аналоговая шкала аппетита, однако они по-прежнему являются более субъективными, чем объективными. Поэтому в настоящее время не существует золотого стандарта для диагностики анорексии у больных онкологическими заболеваниями [10].

Методы лечения САКОБ. Нутритивная поддержка пациентов с САКОБ

Самым эффективным способом лечения является лечение от основного заболевания, которому она сопутствует, то есть онкологического. Однако лечение многих видов рака, особенно метастатического, остается на сегодняшний момент нерешенной проблемой. Таким образом, терапевтические варианты лечения раковой кахексии часто направлены на улучшение качества жизни пациентов и ослабление симптомов самой кахексии [52]. К сожалению, терапевтические варианты лечения этого синдрома ограничены и не всегда эффективны. Раковая кахексия не может быть полностью обращена вспять или предотвращена с помощью обычной нутритивной поддержки или даже парентерального питания [11].

Исторически сложилось так, что парентеральное питание было первой линией нутритивной поддержки онкологических больных, особенно после операций

и длительного применения химиотерапии. Сегодня энтеральное питание в подавляющем большинстве случаев является предпочтительным методом коррекции нутритивного статуса. Использование энтерального питания предотвратило атрофию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и иммунокомпетентность организма, одновременно улучшая при этом кинетику белка [53]. Было также доказано, что энтеральное питание снижает риск осложнений и токсичность химиотерапии. В свою очередь применение парентерального питания было связано с повышенной частотой осложнений и более длительным временем до возобновления нормальной диеты по сравнению с энтеральным [54].

Было описано и протестировано несколько терапевтических вмешательств с несколькими агентами, например, добавки с омега-3 жирными кислотами, которые снижают выработку IL-1 и TNF-α и повышают эффективность поддержки питания [52]. Нестероидные противовоспалительные препараты и препараты, ингибирующие цитокины оказывают многообещающее положительное воздействие при раковой кахексии, способствуя уменьшению воспаления [28]. Добавление к лечению аминокислот рассматривается как положительный подход к лечению (например, добавка глутамина, которая может ослабить истощение мышц у больных раком) [55].

Кроме того, физическая активность, по-видимому, является важным элементом лечения раковой кахексии [56]. Программы упражнений (такие как силовая и/или аэробная тренировка), как показало исследование Lira FS, обладают очень четким противовоспалительным эффектом, уменьшая концентрацию провоспалительных цитокинов и увеличивая концентрацию противовоспалительных [57]. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования для определения эффективности и безопасности физических упражнений у пациентов с раковой кахексией [58].

Что касается возможных фармакологических методов лечения анорексии, был разработан ряд специфических орексигенических препаратов [42]. Так, например, мегестрол был одобрен для лечения анорексии у пациентов со СПИДом и, помимо прочего, улучшает набор веса у детей с онкологическими заболеваниями [59]. В исследовании Ruiz GP мегестрола ацетат (MA) показал преимущество по сравнению с плацебо, особенно в отношении улучшения аппетита (RR = 2,57, 95% CI = 1,41 ~ 3,40) и увеличения веса (RR = 1,55, 95% CI = 1,06 ~ 2,26) при раке. Однако улучшение качества жизни у пациентов наблюдалось только при сравнении MA с плацебо (RR = 1,91, 95% CI = 1,02 ~ 3,59), но не другими препаратами, применяющимися при раке. Кроме того, тромбозм-

болические явления были более частыми у пациентов, получавших МА [60]. Грелин и связанные с ним вещества также влияют на потребление пищи анорексичными пациентами [42].

Помимо лекарственного лечения в некоторых исследованиях используется и альтернативные методики. Так, Lau CHY и соавторы исследовали возможности использования иглоукалывания для лечения анорексии. По сравнению с обычным вмешательством иглоукалывание и связанное с ним лечение улучшило качество жизни у пациентов с раком желудочно-кишечного тракта ($n = 111$, объединенное SMD: 0,75, 95% CI: 0,36 ~ 1,13). Иглоукалывание и связанная с ней терапия также снизили симптомы анорексии, но не было никакой статистической значимости ($n = 50$, RR: 2,51, 95%CI: 0,94 ~ 6,72) [61].

Исследователи во главе с Keaver L разработали программу NutriCare с использованием модели 5A («спросить, посоветовать, оценить, помочь, организовать») в качестве потенциальной программы, помогающей интегрировать нутритивную поддержку в рутинную онкологическую помощь [62]. На первом этапе пациенты заполняли форму по оценке питания для онкологических больных (NACP). Симптомы были выбраны из тех, о которых обычно сообщают больные раком [63]. Далее каждому пациенту выдавалась памятка с семью рекомендациями по питанию, адаптированных из текущих рекомендаций Всемирного фонда исследований рака (WCRF)/AICR [64], которые включали в себя (1) достижение или поддержание здорового веса; (2) употребление диеты, богатой цельнозерновыми культурами, овощами, фруктами и фасолью; (3) ограничение потребления фаст-фудов и полуфабрикатов; (4) ограничение потребления красного и переработанного мяса; (5) ограничение потребления подслащенных сахаром напитков, (6) ограничение потребления алкоголя; и (7) физическую

активность. На основе анкеты исследователи выбрали необходимые цели, которые необходимо было достичь, чтобы улучшить качество жизни пациентов.

По итогам исследования как врачи, так и пациенты сообщили о проблемах с доступом к научно обоснованным рекомендациям по питанию. И даже там, где ресурсы были доступны, они не всегда использовались медицинскими работниками. В некоторых случаях рекомендации выполнять отказывались сами пациенты из-за большого количества назначений, которые у них уже были в дополнение к химиотерапии.

Заключение

Итак, поскольку раковая кахексия-анорексия имеет многомерный фон, мультимодальные терапевтические подходы являются предпочтительной стратегией, так как единый подход вряд ли будет эффективным. Эти мультимодальные подходы состоят из комбинаций вмешательств, которые включают в себя не только фармакологические препараты и/или пищевые добавки [52, 65, 66]. Онкологи, тем не менее, часто пренебрегают скринингом состояния пациентов, связанным с питанием [67].

Это может привести к получению пациентами информации о правильном питании в других, часто неавторитетных источниках, или же к альтернативным подходам, таким как использование добавок и модные диеты, польза от которых часто не подкреплена научными данными [68]. Исследование Shea-Budgell M доказало, что онкологические пациенты заинтересованы в получении научно обоснованной информации о питании, и что они хотят получить эту информацию от своего онколога [69]. Однако в настоящее время это по-прежнему не является стандартной частью клинической медицинской практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30350310.
2. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, Gavin A, Flego M, Neamtii L, Dimitrova N, Negrão Carvalho R, Ferlay J, Bettio M. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer*. 2021 Nov; 157:308–347. doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.039. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34560371; PMCID: PMC8568058
3. Ishihara S, Horiguchi A, Miyakawa S, Endo I, Miyazaki M, Takada T. Biliary tract cancer registry in Japan from 2008 to 2013. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016 Mar; 23(3):149–57. doi: 10.1002/jhbp.314. Epub 2016 Jan 26. PMID: 26699688.
4. Madeddu C, Gramignano G, Astara G, Demontis R, Sanna E, Atzeni V, Macciò A. Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia: Perspective for a Targeted Mechanism-Based Approach. *Front Physiol*. 2018 Sep 20; 9:1294. doi: 10.3389/fphys.2018.01294. PMID: 30294279; PMCID: PMC615974
5. Melo-Alvim C, Miguel-Semedo P, Paiva RS, Lobo-Martins S, Luna-Pais H, Costa AL, Santos AR, Florindo A, Vasconcelos AL, Abrunhosa-Branquinho AN, Palmela P, Fernandes L, Presa DL, Costa L, Ribeiro L. Pretreatment hemoglobin level as a prognostic factor in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020 Sep-Oct; 25(5):768–774. doi: 10.1016/j.rpor.2020.07.002. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32802001; PMCID: PMC7413985.
6. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Botelho ACDS, de Melo FF. Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. *World J Clin Oncol*. 2020 Apr 24; 11(4):190–204. doi: 10.5306/wjco.v11.i4.190. PMID: 32355641; PMCID: PMC7186234

7. Jagieła J, Bartnicki P, Rysz J. Nephrotoxicity as a Complication of Chemotherapy and Immunotherapy in the Treatment of Colorectal Cancer, Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 28; 22(9):4618. doi: 10.3390/ijms22094618. PMID: 33924827; PMCID: PMC8125622
8. McLaughlin M, Florida-James G, Ross M. Breast cancer chemotherapy vascular toxicity: a review of mediating mechanisms and exercise as a potential therapeutic. *Vasc Biol.* 2021 Oct 18; 3(1): R106-R120. doi: 10.1530/VB-21-0013. PMID: 34870095; PMCID: PMC8630759.
9. Olson S.H., Xu Y., Herzog K., Saldia A., DeFilippis E.M., Li P., Allen P.J., O'Reilly E.M., Kurtz R.C. Weight Loss, Diabetes, Fatigue, and Depression Preceding Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2015; 7:103–113. doi: 10.1097/MPA.0000000000000590
10. Peixoto da Silva S, Santos JMO, Costa E Silva MP, Gil da Costa RM, Medeiros R. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020 Jun;11(3):619–635. doi: 10.1002/jcsm.12528. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32142217; PMCID: PMC7296264.
11. Argiles JM, Stemmler B, Lopez-Soriano FJ, Busquets S. Inter-tissue communication in cancer cachexia. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;15:9–20.
12. Barata AT, Santos CA, Fonseca J., Nutrição. In: *Cancro do Pâncreas. Algés: Grupo de Investigação do Cancro Digestivo, 2017, pp 104–120*
13. Moreira-Pais A, Ferreira R, Gil da Costa R. Platinum-induced muscle wasting in cancer chemotherapy: mechanisms and potential targets for therapeutic intervention. *Life Sci.* 2018; 208:1–9
14. Damrauer JS, Stadler ME, Acharyya S, Baldwin AS, Couch ME, Guttridge DC. Chemotherapy-induced muscle wasting: association with NF-kappaB and cancer cachexia. *Eur J Transl Myol.* 2018;28:7590.
15. Patel HJ, Patel BM. TNF-alpha and cancer cachexia: molecular insights and clinical implications. *Life Sci.* 2017; 170:56–63.
16. Onesti JK, Guttridge DC. Inflammation based regulation of cancer cachexia. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:168407
17. Scholnik-Cabrera A, Chavez-Blanco A, Dominguez-Gomez G, Duenas-Gonzalez A. Understanding tumor anabolism and patient catabolism in cancer-associated cachexia. *Am J Cancer Res.* 2017; 7:1107–1135
18. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17105.
19. Miyamoto Y, Hanna DL, Zhang W, Baba H, Lenz HJ. Molecular Pathways: Cachexia Signaling-A Targeted Approach to Cancer Treatment. *Clin Cancer Res.* 2016; 22:3999–4004.
20. Hou YC, Wang CJ, Chao YJ, Chen HY, Wang HC, Tung HL, et al. Elevated serum interleukin-8 level correlates with cancer-related cachexia and sarcopenia: an indicator for pancreatic cancer outcomes. *J Clin Med.* 2018; 7
21. Schmidt SF, Rohm M, Herzig S, Berriel DM. Cancer Cachexia: More Than Skeletal Muscle Wasting. *Trends Cancer.* 2018;4:849–860.
22. Porporato PE. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. *Oncogenesis.* 2016; 5: e200.
23. He WA, Berardi E, Cardillo VM, Acharyya S, Aulino P, Thomas-Ahner J, et al. NF-kappaB-mediated Pax7 dysregulation in the muscle microenvironment promotes cancer cachexia. *J Clin Invest.* 2013; 123:4821–4835.
24. Penna F, Ballaro R, Beltra M, De Lucia S, Costelli P. Modulating metabolism to improve cancer-induced muscle wasting. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:7153610.
25. Michalak KP, Mackowska-Kedziora A, Sobolewski B, Wozniak P. Key roles of glutamine pathways in reprogramming the cancer metabolism. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:964321.
26. Barkhudaryan A, Scherbakov N, Springer J, Doehner W. Cardiac muscle wasting in individuals with cancer cachexia. *ESC Heart Fail.* 2017;4:458–467.
27. Han J, Meng Q, Shen L, Wu G. Interleukin-6 induces fat loss in cancer cachexia by promoting white adipose tissue lipolysis and browning. *Lipids Health Dis.* 2018; 17:14.
28. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Mediators of cachexia in cancer patients. *Nutrition.* 2019.
29. Vaitkus JA, Celi FS. The role of adipose tissue in cancer-associated cachexia. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017; 242:473–481.
30. Daas SI, Rizeq BR, Nasrallah GK. Adipose tissue dysfunction in cancer cachexia. *J Cell Physiol.* 2018; 234:13–22.
31. Dalal S. Lipid metabolism in cancer cachexia. *Ann Palliat Med.* 2019;8:13–23.
32. Narsale AA, Enos RT, Puppa MJ, Chatterjee S, Murphy EA, Fayad R, et al. Liver inflammation and metabolic signaling in ApcMin/+ mice: the role of cachexia progression. *PLoS One.* 2015;10: e0119888.
33. Petruzzelli M, Wagner EF. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. *Genes Dev.* 2016;30:489–501.
34. Bindels LB, Delzenne NM. Muscle wasting: the gut microbiota as a new therapeutic target? *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45:2186–2190.
35. Takahashi M, Terashima M, Takagane A, Oyama K, Fujiwara H, Wakabayashi G. Ghrelin and leptin levels in cachectic patients with cancer of the digestive organs. *Int J Clin Oncol.* 2009;14:315–320.
36. Vazelle C, Jouinot A, Durand JP, Neveux N, Boudou-Rouquette P, Huillard O, Alexandre J, Cynober L, Goldwasser F, Relation between hypermetabolism, cachexia, and survival in cancer patients: a prospective study in 390 cancer patients before initiation of anticancer therapy, *A m.J. Clin. Nutr* 105 (2017) 1139–1147.
37. Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ, Understanding the Intersections between Metabolism and Cancer Biology, *Cell* 168 (2017) 657–669.
38. Mendes MC, Pimentel GD, Costa FO, Carvalheira JB. Molecular and neuroendocrine mechanisms of cancer cachexia. *J Endocrinol.* 2015;226: R29–R43.
39. Coletti D. Chemotherapy-induced muscle wasting: an update. *Eur J Transl Myol.* 2018;28:7587
40. Blauwhoff-Buskermolen S, Ruijgrok C, Ostelo RW, de Vet HCW, Verheul HMW, de van der Schueren MAE, et al. The assessment of anorexia in patients with cancer: cut-off values for the FAACT-A/CS and the VAS for appetite. *Support Care Cancer.* 2016;24:661–666.
41. Van Lancker A, Velghe A, Van Hecke A, Verbrugge M, Van Den Noortgate N, Grypdonck M, Verhaeghe S, Bekkering G, Beeckman D. Prevalence of symptoms in older cancer patients receiving palliative care: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2014 Jan;47(1):90–104. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.02.016. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23764109
42. Ezeoke CC, Morley JE. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015;6:287–302
43. Mattox TW, Cancer Cachexia: Cause, Diagnosis, and Treatment, *Nutr. Clin. Pract* 32 (2017) 599–606.

44. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011 May;12(5):489–95. doi: 10.1016/S1470–2045(10)70218–7. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21296615.
45. Zhou T, Wang B, Liu H, et al. Development and validation of a clinically applicable score to classify cachexia stages in advanced cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:306–14.
46. Arends J., Strasser F., Gonella S., Solheim T.S., Madeddu C., Ravasco P., Buonaccorso L., de van der Schueren M.A.E., Baldwin C., Chasen M., et al. Cancer Cachexia in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. [(accessed on 2 June 2021)]
47. Cederholm T., Jensen G., Correia M., Gonzalez M.C., Fukushima R., Higashiguchi T., Baptista G., Barazzoni R., Blaauw R., Coats A., et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition — A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin. Nutr.* 2018;38:1–9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002.
48. Del Fabbro E, Hui D, Dalal S, et al. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. *J Palliat Med* 2011;14:1004–8. Erratum in: *J Palliat Med* 2011;14:1361. Noorhuddin, Zohra [corrected to Nooruddin, Zohra].
49. Ryan A., Power D.G., Daly L., Cushen S.J., Bhuachalla E.N., Prado C.M. Cancer-Associated Malnutrition, Cachexia and Sarcopenia: The Skeleton in the Hospital Closet 40 Years Later. *Proc. Nutr. Soc.* 2016;75:199–211.
50. Cardoso ICR, Aredes MA, Chaves GV. Applicability of the direct parameters of bioelectrical impedance in assessing nutritional status and surgical complications of women with gynecological cancer. *Eur J Clin Nutr* 2017;71:1278–84.
51. Chambard L, Girard N, Ollier E, et al. Bone, muscle, and metabolic parameters predict survival in patients with synchronous bone metastases from lung cancers. *Bone* 2018;108:202–9.
52. Mueller TC, Bachmann J, Prokopchuk O, Friess H, Martignoni ME. Molecular pathways leading to loss of skeletal muscle mass in cancer cachexia — can findings from animal models be translated to humans? *BMC Cancer.* 2016;16:75.
53. Karagianni V.T., Papalois A.E., Triantafyllidis J.K. Nutritional status and nutritional support before and after pancreatectomy for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Indian J. Surg. Oncol.* 2012;3:348–359. doi: 10.1007/s13193–012–0189–4
54. Park J.S., Chung H.-K., Hwang H.K., Kim J.K., Yoon D.S. Postoperative Nutritional Effects of Early Enteral Feeding Compared with Total Parental Nutrition in Pancreaticoduodenectomy Patients: A Prospective, Randomized Study. *J. Korean Med. Sci.* 2012;27:261–267. doi: 10.3346/jkms.2012.27.3.261.
55. Schlemmer M, Suchner U, Schapers B, Duerr EM, Altheld B, Zwingers T, et al. Is glutamine deficiency the link between inflammation, malnutrition, and fatigue in cancer patients? *Clin Nutr.* 2015;34:1258–1265.
56. Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR, Bye A, Stene G, Baracos V, et al. Cancer cachexia: rationale for the MENAC (Multimodal-Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for Cachexia) trial. *BMJ Support Palliat Care.* 2018;8:258–265.
57. Lira FS, Antunes Bde M, Seelaender M, Rosa Neto JC. The therapeutic potential of exercise to treat cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2015;9:317–324.
58. Argiles JM, Lopez-Soriano FJ, Stemmler B, Busquets S. Novel targeted therapies for cancer cachexia. *Biochem J.* 2017;474:2663–2678.
59. Cuvelier GD, Baker TJ, Peddie EF, Casey LM, Lambert PJ, Distefano DS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of megestrol acetate as an appetite stimulant in children with weight loss due to cancer and/or cancer therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61:672–679.
60. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalez Perales JL, Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;2013(3): CD004310. doi: 10.1002/14651858.CD004310.pub3. PMID: 23543530; PMCID: PMC6418472.
61. Lau CHY, Wu X, Chung VCH, Liu X, Hui EP, Cramer H, Lauche R, Wong SYS, Lau AYL, Sit RWS, Ziea ETC, Ng BFL, Wu JCY. Acupuncture and Related Therapies for Symptom Management in Palliative Cancer Care: Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(9): e2901. doi: 10.1097/MD.0000000000002901. Erratum in: *Medicine (Baltimore).* 2016 May 20;95(20): e90e6. PMID: 26945382; PMCID: PMC4782866.
62. Keaver L, Yiannakou I, Folta SC, Zhang FF. Perceptions of Oncology Providers and Cancer Survivors on the Role of Nutrition in Cancer Care and Their Views on the “NutriCare” Program. *Nutrients.* 2020 Apr 30;12(5):1277. doi: 10.3390/nu12051277. PMID: 32365871; PMCID: PMC7282021.
63. Coa K.I., Epstein J.B., Ettinger D., Jatoi A., McManus K., Platek M.E., Price W., Stewart M., Teknos T.N., Moskowitz B. The Impact of Cancer Treatment on the Diets and Food Preferences of Patients Receiving Outpatient Treatment. *Nutr. Cancer.* 2015;67:339–353. doi: 10.1080/01635581.2015.990577.
64. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. AICR. [(accessed on 9 January 2019)]
65. Argiles JM, Lopez-Soriano FJ, Stemmler B, Busquets S. Therapeutic strategies against cancer cachexia. *Eur J Transl Myol.* 2019;29:7960
66. Maddocks M, Hopkinson J, Conibear J, Reeves A, Shaw C, Fearon KC. Practical multimodal care for cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2016;10:298–305.
67. Caccialanza R., Cereda E., Pinto C., Cotogni P., Farina G., Gavazzi C., Gandini C., Nardi M., Zagonel V., Pedrazzoli P. Awareness and Consideration of Malnutrition among Oncologists: Insights from an Exploratory Survey. *Nutrition.* 2016;32:1028–1032. doi: 10.1016/j.nut.2016.02.005.
68. Rauh S., Antonuzzo A., Bossi P., Eckert R., Fallon M., Fröbe A., Gonella S., Giusti R., Lakatos G., Santini D., et al. Nutrition in Patients with Cancer: A New Area for Medical Oncologists? A Practising Oncologist’s Interdisciplinary Position Paper. *ESMO Open.* 2018;3: e000345. doi: 10.1136/esmoopen-2018–000345.
69. Shea-Budgell M., Kostaras X., Myhill K., Hagen N. Information Needs and Sources of Information for Patients During Cancer Follow-Up. *Curr. Oncol.* 2014;21:165–173. doi: 10.3747/co.21.1932.