

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА КАХЕКСИИ



© И.С. Клочкова, Л.И. Астафьева*, Б.А. Кадашев, Ю.Г. Сиднева, П.Л. Калинин

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Актуальность синдрома кахексии определяется его высокой распространенностью в клинической практике. Он сопровождает течение не только онкологических заболеваний, но и большинства хронических соматических патологий, таких как хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром приобретенного иммунодефицита, ревматоидный артрит, болезнь Альцгеймера и другие. Известно, что непреднамеренное снижение массы тела определяет неблагоприятный прогноз основного заболевания и снижает эффективность проводимой терапии, а в ряде случаев становится непосредственной причиной смерти пациента.

В настоящее время мы говорим о кахексии как о сложном метаболическом синдроме, в основе которого лежит нарушение центральной регуляции энергетического обмена. Результатом дисбаланса энергообмена становится опасное сочетание сниженного аппетита (анорексии) и усиленного метаболизма. Терапия синдрома кахексии малоэффективна и ограничена небольшим количеством опций. Учитывая прогрессирующий и необратимый характер данного синдрома, своевременная диагностика и профилактика его развития становятся первостепенными задачами врача.

В данной статье мы рассмотрим основные патогенетические аспекты развития синдрома кахексии, общие для разных заболеваний. Обсудим трудности его диагностики, а также возможности и перспективы терапевтического воздействия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кахексия; снижение массы тела; анорексия; энергообмен; патогенез синдрома кахексии.

PATHOGENETIC ASPECTS OF CACHEXIA

© Irina S. Klochkova, Ludmila I. Astafyeva*, Boris A. Kadashev, Yuliya G. Sidneva, Pavel L. Kalinin

N.N. Burdenko national medical research center of neurosurgery, Moscow, Russia

The relevance of cachexia syndrome is determined by its high prevalence in clinical practice. It accompanies the course of not only oncological diseases, but also the majority of chronic somatic pathologies, such as chronic heart failure, renal failure, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, acquired immunodeficiency syndrome, rheumatoid arthritis, Alzheimer's disease and others. It is known that even a slight weight loss in patients can determine an unfavorable prognosis of the underlying disease and reduce the effectiveness of therapy, and sometimes it becomes the direct cause of death of the patient.

Cachexia is a complex metabolic syndrome, which is based on a violation of the central regulation of metabolism. The dangerous combination of decreased appetite (anorexia) and increased metabolism is the result of an imbalance in energy exchange. Treatment of cachexia syndrome is ineffective and limited in means. Given the progressive and irreversible nature of this syndrome, early diagnosis and prevention of its development are the primary task of the doctor.

The article describes the main pathogenetic aspects of the development of cachexia syndrome. They can be common in different diseases. The article discusses the difficulties of diagnosing cachexia syndrome, the possibilities and prospects of treatment.

KEYWORDS: cachexia; weight loss; anorexia; energy exchange; pathogenesis of cachexia syndrome.

КАХЕКСИЯ: ЗНАКОМАЯ И НЕИЗВЕСТНАЯ

Кахексия является уникальным феноменом в истории медицины: нам известно о ней более 2000 лет, мы знаем как она «выглядит» (клинические признаки ее очевидны), но до сих пор не можем четко объяснить суть этого патологического состояния. Долгое время термин «кахексия» (греч. *cachexia*, *kakos* «плохой» + *hexis* «состояние») являлся синонимом быстрого летального исхода. «Плоть исчезает, на ее место выступает влага... плечи, ключицы, грудь, пальцы словно тают. Это состояние – лицо смерти», - писал Гиппократ [1]. В последние десятилетия ученые добились существенных успехов в изучении данного расстройства, кардинально изменив

наши представления о нем. В настоящее время кахексия определена как комплексный метаболический синдром, ассоциированный с основным заболеванием и характеризующийся потерей мышечной ткани с или без потери жировой, который не может быть полностью устранен питательной поддержкой и ведет к прогрессирующей функциональной недостаточности [2, 3]. Впервые попытка унифицировать определение кахексии была предпринята экспертной группой в 2008 г., тогда же были сформулированы основные клинические критерии [2]. В 2011 г. Fearon с коллегами предложили использовать схожие позиции для выявления раковой кахексии, делая акцент на потере мышечной массы [3]. Подробно диагностические критерии представлены в таблице 1.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Таблица 1. Диагностические критерии кахексии в соответствии с Evans и др. и Fearon и др.

Критерии кахексии Evans W.J. и др., 2008 г. [2]	Критерии раковой кахексии Fearon K. и др., 2011 г. [3]
Потеря веса >5% за последние 12 мес и хроническое заболевание или ИМТ <20 кг/м ² и 3 из 5 следующих критериев: <ol style="list-style-type: none"> 1. СРБ >5 мг/л; 2. Hb <12 г/дл; 3. альбумин <3,2 г/л; 4. усталость; 5. анорексия 	Потеря веса >5% за последние 6 мес без голодания и/или Потеря веса >2% и ИМТ <20 кг/м ² и/или Потеря веса >2% и саркопения.

ИМТ – индекс массы тела; СРБ – С-реактивный белок; Hb – гемоглобин.

Методология поиска первоисточников.

Для основного поиска источников использовали интернет-ресурс PubMed, также использовали базу данных ELIBRARY. Сайты издательств Springer и Elsevier использовались для доступа к полному тексту статей. Этапы и ключевые слова поиска: 1-й этап: cachexia, definition of cachexia, anorexia-cachexia syndrome, cancer cachexia; 2-й этап: pathogenesis of cachexia, pathophysiology of cachexia, mechanisms of anorexia-cachexia syndrome, energy exchange; 3-й этап: diagnosis of cachexia, markers/mediators of cachexia; 4-й этап: treatment/therapy/management of cachexia; 5-й этап: нутриционная поддержка, nutrition support.

ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Синдром кахексии (СК) является одной из самых актуальных проблем современной медицины. Непреднамеренное снижение массы тела часто встречается в клинической практике, сопровождая течение многих заболеваний. Кахексия как комплексный метаболический синдром развивается при большинстве хронических соматических патологий, таких как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), ревматоидный артрит, болезнь Альцгеймера и другие, и, конечно, при онкологических заболеваниях [4, 5]. Кахексия может развиваться при опухолях любой локализации. Чаще развитие этого синдрома наблюдается при опухолях верхних отделов ЖКТ, легкого, молочной железы, головы и шеи [6]. Известно, что даже незначительное снижение веса у пациентов определяет неблагоприятный прогноз основного заболевания, снижает эффективность проводимой терапии и является мощным предиктором высокой смертности [5, 7–9]. В частности, у хирургических пациентов недостаточное питание приводит к существенному увеличению частоты послеоперационных осложнений, в том числе инфекционных, увеличению сроков госпитализации и летальных исходов [10].

* Нутриционная поддержка.

- Нутриционная поддержка – комплекс мероприятий, направленных на обеспечение относительно устойчивого трофического гомеостаза с целью оптимизации структурно-функциональных и метаболических процессов организма и его адаптационных резервов [14].
- Нутриционная поддержка – комплекс диагностических и лечебных мероприятий, направленных на своевременное выявление, предупреждение и коррекцию недостаточного питания с использованием методов парентерального и энтерального питания [15].

ДИАГНОСТИКА КАХЕКСИИ

Основными клиническими проявлениями кахексии являются снижение массы тела, анорексия (снижение аппетита), быстрое насыщение, усталость. Несмотря на простоту и доступность скрининговых методов оценки питания пациентов (измерение массы тела и окружности плеча, респрос на предмет объема потребляемой пищи, проведение динамометрии), они редко применяются клиницистами, особенно в начале заболевания [11, 12]. Так, крайне низкое внимание врачей к питательному статусу пациентов было продемонстрировано в одном из исследований, крупном многоцентровом [13]. При госпитализации массу тела измеряли только у 15% больных (при наличии весов в 75% случаев), при этом недостаточность питания наблюдалась у 48%.

Важным в понимании кахексии является не просто снижение веса, а изменение композиционного состава тела, прежде всего потеря мышечной ткани. Ввиду этого, выявление кахексии на ранних стадиях заболевания в повседневной клинической практике становится трудновыполнимым без использования дополнительных инструментальных методов, таких как биоимпедансный анализ состава тела, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Особенно актуальным это становится у пациентов с ожирением или отеками. Одним из распространенных лабораторных методов оценки нарушения метаболизма может служить мониторинг уровня С-реактивного белка (СРБ) крови. Однако данный анализ малоинформативен при прогрессировании заболевания, на фоне проведения химиотерапии.

Учитывая прогрессирующий и необратимый характер СК, его поздняя диагностика резко ограничивает терапевтические возможности. В настоящее время они включают использование нутриционной поддержки* и симптоматической медикаментозной терапии, которые позволяют частично воздействовать на отдельные проявления кахексии лишь на ранних стадиях [14–17].

С целью своевременного назначения терапии международная группа исследователей разработала систему определения стадии кахексии у онкологических больных [3]. Стадии синдрома кахексии-анорексии у онкологических больных (САКОБ) представлены в таблице 2. На стадии прекахексии возможно приостановить потерю массы тела, что достижимо на фоне коррекции питания, мониторинга общего состояния пациента и лабораторных показателей. В стадии кахексии задачей терапии становится снижение темпов потери веса и скелетной мускулатуры. Рефрактерная стадия характеризуется невосприимчивостью к терапии и необратимо ведет к летальному исходу [18].

Идентификация стадии кахексии в данной классификации базируется в основном на клинических характеристиках. Одной из приоритетных задач как фундаментальных, так и клинических исследований является поиск надежных предикторов развития и биомаркеров прогрессии СК.

Пусковые факторы, приводящие к возникновению СК при различных нозологиях, порой остаются до конца неясными, и в зависимости от основного заболевания могут иметь особенности. Но ни одна форма кахексии не обходится без участия центральных механизмов регуляции аппетита и основного обмена.

ОСНОВНЫЕ МОМЕНТЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА

Несмотря на значительные колебания потребления пищи изо дня в день, человек способен поддерживать стабильные состав и массу тела на протяжении длительного времени. Это обусловлено наличием механизмов точного контроля над поступлением и расходом энергии. Ключевой структурой в регуляции энергетического гомеостаза является гипоталамус. Впервые понимание ведущей роли гипоталамуса в регуляции массы тела появилось в 1940 г. Экспериментально на животной модели было установлено, что деструкция вентромедиального гипоталамуса без повреждения гипофиза приводит к увеличению аппетита, гиперинсулинемии и ожирению,

вследствие чего этот отдел был назван «центром насыщения». Напротив, область латерального гипоталамуса, разрушение которой способствует снижению аппетита и массы тела, – «центром голода» [19].

Дальнейшие исследования показали, что гипоталамус является сложно организованной сетью нейронов и отвечает за реализацию сложных гомеостатических реакций. С точки зрения энергетического гомеостаза наиболее важными являются дугообразные ядра медиобазального гипоталамуса. В настоящее время известно, что в пределах данной области существуют две группы нейронов, противоположно действующих на энергетический обмен [20–24]. Их активность модулируется сигналами с периферии посредством гормонов, нейромедиаторов и нутриентов, что в конечном итоге определяет интенсивность метаболизма и пищевое поведение [20, 22]. Возможность такого взаимодействия определяется локализацией дугообразных ядер вблизи полупроницаемых сосудов срединного возвышения и наличием развитых нейрональных связей с другими отделами мозга (паравентрикулярными, дорсо- и вентромедиальными ядрами, а также латеральной гипоталамической областью и стволом мозга).

Нейроны одной популяции обладают катаболическим действием на метаболизм и анорексигенными эффектами (подавляющими аппетит). Они продуцируют кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript, CART) и проопиомеланокортин (ПОМК), одним из производных которого является альфа-меланоцит-стимулирующий гормон (α -МСГ). ПОМК-нейроны также локализованы в ядре одиночного пути ствола мозга. Показано, что CART уменьшает аппетит и скорость накопления жира [24, 25]. Экспрессия CART, наряду с другими эффекторными молекулами, повышается при стимуляции аркуатного ядра гипоталамуса лептином [26, 27]. α -МСГ способствует снижению массы тела через активацию меланокортиновых рецепторов четвертого и в меньшей степени третьего типа (MC4R, MC3R), которые напрямую связаны с интенсивностью метаболизма [28–29]. В результате этого подавляется аппетит и увеличивается расход

Таблица 2. Стадии синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных, критерии и лечебная тактика (2011, Fearon и др. [3])

Стадия	Прекахексия	Кахексия	Рефрактерная кахексия
	Потеря веса $\leq 5\%$ за последние 6 мес	Потеря веса $> 5\%$ за последние 6 мес или ИМТ < 20 кг/м ² и потеря веса $> 2\%$ или саркопения и потеря веса $> 2\%$	Различная степень кахексии на фоне выраженного катаболизма
Критерии	Анорексия и метаболические изменения	Снижение потребления объема пищи. Признаки системного воспаления	Отсутствие эффекта противоопухолевой терапии, низкая оценка общего состояния (ECOG 3–4*), ожидаемая продолжительность жизни менее 3 мес
Лечебная тактика	- Мониторинг - Консультация нутрициолога (коррекция питания)	- Активная нутриционная поддержка - Мультимодальная терапия (противовоспалительная, стимулирующая аппетит, терапия осложнений)	- Паллиативная помощь - Психосоциальная поддержка

*Шкала оценки общего состояния онкологического больного (ECOG (от англ. – Eastern Cooperative Oncology Group) Scale of Performance Status ECOG) [18].

энергии, в том числе путем воздействия на термогенез через щитовидную железу, симпатическую нервную систему и бурю жировую ткань. Вторая популяция нейронов дугообразного ядра секретирует орексиногенные пептиды (повышающие аппетит) – нейропептид Y (НПУ) и агути-подобный белок (АПБ, agouti-related peptide). Нейропептид Y, взаимодействуя с рецепторами Y1R и Y5R, повышает аппетит и способствует отложению жира [30]. В исследованиях показано, как центральное (внутрижелудочковое) введение НПУ у грызунов вызывает резкое, но непродолжительное повышение аппетита, а при постоянном введении – увеличение веса [31–32]. Однако факт сохранения стабильной массы тела у мышей с инактивированным геном НПУ свидетельствует о наличии компенсаторных влияний АПБ. Последний является эндогенным антагонистом меланокортиновых рецепторов MC3R и MC4R. Таким образом, свое анаболическое воздействие он осуществляет, подавляя анорексигенный эффект α -МСГ. В отличие от НПУ действие АПБ является более продолжительным. В эксперименте при его центральном введении гиперфагия сохраняется в течение 6 дней [33]. Таким образом, активность нейронов гипоталамуса, а значит, и скорость метаболизма меняются соответственно потребностям организма в данный период времени.

Как уже говорилось выше, информация о питательном статусе организма (о приеме пищи, количестве жировых депо) поступает к нейронам гипоталамуса посредством сигнальных молекул. К основным из них относятся лептин, инсулин, грелин, глюкоза, свободные жирные кислоты и другие.

Лептин секретируется прежде всего клетками белой жировой ткани и является индикатором подкожных запасов жировых депо [34–36]. Тогда как уровень инсулина пропорционален количеству висцерального жира. Информация о содержании обоих гормонов позволяет оценить общее количество жировой массы в организме. Лептин и инсулин оказывают сходный эффект на нейроны дугообразного ядра. По современным представлениям, через активацию специфических рецепторов (OB-Rb) лептин стимулирует выработку α -МСГ и подавляет НПУ/АПБ-секретирующие нейроны, что приводит к снижению аппетита, повышению расходов энергии и тонуса симпатической нервной системы [27, 37]. Экспериментальные исследования показали, что на фоне введения лептина снижается только масса жировой ткани [38]. У человека высокая концентрация лептина наблюдается только через несколько дней после обильного питания, в то время как низкие его значения регистрируются спустя несколько часов от начала голодания [39]. При потере веса уровень лептина снижается, предупреждая мозг о недостаточности энергетических запасов, что проявляется повышением аппетита и замедлением метаболизма. Адаптивная роль лептина при голодании также обусловлена снижением расходов энергии за счет уменьшения синтеза гормонов щитовидной железы, мобилизации энергетических ресурсов путем повышенной продукции глюкокортикоидов и подавления репродуктивной функции [22].

Во многом противоположное действие на активность нейронов, а значит, и скорость обменных процессов оказывает грелин, вырабатываемый эндокрин-

ными клетками слизистой желудка [35, 40]. Будучи идентифицирован как стимулятор секреции гормона роста (ГР), в последующих исследованиях была установлена его важная роль в регуляции гомеостаза. Этот пептид обладает мощным действием на аппетит и регулируется приемом пищи. Центральное действие грелина опосредуется рецепторами, расположенными в тех же гипоталамических ядрах, что и рецепторы к лептину. В отличие от последнего грелин активирует НПУ/АПБ-нейроны и подавляет эффекты ПОМК/КАРТ-нейронов, способствуя повышению аппетита. НПУ обеспечивает в первую очередь краткосрочные эффекты грелина, а посредством АПБ реализуется в том числе долгосрочное влияние грелина. Также было показано, что уровень грелина натошак обратно пропорционален массе тела [41]. Высокий уровень грелина, наблюдаемый у кахексичных пациентов и больных нервной анорексией, предполагает адаптивную реакцию на дефицит массы тела, направленную на восстановление жировых депо [42–44]. В эксперименте применение грелина у крыс показало увеличение массы тела и сохранение мышечной ткани в модели раковой кахексии и ХПН [45–46]. В настоящее время разработан таблетированный высокоселективный агонист рецептора грелина – анаморелин, который в клиническом исследовании продемонстрировал эффективность в отношении увеличения мышечной массы и улучшения аппетита у пациентов с СК [47]. Принимая во внимание отсутствие на сегодняшний день препарата, который бы не только эффективно, но и безопасно воздействовал на мышечную ткань, анаморелин может быть потенциальной терапевтической опцией больных с СК.

Важную роль в гомеостазе энергообмена играет ствол мозга. Комплекс ядер ствола мозга (дорсальные, ядра одиночного пути, задняя крайняя область) интерпретируют периферические сигналы, поступающие сюда благодаря неполному гематоэнцефалическому барьеру, и передают их в гипоталамус. Нейроанатомическую связь ЖКТ с мозгом обеспечивает блуждающий нерв, его афферентные волокна передают информацию о состоянии наполнения желудка, уровне гастроинтестинальных пептидов и свободных жирных кислот для координации энергетического обмена [48–49].

Таким образом, в результате анализа информации о питательном статусе организма (приемах пищи, количестве жировых запасов, энергетических затратах) гипоталамические ядра обеспечивают адаптацию метаболических процессов соответственно потребностям организма. При недостаточном поступлении калорий или снижении веса у здорового человека формируется нормальный адаптивный ответ в виде изменений, направленных на сохранение энергии (снижение интенсивности метаболизма, усиление аппетита и увеличение потребления пищи, перераспределение энергетических ресурсов) и в конечном итоге – поддержание стабильной массы тела. А в случае длительного вынужденного голодания метаболическая адаптация позволяет использовать в качестве первого источника энергии жировые депо, предотвращая потерю мышечной массы. При возобновлении адекватного питания эти процессы являются полностью обратимыми, тем самым принципиально отличая алиментарное истощение от СК.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ КАХЕКСИИ

При кахексии вследствие сбоя центральной регуляции имеет место грубое нарушение баланса в энергообмене, результатом чего становится опасное сочетание анорексии и гиперметаболизма. Установлено, что основным механизмом в развитии кахексии любой этиологии является системная воспалительная реакция с активацией выработки провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, интерферон- γ (ИФН- γ), фактор некроза опухолей α (ФНО- α) [50–51]. Клетки иммунной системы в ответ на повреждение ткани выделяют цитокины, действующие паракринным и эндокринным путем. Благодаря этому местный сигнал повреждения усиливается и распространяется к отдаленным участкам. Провоспалительные цитокины напрямую или опосредованно воздействуют на гипоталамические нейроны, меняя их активность. В результате чего, несмотря на дефицит нутриентов (питательных веществ) и потерю массы тела, уровень метаболизма остается на прежнем уровне или даже усиливается, что приводит к отрицательному энергетическому балансу. Существуют предположения о наличии нескольких механизмов передачи сигнала и изменения активности нейронов гипоталамуса цитокинами. Это непосредственное взаимодействие со структурами, не имеющими ГЭБ, инициация синтеза цитокинов непосредственно клетками гематоэнцефалической поверхности, гипоталамуса и ЦНС, а также изменение метаболизма периферических медиаторов, вовлеченных в регуляцию энергетического гомеостаза, прежде всего лептина и грелина. Действие медиаторов воспаления на метаболизм было продемонстрировано в многочисленных исследованиях на грызунах и людях. Так, у больных с ХСН и раком развитию кахексии предшествовало повышение уровней циркулирующих цитокинов (TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6) [52, 53]. А внутрижелудочковое введение нескольких провоспалительных цитокинов у грызунов приводило к развитию анорексии, потере веса, увеличению расходов энергии, а также катаболическим процессам в жировой и мышечной ткани [54, 55]. В адипоцитах (клетках жировой ткани) медиаторы воспаления активируют липолиз для мобилизации свободных жирных кислот в кровотоки. Также были получены данные о запуске процесса трансформации белой жировой ткани в бурую на самых ранних стадиях кахексии [56, 57]. В отличие от белой жировой ткани, которая обеспечивает лишь хранение липидов, в бурой вся образующаяся при окислении энергия рассеивается в виде тепла (термогенез). Установлено, что процесс трансформации адипоцитов начинается задолго до атрофии скелетных мышц и связан с гиперсекрецией ИЛ-6 [58]. Увеличение массы бурого жира и активация белков, разобщающих процесс окисления, приводит к активному «сжиганию» энергии и, как следствие, снижению массы тела. В мышцах цитокины индуцируют распад белка для высвобождения аминокислот наряду с ингибированием синтеза и дифференцировки миоцитов. На фоне митохондриальной дисфункции меняется и качество мышечной ткани, объясняющее возникновение мышечной слабости и усталости при кахексии [59].

К сожалению, результаты последних исследований среди онкологических больных не выявили достоверной кор-

реляции между уровнем сывороточных цитокинов и началом появления кахексии или ее прогрессией [60]. А лечение антителами, направленными на один цитокин, не дало желаемых результатов в предотвращении СК [61, 62].

Меньше известно о роли гипоталамуса в патогенезе эндокринной дисфункции, наблюдаемой в организме при кахексии. Известно, что концентрация тестостерона снижается при патологических состояниях, сопровождающихся развитием СК. Важность дефицита тестостерона определяется его способностью к стимуляции миообластов и выработке специфических агентов, способствующих синтезу белка и эффективному восстановлению мышечной ткани. Кроме того, этот гормон подавляет высвобождение макрофагов и тем самым – выработку противовоспалительных цитокинов, например, ИЛ-10. Обсуждается роль снижения инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИФР-1), который также влияет на мышечную массу и силу. Потенциальный вклад в развитие катаболизма белков отводится оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Предположительно, на фоне системного воспаления активируется избыточный выброс кортикотропин-рилизинг-гормона с последовательной гиперсекрецией глюкокортикоидов. Последние, присутствуя в крови в супрафизиологических концентрациях, способствуют катаболизму белков.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ КАХЕКСИИ

В настоящее время отсутствуют четкие клинические алгоритмы относительно тактики ведения и лечения таких больных. С целью профилактики СК пациенту с недостаточностью питания или группы риска по ее развитию рекомендовано проводить активную нутриционную поддержку с использованием парентерального и энтерального питания [63, 64]. Энтеральные смеси представляют собой сбалансированные по составу препараты, содержащие все основные нутриенты в расщепленном виде. Кроме того, в своем составе они могут иметь компоненты, оказывающие лечебное воздействие на функцию органов и систем (полиненасыщенные жирные кислоты, таурин, L-карнитин, инозитол). Предпочтение следует отдавать именно энтеральному питанию, которое позволяет сохранить слизистый барьер, обеспечить иммунную защиту кишечника и способствует поддержанию физиологических сигналов между ЖКТ и гипоталамусом, а также связано с минимальным спектром побочных эффектов. Эти смеси могут использоваться в качестве единственного или дополнительного источника питания. Несмотря на то что нутриционная поддержка является молодым направлением в практической медицине, накопленные знания позволили сформулировать алгоритмы ее проведения для различных категорий больных. Публикации, посвященные этому вопросу, подробно освещают показания к назначению, методы и принципы проведения нутриционной поддержки [63, 65].

Из фармакологических средств чаще используются глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон), синтетические прогестины (мегестрол ацетат, медроксипрогестерон), которые способствуют увеличению веса за счет увеличения аппетита и нако-

пления жировой ткани. Учитывая многочисленные побочные эффекты, включающие усиление катаболизма мышечной ткани, нарушение функции надпочечников, гипергликемию, данные препараты могут быть рекомендованы только для кратковременного применения. В настоящее время тестируются другие препараты, способные влиять на метаболические процессы: анореллин (агонист рецепторов грелина), селективные модуляторы андрогеновых рецепторов, ингибиторы миостатина, пептидные иммуномодуляторы. Оптимальным препаратом мог бы стать тот, который не только справлялся бы с анорексией, но и позволял бы положительно влиять на процесс анаболизма в целом, приостановив потерю скелетной мускулатуры и способствуя ее увеличению. Возможность комбинации фармакологических препаратов разных групп пока неясна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СК широко распространен в клинической практике, поэтому врач любой специальности должен иметь правильное представление об этом расстройстве и уметь распознать первые его проявления. В настоящее время возможности медикаментозной терапии СК ограничены и малоэффективны. Это обусловлено как многокомпонентностью синдрома, так и трудностью воздействия на звенья сложно организованной системы энергообмена. Первостепенной задачей врача становится предупреждение развития и прогрессирования СК. Для этого прежде всего необходимо уделять внимание питательному статусу пациентов, особенно группы риска по развитию

кахексии: пациенты, получающие различные виды противоопухолевого лечения, планирующие хирургическое вмешательство, длительно страдающие хроническими заболеваниями. Следует еще раз подчеркнуть, что своевременная диагностика и профилактика, в том числе посредством нутриционной поддержки, определяет прогноз не только основного заболевания, но и жизни пациента. Перспективным является дальнейшее изучение СК с целью поиска диагностических маркеров и потенциальных мишеней терапевтического воздействия для успешного лечения пациентов, улучшения качества их жизни и ее продолжительности.

Изучение СК в рамках образовательных программ высших учебных заведений и последилового образования позволит широко информировать специалистов о данном синдроме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья подготовлена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Ключкова И.С. – сбор, обработка и анализ публикаций, написание текста статьи; Астафьева Л.И. – описание актуальности, редактирование текста статьи; Кадашев Б.А. – редактирование текста статьи; Сиднева Ю.Г. – сбор и обработка материала к статье; Калинин П.Л. – редактирование текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Katz AM, Katz PB. Diseases of the heart in the works of Hippocrates. *Br Heart J*. 1962;24:257-264. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.24.3.257>
- Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008;27(6):793-799. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.06.013>
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-495. doi: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70218-7)
- Morley JE, Thomas DR, Wilson M-MG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(4):735-743. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.4.735>
- Tan BHL, Fearon KCH. Cachexia: prevalence and impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(4):400-407. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328300ecc1>
- Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Dijkstra G, et al. High prevalence of cachexia in newly diagnosed head and neck cancer patients: An exploratory study. *Nutrition*. 2017;35:114-118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.11.008>
- Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):90-99. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.1894>
- Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr*. 2008;27(1):5-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.10.007>
- von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s13539-010-0002-6>
- Demling RH. Nutrition, anabolism, and the wound healing process: an overview. *Eplasty*. 2009;9:e9.
- Caccialanza R, Cereda E, Pinto C, et al. Awareness and consideration of malnutrition among oncologists: Insights from an exploratory survey. *Nutrition*. 2016;32(9):1028-1032. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.02.005>
- Rauh S, Antonuzzo A, Bossi P, et al. Nutrition in patients with cancer: a new area for medical oncologists? A practising oncologist's interdisciplinary position paper. *ESMO Open*. 2018;3(4):e000345. doi: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000345>
- Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MITD. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition*. 2001;17(7-8):573-580. doi: [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(01\)00573-1](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(01)00573-1)
- Руководство по клиническому питанию.* / Под ред. Луфта В.М., Багненко С.Ф., Щербука Ю.А. — СПб.: АРТ-ЭКСПРЕСС; 2010. [Luft VM, Bagnenko SF, Shcherbuk YA, editors. *Rukovodstvo po klinicheskomu pitaniyu*. Saint Petersburg: ART-EKSPRESS; 2010. (In Russ.)]
- Хорошилов И.Е. *Руководство по парентеральному и энтеральному питанию.* — СПб.: Нордмед-издат; 2000. [Khoroshilov IE. *Rukovodstvo po parenteral'nomu i enteral'nomu pitaniyu*. Saint Petersburg: Nordmed-izdat; 2000. (In Russ.)]
- Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(2):90-99. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.209>
- Anderson LJ, Albrecht ED, Garcia JM. Update on Management of Cancer-Related Cachexia. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(1):3. doi: <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0562-0>
- bionco.ru [интернет]. Индекс Карновского/Шкала EGOC-BO3 [доступ от 17.03.2020]. Доступ по ссылке: http://www.bionco.ru/tables/carnovskiyindex_scaleecog/. [Bionco.ru [Internet]. Carnovskiy Index/EGOC-WHO Scale [cited 2010 Mar 17]. Available from: http://www.bionco.ru/tables/carnovskiyindex_scaleecog/. (In Russ.)]
- Hetherington AW, Ranson SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *The Anatomical Record*. 1940;78(2):149-172. doi: <https://doi.org/10.1002/ar.1090780203>
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, et al. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404(6778):661-671. doi: <https://doi.org/10.1038/35007534>

21. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci.* 2005;8(5):571-578. doi: <https://doi.org/10.1038/nn1455>
22. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol.* 2005;184(2):291-318. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.1.05866>
23. Austin J, Marks D. Hormonal regulators of appetite. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009;2009:141753. doi: <https://doi.org/10.1155/2009/141753>
24. Kalra SP, Dube MG, Pu S, et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev.* 1999;20(1):68-100. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.20.1.0357>
25. Kristensen P, Judge ME, Thim L, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature.* 1998;393(6680):72-76. doi: <https://doi.org/10.1038/29993>
26. Upadhyaya MA, Nakhate KT, Kokare DM, et al. CART peptide in the nucleus accumbens shell acts downstream to dopamine and mediates the reward and reinforcement actions of morphine. *Neuropharmacology.* 2012;62(4):1823-1833. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.12.004>
27. Elmquist JK. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25 Suppl 5:S78-82. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801918>
28. Tao YX. The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocr Rev.* 2010;31(4):506-543. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0037>
29. Cummings DE, Schwartz MW. Melanocortins and body weight: a tale of two receptors. *Nat Genet.* 2000;26(1):8-9. doi: <https://doi.org/10.1038/79223>
30. Herzog H. Neuropeptide Y and energy homeostasis: insights from Y receptor knockout models. *Eur J Pharmacol.* 2003;480(1-3):21-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.08.089>
31. Billington CJ, Briggs JE, Grace M, Levine AS. Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism. *Am J Physiol.* 1991;260(2 Pt 2):R321-327. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1991.260.2.R321>
32. Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, et al. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science.* 1997;278(5335):135-138. doi: <https://doi.org/10.1126/science.278.5335.135>
33. Neary NM, Goldstone AP, Bloom SR. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin Endocrinol.* 2004;60(2):153-160. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01839.x>
34. Van Gaal LF, Wauters MA, Mertens IL, et al. Clinical endocrinology of human leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23 Suppl 1:29-36. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800792>
35. Романцова Т.И., Волкова Г. Е. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена. // Ожирение и метаболизм. — 2005. — Т. 2. — №2. — С. 2-9. [Romantsova TI, Volkova GE. Leptin i grelin: antagonizm i vzaimodeystvie v regulyatsii energeticheskogo obmena. *Obesity and metabolism.* 2005;2(2):2-9. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4924>
36. Cinti S, Frederich RC, Zingaretti MC, et al. Immunohistochemical Localization of Leptin and Uncoupling Protein in White and Brown Adipose Tissue 1. *Endocrinology.* 1997;138(2):797-804. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.138.2.4908>
37. Joost HG. *Appetite Control.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-24716-3>
38. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev.* 1998;56(2 Pt 2):s38-46; discussion s54-75. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1998.tb01685.x>
39. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature.* 1995;377(6549):527-529. doi: <https://doi.org/10.1038/377527a0>
40. van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev.* 2004;25(3):426-457. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2002-0029>
41. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes.* 2001;50(4):707-709. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.4.707>
42. Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):109-116. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020645>
43. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation.* 2001;104(17):2034-2038. doi: <https://doi.org/10.1161/hc4201.097836>
44. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, et al. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res.* 2003;9(2):774-778.
45. DeBoer MD, Zhu X, Levasseur PR, et al. Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile. *Endocrinology.* 2008;149(2):827-835. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2007-1046>
46. DeBoer MD, Zhu XX, Levasseur P, et al. Ghrelin treatment causes increased food intake and retention of lean body mass in a rat model of cancer cachexia. *Endocrinology.* 2007;148(6):3004-3012. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2007-0016>
47. Garcia JM, Boccia RV, Graham CD, et al. Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(11):108-116. doi: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71154-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71154-4)
48. Романцова Т.И. Основные принципы регуляции энергетического баланса. // Consilium medicum. — 2014. — Т. 16. — №4. — С. 75-79. [Romantsova TI. Osnovnye printsipy regulyatsii energeticheskogo balansa. *Consilium medicum.* 2014;16(4):75-79. (In Russ.)]
49. Hussain SS, Bloom SR. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(5):625-633. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.2012.93>
50. Grossberg AJ, Scarlett JM, Marks DL. Hypothalamic mechanisms in cachexia. *Physiol Behav.* 2010;100(5):478-489. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.03.011>
51. Petruzzelli M, Wagner EF. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. *Genes Dev.* 2016;30(5):489-501. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.276733.115>
52. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1999;20(9):683-693. doi: <https://doi.org/10.1053/euhj.1998.1446>
53. Deans C, Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8(3):265-269. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000165004.93707.88>
54. Sonti G, Ilyin SE, Plata-Salaman CR. Anorexia induced by cytokine interactions at pathophysiological concentrations. *Am J Physiol.* 1996;270(6 Pt 2):R1394-1402. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.270.6.R1394>
55. Plata-Salaman CR. Anorexia induced by activators of the signal transducer gp 130. *Neuroreport.* 1996;7(3):841-844. doi: <https://doi.org/10.1097/00001756-199602290-00038>
56. Petruzzelli M, Schweiger M, Schreiber R, et al. A switch from white to brown fat increases energy expenditure in cancer-associated cachexia. *Cell Metab.* 2014;20(3):433-447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.06.011>
57. Larson CJ. Translational Pharmacology and Physiology of Brown Adipose Tissue in Human Disease and Treatment. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;251:381-424. doi: https://doi.org/10.1007/164_2018_184
58. Wolsk E, Mygind H, Grondahl TS, et al. IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(5):E832-840. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00328.2010>
59. Ibejunjo C, Chick JM, Kendall T, et al. Genomic and proteomic profiling reveals reduced mitochondrial function and disruption of the neuromuscular junction driving rat sarcopenia. *Mol Cell Biol.* 2013;33(2):194-212. doi: <https://doi.org/10.1128/MCB.01036-12>
60. Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab.* 2012;16(2):153-166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.06.011>
61. Penna F, Minero VG, Costamagna D, et al. Anti-cytokine strategies for the treatment of cancer-related anorexia and cachexia. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10(8):1241-1250. doi: <https://doi.org/10.1517/14712598.2010.503773>
62. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(2):90-99. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.209>

63. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3):623-650. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>
64. Хорошилов И.Е. Персонализированный подход к нутриционной поддержке пациентов с недостаточным и избыточным питанием. // Фарматека. — 2018. — №2. — С. 48-52. [Khoroshilov I.E. Personalized approach to nutritional support of patients with undernutrition and overnutrition. *Farmateka.* 2018;(2):48-52. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.2.48-52>
65. Снеговой А.В., Бесова Н.С., Веселов А.В., и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке у онкологических больных. // Злокачественные опухоли. — 2016. — №4S2. — С. 434-450. [Snegovoy AV, Besova NS, Veselov AV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po nutritivnoy podderzhke u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennye opukholi.* 2016;(4S2):434-450. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4s2-434-450>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Астафьева Людмила Игоревна**, д.м.н. [**Ludmila I. Astafyeva**, MD, PhD]; адрес: Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16 [address: 16 4th Tverskaya-Yamskaya street, 125047, Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4480-1902>; eLibrary SPIN: 4209-4723; e-mail: last@nsi.ru

Клочкова Ирина Сергеевна [Irina S. Klochkova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7440-4687>; eLibrary SPIN: 8313-0190; e-mail: iklochkova@nsi.ru

Кадашев Борис Александрович, д.м.н., профессор [Boris A. Kadashev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8344-3381>; eLibrary SPIN: 4157-6654; e-mail: kadashev@nsi.ru

Сиднева Юлия Геннадьевна, к.м.н. [Yuliya G. Sidneva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2733-5874>; eLibrary SPIN: 5128-9059; e-mail: ysidneva@nsi.ru

Калинин Павел Львович, д.м.н. [Pavel L. Kalinin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9333-9473>; eLibrary SPIN: 1775-7421; e-mail: pkalinin@nsi.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Клочкова И.С., Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Сиднева Ю.Г., Калинин П.Л. Патогенетические аспекты синдрома кахексии // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №1. – С. 33-40. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10173>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klochkova IS, Astafyeva LI, Kadashev BA, Sidneva YG, Kalinin PL. Pathogenetic aspects of cachexia. *Obesity and metabolism.* 2020;17(1):33-40. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10173>