

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)
Кафедра онкологии

**Рязанкина А. А., Квашнин А. В., Розенгард С. А.,
Донских Р. В., Глущенко В. А., Семиглазова Т. Ю.,
Рогачев М. В., Чулкова В. А., Пестерева Е. В.,
Горохов Л. В., Попель И. В., Пономарева О. И.,
Кулева С. А., Криворотько П. В., Карицкий А. П.,
Каспаров Б. С., Ткаченко О. Б., Гринкевич М. В.,
Петров К. Э., Бондарь Е. В.**

**Конституциональные синдромы при
прогрессирующем онкологическом заболевании.
Системный воспалительный синдром,
синдром слабости и кахексии**

*Учебное пособие
для обучающихся в системе высшего и дополнительного
профессионального образования*

Санкт-Петербург
2018

УДК: 616-006:616-056.55(07)

ББК: 55.6я7

Рязанкина А. А., Квашнин А. В., Розенгард С. А., Донских Р. В., Глушченко В. А., Семиглазова Т. Ю., Рогачев М. В., Чулкова В. А., Пестерева Е. В., Горохов Л. В., Попель И. В., Пономарева О. И., Кулева С. А., Криворотько П. В., Карицкий А. П., Каспаров Б. С., Ткаченко О. Б., Гринкевич М. В., Петров К. Э., Бондарь Е. В. Конституциональные синдромы при прогрессирующем онкологическом заболевании. Системный воспалительный синдром, синдром слабости и кахексии: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2018. – 96 с.

ISBN 978-5-6041252-4-3

Рецензент: доктор медицинских наук, доцент В. В. Семиглазов, заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Учебное пособие используется на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся по теме «Конституциональные синдромы при прогрессирующем онкологическом заболевании. Системный воспалительный синдром, синдром слабости и кахексии». В нем подробно описаны синдромы при прогрессирующем онкологическом заболевании. Рассмотрены основные аспекты системного воспалительного синдрома, синдрома слабости, кахексии и варианты их медикаментозной коррекции, варианты оценки психических функций и возможности нутритивной поддержки.

Учебное пособие предназначено для врачей-анестезиологов-реаниматологов, врачей-онкологов, врачей, занимающихся лечением онкологических больных, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, профессиональная переподготовка).

Утверждено
в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 4 от « 22 » мая 2018 г.

ISBN 978-5-6041252-4-3 © Рязанкина А. А. Коллектив авторов, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
1. Системный воспалительный синдром	5
2. Синдром раковой слабости (cancer fatigue)	12
3. Синдром раковой кахексии	43
Заключение	68
Контрольные вопросы	68
Тестовые задания	72
Список литературы	94

Введение

Несмотря на очевидность наличия хронических проявлений системной воспалительной реакции (СВР), в МКБ-10 и национальных классификаторах болезней России и других стран нет синдромов или клинических состояний, отражающих такие понятия, как хроническая СВР, хронический системный воспалительный синдром (ССВР), хроническое системное воспаление (ХрСВ).

Основными задачами решения этой проблемы являются определение ХрСВ как составляющей единого типового патологического процесса и выявление общих и дифференциальных признаков острого и хронического СВ. Перспективой является разработка гибких клинико-лабораторных критериев основных феноменов ХрСВ для амбулаторной практики и формулирование на этой основе частных синдромальных моделей и протоколов ведения больных, базирующихся на общих методологических принципах изучения СВ.

На сегодняшний день принято выделять острый системный воспалительный синдром (СВС, SIRS), иногда выделяют возникающий вслед за разрешением SIRS-синдром персистирующего воспаления и гиперкатаболизма (ПВиГ, PICS). Почти никем не принимается во внимание хроническое системное воспаление (ХрСВ) являющееся исходом PICS у пациентов с хроническими заболеваниями.

Для идентификации и характеристики ХрСВ существенную роль играет наличие или отсутствие у больного хронических деструктивных заболеваний, способных инициировать процесс ХрСВ, а затем совместно с феноменами ХрСВ участвовать в формировании порочного патогенетического круга. У пациентов с прогрессирующим онкологическим процессом хронический системный воспалительный синдром проявляет себя через развитие синдрома слабости, кахексии, водно-электролитных нарушений.

На экспрессию ХрСВ и последующих синдромов существенное влияние может оказывать такая же хроническая противовоспалительная терапия, что делает необходимым учет этого вида лечения при назначении терапии пациентам с прогрессирующим онкологическим процессом.

Одним из частых синдромов, связанным с ХрСВ, является синдром слабости/усталости, который ухудшает качество жизни и эффективность специфической терапии. Выявление его доступно в клинических условиях, для чего применяется опросник уровня еже-

дневной активности, составленный в произвольной форме, или стандартный опросник типа SF-36, классический тест для выявления минимальной мозговой дисфункции, кистевой динамометр, оценка ортостатических симптомов, лабораторное исследование уровня воспалительной активности. Основой терапии синдрома являются противовоспалительные средства (НПВС, пентоксифилин, дексаметазон), в комбинации с препаратами, назначение которых производится с учетом центральных и периферических механизмов развития синдрома слабости/усталости (нейролептики, допаминомиметики).

Синдром прекахексии/кахексии является последствием ХрСВ. Для его выявления необходима оценка трофологического статуса, включающая в себя оценку запасов соматических и висцеральных белков, воспалительной активности, антропометрических показателей, динамики ИМТ, оценку доступности, объема и качества потребляемой пищи, оценку уровня ежедневной активности. Терапия предусматривает противовоспалительное лечение (НПВС, пентоксифилин, дексаметазон), применение средств, замедляющих распад мышечных белков (кленбутерол), увеличивающих синтез жировой ткани (мегейс), ингибиторов миостатина (урсоловая кислота), создание программы физической реабилитации, нутритивная поддержка.

1. Системный воспалительный синдром

«Это типовой, мультисиндромный, фазовоспецифичный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях».

При этом типичными маркерами СВР являются повышенные концентрации в крови провоспалительных цитокинов и острофазных белков (Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., Журавлева Ю. А. и др., 2009).

1. Системное воспаление развивается в ответ на генерализованное действие факторов повреждения.

2. Запускается после преодоления противовоспалительных систем.

3. Вовлекает типичные для воспаления механизмы в системную реакцию.

4. Ведущую роль играют эндотелиоциты и макрофаги-резиденты.

Хроническое системное воспаление связано с разными процессами онкогенеза, такими, как пролиферация, трансформация, апоптоз, инвазия, ангиогенез, метастазирование.

Прокарциногенные воспалительные вещества включают в себя фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин 1 (ИЛ-1) интерлейкин-6 (ИЛ-6), простагландины, индуцированную нитритоксидсинтетазу, циклооксигеназу 2 (ЦОГ-2), 5-липоксигеназу (5-ЛПГ), металлопротеиназы, ядерные факторы активации Т-клеток, сигнальные белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT. Активированные лейкоциты поддерживают пролиферацию опухолей.

Активность NFκB (нуклеарный фактор каппа В) связана с метастазированием и рецидивами, радиохимиорезистентностью, STAT-3 (Signal transducer and activator of transcription) снижает срок выживания пациентов с высокой активностью этого фермента, высокий уровень циклооксигеназы-2 коррелирует с плохой выживаемостью и рецидивами. Фактор некроза опухоли с уровнем выше 14 пг/мл коррелирует с низкой выживаемостью. Интерлейкин-1 ассоциируется с ростом и прогрессированием рака. Интерлейкин-6 коррелирует с высоким уровнем Ц-реактивного белка (ЦРБ, CRP). Активность 5-липоксигеназы связана с прогрессированием рака. Индуцированная нитритоксидсинтетаза связана с прогрессированием рака. Матриксная металлопротеаза-9 коррелирует с инвазией опухоли.

На основе ХрВС происходит формирование синдрома слабости, кахексии, водно-электролитных расстройств и микроциркуляторных и склеротических тканевых изменений

Рост онкологических заболеваний в пожилой популяции также тесно связан с увеличением базового уровня провоспалительных цитокинов, что связано с кумулятивным эффектом большого числа воспалительных заболеваний на протяжении жизни и возникающим генетическим полиморфизмом лейкоцитарных генов, что приводит к избыточному синтезу интерлейкинов. Причем пролонгированное воспаление находится в клиническом противоречии со сниженной активностью иммунной системы у пожилых людей.

Особенности воспаления у пожилых людей:

- Увеличена экспрессия хемокинов.
- Увеличена экспрессия воспалительных генов.
- Увеличивается протромботическая активность.
- Воспаление на фоне ожирения.
- Изменена экспрессия TLR рецепторов.

➤ Иммунные нарушения.

Увеличена экспрессия хемокина Mср1 – стимулятора макрофагальной инфильтрации и воспаления. У мышей, лишенных рецептора к этому хемокину, снижена интенсивность воспаления в мышцах и инсулинорезистентность.

«Менопауза» (женская и мужская) связана с увеличением экспрессии провоспалительных генов в моноцитах, микроглии и астроцитах во фронтальной коре мозга.

Хроническое системное воспаление у пожилых пациентов без деменции сочетается с уменьшением объема гиппокампа, уменьшением серого вещества, усилением сигнала от белого вещества.

С возрастом увеличивается протромботическая активность (зависит она от активности фибриногена, снижения фибринолиза, увеличения активности 7 и 8 факторов, уровня D-димера, который растет с 7 % до 23 % между 70 и 99 годами).

Увеличивается риск эндотоксемией индуцированной гиперкоагуляции.

Уровень D-димера коррелирует с плазменным уровнем креатинина, что указывает на роль почечных нарушений при тромбозах в пожилом возрасте.

Возраст ассоциируется с изменением состава тела. Происходит перераспределение жировой ткани – она растет перикардиально, периаортально, периваскулярно, участвуя в синтезе цитокинов, в частности, мышечная масса замещается жиром. Макрофаги в жировой ткани и адипоциты продуцируют больше ИЛ-6, чем макрофаги, локализованные в других тканях.

При воспалении продукция ИЛ-6 растет в белой жировой ткани больше, чем в бурой (показано снижение смертности старых мышей, тотально лишенных способности вырабатывать ИЛ-6 после инъекции липополисахарида).

С возрастом становится беднее «репертуар» рецепторов на Т-лимфоцитах. Снижается ответ на вакцинацию. Снижается аккумуляция и функция CD4+ Т-регуляторных клеток.

Снижено количество нейтрофилов, выделяемых костным мозгом при воспалении.

Нейтрофильная функция снижается с возрастом – падает уровень ферментов, секретируемых при дегрануляции. Увеличен уровень аутоантител (> 10 % после 80 лет).

Все описанные особенности пожилых людей в итоге ведут к хронически высокому уровню ИЛ-6, СРР, ФНО независимо от хронических воспалительных заболеваний. Увеличивается также уровень провоспалительных простагландинов (ЦОГ и липоксигеназ).

И напротив, долгожители имеют уровень ИЛ-6, ФНО, СРР даже ниже, чем в молодой популяции.

Воспаление нуждается в энергозатратном синтезе острофазных протеинов. Например, на образование 1 грамма фибриногена расходуется 2,6 граммов висцеральных и мышечных протеинов. Поэтому хроническое системное воспаление ведет к кахексии, слабости, иммуносупрессии.

Генератором воспалительных молекул у онкологического пациента являются:

- Макрофаги, инфильтрирующие опухоль.
- Пограничное пространство опухоль/здоровая ткань, где в процессе инвазии и ангиогенеза идет активное воспаление.
- Вторичные очаги инфекции, возникающие после «разрушения» тканевых барьеров (тканевое ремоделирование, хирургическое вмешательство) и на фоне иммуносупрессии (применение ХТ, облучение).

Диагностика синдрома системного воспаления производится при помощи воспалительного индекса (ВИ):

$$\text{Воспалительный индекс} = \text{ИМТ} \times \text{Альбумин} / \text{ОНЛ},$$

где

ИМТ – индекс массы тела,

ОНЛ – отношение нейтрофилы (абсолютное число) к лимфоцитам (*индекс системного воспаления*).

Слабо выраженное системное воспаление – $\text{ВИ} \geq 18$.

Выраженное системное воспаление – $\text{ВИ} < 18$.

Оценка тяжести воспаления (табл. 1) проводится по измерению соотношения ЦРБ и альбумина (воспалительный индекс).

Уровень ЦРБ коррелирует с тяжестью воспаления, весовыми потерями, гиперметаболизмом, слабостью и анорексией, но не с прогнозом смерти.

Оценка тяжести воспаления

Показатели	Баллы
ЦРБ <10 мг/л + альбумин > 35 г/л	0
ЦРБ <10 мг/л + альбумин < 35 г/л	0
ЦРБ > 10 мг/л + альбумин > 35 г/л	1
ЦРБ > 10 мг/л + альбумин < 35 г/л	2

Способы контроля системного хронического воспаления

1. Ингибиторы проопухолевых молекул:

1.1 Блокада ядерного фактора транскрипции, семейства белков СТАТ, стресс-активированной киназы – куркумин, ресвератрол, три-терпеноиды.

1.2 Блокаторы метаболизма арахидоновой кислоты: аспирин, блокаторы ЦОГ-2.

1.3 Блокаторы воспалительных цитокинов: химерные антитела против ИЛ-6, мембраносвязывающие растворимые формы ФНО, аналог пептида хемокина CXCL12.

2. Активаторы антиопухолевых механизмов:

2.1. Активаторы аутофагии: ресвератрол, рапамицин.

2.2. Активаторы Т-клеток: вакцинация (применение антигена вместе с адьювантом для усиления эффекта Т-клеток).

3. Истощение или перепрограммирование опухольассоциированных иммунных клеток:

3.1 Антагонисты гранулитарномакрофагального колониестимулирующего фактора.

3.2 Моноклональные антитела: например, против CD20 (ритуксимаб).

Механизмы действия НПВС при опухолевом процессе и системном хроническом воспалении

Повышение лейкотриенов отмечено в бронхоальвеолярном лаваже после ЛТ и ХТ, что рассматривается как признак развития легочного фиброза, поскольку лейкотриены побуждают легочные фибробласты к синтезу коллагена. Зилеутон применяется после ЛТ и ХТ бленемицином, снижая тяжесть легочного повреждения и даже потерю веса в раковой популяции (снижает макрофагальную инфильтрацию).

Пранлукаст, зафирлукаст и монтелукаст являются ингибиторами медленно реагирующей субстанции анафилаксии (смеси лейкотри-

нов LTC₄, LTD₄, LTE₄), снижая тем самым капиллярную проницаемость и экстравазацию лейкоцитов при аллергических заболеваниях. Пранлукаст и монтелукаст снижают инвазию раковых клеток через капиллярную мембрану, причем пранлукаст (также и ингибитор сосудистого ростового фактора) препятствует проникновению через мозговые и периферические капилляры, а монтелукаст – только через периферические.

НПВС предупреждают формирование дистантных метастазов, изменяя опухолевое клеточное микроокружение.

ЦОГ-2-экспрессирующие клетки присутствуют в воспаленной ткани с большим деструктивным потенциалом, что связывают с активизацией металлопротеаз. Опухолевому микроокружению, например, свойственна высокая экспрессия ЦОГ-2 и синтеза простагландинов. Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство внеклеточных цинкзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Они играют роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции, дифференциации клеток, апоптозе, стимуляции или сдерживании роста опухолей, расщеплении мембранных рецепторов, активации и деактивации хемокинов и цитокинов (табл. 2).

Таблица 2

Селективность НПВС по отношению к ингибированию ЦОГ

Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Аспирин Индометацин Кетопрофен Пироксикам Сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Ибупрофен Напроксен и др.
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Этодолак Мелоксикам Нимесулид Набуметон Диклофенак
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб

Интересен тот факт, что НПВС проявляют противовоспалитель-

ные и антипролиферативные свойства даже в тканях, лишённых способности вырабатывать ЦОГ, и независимо от своей изомерии.

Активаторами металлопротеаз являются молекулы тканевого активатора плазминогена (tPA), но не собственно ЦОГ-2. Ацетилсалициловая кислота, диклофенак, индометацин, мелоксикам, напроксен дозозависимо ингибируют экспрессию tPA. Индометацин и диклофенак являются также активаторами тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP). Анальгетическая активность таких НПВС, как диклофенак и индометацин, по некоторым данным, в отношении воспалённых тканей не уступает активности наркотических анальгетиков (табл. 3).

Таблица 3

НПВС с наиболее выраженными
противовоспалительными эффектами

	Кислоты
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота (аспирин) Дифлунизал
Пиразолидины	Лизинмоноацетилсалицилат Фенилбутазон Индометацин
Производные индолуксусной кислоты	Сулиндак Этодолак
Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак Пироксикам Теноксикам
Оксикамы	Лорноксикам Мелоксикам Ибупрофен Напроксен
Производные пропионовой кислоты	Флурбипрофен Кетопрофен Тиaproфеновая кислота
Некислотные производные (лучше проникают в ЦНС)	
Алканоны	Набуметон Нимесулид
Производные сульфонида	Целекоксиб Рофекоксиб

Структурно различные НПВС – сулиндак, индометацин, меклофенамовая кислота, целекоксиб являются ингибиторами фосфодиэ-

стераз, увеличивая внутриклеточный гуанозин монофосфат (ГМФ) и приводя к апоптозу раковой клетки.

Сулиндак и целекоксиб приводят к апоптозу опухолевых клеток, снижая содержание катенина за счет его ускоренного распада.

Транскрипционный фактор NF-κB (ядерный фактор «каппа-би») запускает синтез провоспалительных цитокинов. Его высокая активность запускает также антиапоптозные механизмы (прогрессия рака). Аспирин, натрия салицилат, сулиндак, флурбипрофен, ибупрофен ингибируют активность NF-κB, стимулируя апоптоз.

Целекоксиб блокирует SERCA (саркоплазматического/эндоплазматического ретикулума кальциевую АТФ-азу), приводя к повышению внутриклеточного кальция, что запускает апоптоз раковых клеток.

Некоторые опухоли экспрессируют карбоангидразы, защищающие опухолевую клетку от гипоксии и ацидоза. Вальдекоксиб и целекоксиб блокируют эти ферменты.

Индометацин, ибупрофен, фенопрофен, флуфенамовая кислота активируют PPAR-альфа и PPAR-гамма рецепторы, снижая синтез ИЛ-6, ФНО. Сулиндак активирует гамма рецепторы при немелкоклеточном раке легких, увеличивая экспрессию E-кадгерина.

Некоторые НПВС являются прямыми антагонистами фактора некроза опухолей (ФНО, TNF). Индометацин, ибупрофен, фенопрофен, флуфенамовая кислота активируют α-PPAR- и γ-PPAR-рецепторы, снижая синтез ИЛ-6, ФНО (IL-6, TNF).

Индометацин увеличивает качество жизни пациентов при раке поджелудочной железы.

Ибупрофен (до 1200 мг в день) в комбинации с прогестагенами (мегейс 480 мг в сутки) снижает CRP.

Еще более эффективна при системном воспалении комбинация: Мегейс 320 мг + Талидомид 200 мг в день + Карнитин 4 грамма в день + Эйкозопентаеновая кислота.

2. Синдром раковой слабости (cancer fatigue)

Определение слабости при раковых заболеваниях

Усталость/слабость – один из наиболее стрессовых факторов, сопровождающих прогрессирующее раковое заболевание и его терапию. Встречается у 70-90 % пациентов в зависимости от типа опухоли, метода лечения и способа оценки.

Обычно усталость/слабость проходит после лечения, но некоторые пациенты отмечают синдром на протяжении многих недель по окончании терапии. До 1/3 пациентов описывают слабость на протяжении более 10 лет (Servaes P. et al., 2006).

Усталость/слабость оказывает негативное влияние на профессиональную деятельность, социальные отношения, настроение, повседневную деятельность и вызывает значительное ухудшение общего качества жизни. Усталость может быть стать предсказатель выживаемости у больных раком

Усталость/слабость у некурабельных пациентов представляет серьезную проблему и почти всегда предшествует развитию моно- и полиорганной недостаточности. Исследования, проведенные за последние десятилетия, позволили выяснить основы процессов, связанных с возникновением и персистенцией раковой слабости/усталости, при этом акцент был сделан на исследование острого и особенно хронического воспаления. Базой для исследований стала гипотеза о том, что характерный ансамбль провоспалительных белков, встречающихся при опухолевом воспалительном процессе, может оказывать влияние на нормальное функционирование нейроиммуноэндокринных связей в ЦНС, приводя к синдрому слабости.

Слабость при раке характеризуется как интенсивное, хроническое разрушительное ощущение, которое не проходит в покое, часто с неизвестной этиологией, существующее 2 и более недели, начало которого занимает несколько дней.

Главная характеристика – снижение уровня энергии, непропорциональное активности. Сочетается с ограничением физических и интеллектуальных характеристик, что связано с болезнью и ее лечением и не связано с психическими заболеваниями.

Эпидемиология синдрома слабости

Слабость – самый частый синдром у онкологических пациентов. У 50 % слабость отмечена до начала специфической терапии. Встречается у 7 из 10 опрошенных в период проведения специфической терапии. у 35-70 % – по окончании лечения. У 35 % слабость сохраняется на протяжении 5-10 лет после лечения.

Центральная раковая слабость

Центральная слабость у онкологического пациента определяется как неспособность начать и поддерживать произвольную мышечную

активность и внутреннюю мотивацию для решения психических задач, которая не сочетается с когнитивными расстройствами и моторной слабостью. Именно эта диссоциация между внутренними побуждениями и неспособностью реализовать побуждения приводит к ощущению усталости.

Она исходит из мозговой коры или развивается в спинном мозге (ухудшение работы альфа моторных нейронов). Она не коррелирует с традиционными маркерами болезни и ассоциируется с нарушением сна, тревогой, депрессией.

Источники усталости/слабости, выявляемой в период после окончания специфической терапии

Хотя усталость/слабость, как правило, стихает в течение первого года после окончания лечения рака, примерно 30 % пациентов сообщают о постоянной усталости/слабости, которые могут сохраняться до 5-10 лет после прекращения терапии. Особенностью этих пациентов является высокий персистирующий уровень провоспалительных белков и избыточная продукция провоспалительных цитокинов моноцитами после стимуляции липополисахаридом (Collado-Hidalgo A. et al., 2006).

Связующим звеном для выделения пациентов с воспалительным синдромом и усталостью/слабостью стало измерение ЦРБ. Это подтвердило исследование I. J. Orre (2011) среди 299 пациентов, исследованных в период по окончании лечения, выявлена положительная корреляция между ЦРБ и уровнем усталости/слабости, после исключения пациентов с избыточной массой тела, депрессией, медикаментозными осложнениями, нарушениями сна.

Недавние исследования молекулярных основ, связанных с раковой усталостью/слабостью, сосредоточились на анализе генетической активности лейкоцитов у пациентов с раком молочной железы завершивших терапию (Bower J. E. et al., 2011). Активность генов, кодирующих синтез провоспалительных белков, анализировалась у пациентов с синдромом усталости/слабости и без. У пациентов с персистирующей усталостью/слабостью генетическая активность лейкоцитов была выше, особенно активность NF-kB.

Часто причинами пост-раковой слабости становится кластер:

- Увеличением ФНО в ткани мозга.
- Увеличением ИЛ-1 связанное с ростом Т-лимфоцитов (CD4+ Т лимфоцитов (+41 %) и CD56+ Т лимфоциты (+52 %)).

➤ Усилением синтеза ИЛ-6 и ФНО моноцитами в ответ на стимуляцию липополисахаридом и на ментальный стресс по сравнению с пациентами без слабости.

Связь воспаления с измененным функционированием нервной системы как причина слабости

Сегодняшнее понимание нейронных процессов, которые могут способствовать развитию усталости/слабости ограничено. Тем не менее представленные факты сходятся в следующем:

Хроническое системное воспаление вызывает признаки большой депрессии (БД), соответствующие международным критериям. Например, почти у 50 % пациентов, получающих интерферон-альфа развивается комплекс признаков, подпадающих под определение БД. Развитие депрессивного расстройства у этих больных может быть ослаблено применением антидепрессанта пароксетина за две недели до начала терапии интерфероном и при условии пролонгации терапии в течение всего срока терапии интерфероном. Но эта терапия не уменьшила выраженность слабости. Было также показано, что вегетативные проявления, свойственные усталости/слабости, возникали раньше признаков БД, что привело к мысли о различии механизмов, лежащих в основе этих явлений.

G. R. Morrow et al. (2003) провели рандомизированное исследование с использованием пароксетина для снижения тяжести усталости/слабости в период проведения химиотерапии. В итоге была доказана успешность терапии депрессии, но не раковой **слабости**.

Исследователи на животных пришли к аналогичным выводам. Молодые (10-14 недель) и старые (80-96 недель) мыши после введения эндотоксина в перитонеальную полость на протяжении 72 часов демонстрировали нормальную локомоторную активность, но проявляли признаки депрессии при использовании теста «подвешивания за хвост».

Теория возникновения усталости/слабости, основанная на связи между воспалением и оборотом допамина

Значение центральных допаминовых механизмов в развитии усталости/слабости было выявлено в работе L. Capuron et al., (2007), где показано, что при терапии интерфероном у пациентов с меланомой 3-4 стадии увеличивался метаболизм глюкозы в базальных ганглиях и мозжечке, что коррелировало с большей усталостью при ее оценке пациентами при помощи визуальной аналоговой шкалы

(ВАШ). Значительный уровень усталости был отмечен у пациентов с истощением допамина в тех же областях мозга.

Учитывая результаты исследований, связывающих хроническое воспаление и активность допамина в головном мозге, было предложено, что дофаминергический механизм может представлять собой механизм, лежащий в основе усталости/слабости с проявлениями ангедонического поведения. В самом деле, большой объем клинических и экспериментальных исследований в настоящее время показал, что ангедония связана с функциональными изменениями дофаминергических нейронов, исходящих из вентральной области покрышки (VTA) и заканчивающихся в лимбической системе (Dunlop B. W., Nemeroff C. B., 2007). Эта система известна как мезолимбический дофаминовый путь и рассматривается как важный компонент восприятия удовольствия.

Некоторые исследователи пришли к выводу, что для раковой усталости/слабости характерно общее снижение дофаминергической нейротрансмиссии. Действительно, при многократном введении интерферона-альфа мышам уровень допамина в целом мозге и дофаминергической тонус уменьшаются.

Теория возникновения усталости/слабости, основанная на связи между воспалением и оборотом серотонина

Противоположное предположение, увязывающее раковую усталость с высоким уровнем серотонина, связано со способностью провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6) увеличивать обратный захват серотонина и норадреналина. Оно приобретает большее значение в свете понимания множественных эффектов провоспалительных цитокинов.

Высокий уровень ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 присутствует в опухолевом микроокружении, но помимо того J. Wieseler-Frank, S. F. Maier, L. R. Watkins., 2005, показали, что провоспалительные цитокины вырабатываются глиальными клетками центральной нервной системы. A. Collado-Hidalgo et al. (2006) выявили нуклеотидный полиморфизм в генах, кодирующих ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 и высокую экспрессию аллелей, кодирующих эти белки, что выражается в сильной центральной раковой усталости.

Избыток серотонина в ЦНС повышает порог возбуждения моторных нейронов, что приводит к появлению центральной раковой усталости/слабости.

Теория о связи депрессии, раковой слабости и снижении уровня серотонина привела к попыткам терапии ингибиторами обратного захвата серотонина.

G. R. Morrow et al., (2003) провели рандомизированное исследование с использованием пароксетина для снижения тяжести усталости в период проведения химиотерапии. В итоге была доказана успешность терапии депрессии, но не раковой усталости.

Противоположное предположение, увязывающее раковую усталость с высоким уровнем серотонина связано со способностью провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ 6) увеличивать обратный захват серотонина и норадреналина. Оно приобретает большее значение в свете понимания множественных эффектов провоспалительных цитокинов.

Супрахиазмальное ядро (Suprachiasmatic Nucleus) является частью гипоталамуса и контролирует 24-часовой циркадный ритм, завися от суточных колебаний мелатонина, серотонина, воспалительных цитокинов, в особенности от кортизола. Активность глюкокортикоидных рецепторов супрахиазмального ядра оказывается подавленной при хроническом воспалении, сопровождаемом высокими уровнями фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 (ИЛ-1). Дeregуляция глюкокортикоидных рецепторов изменяет 24-часовой циркадный ритм и коррелирует с тяжестью раковой усталости. Кроме того, нарушения гипоталамического ритма сопровождаются снижением прогестерона, тестостерона, эстрогена и гормона роста. Дефицит этих гормонов также увеличивает тяжесть усталости.

Высокий уровень ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 присутствует в опухолевом микроокружении, но помимо того J. Wieseler-Frank, S. F. Maier, L. R. Watkins., 2005, показали, что провоспалительные цитокины вырабатываются глиальными клетками центральной нервной системы. Collado-Hidalgo A. et al., (2006), выявили нуклеотидный полиморфизм в генах, кодирующих ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 и высокую экспрессию аллелей, кодирующих эти белки, что выражается в сильной центральной раковой усталости.

Вторичные причины центральной раковой слабости

Слабость при печеночной энцефалопатии

Нейропсихиатрический синдром возникает при тяжелой пече-

ночной недостаточности, он связан со снижением клиренса нейротоксинов (фенолов, меркаптанов). Характерно снижение кортикального кровотока головного мозга с ограничением поглощения глюкозы и кислорода, аномалии нейротрансмиссии в головном мозге из-за уменьшения хлоридных каналов в нервных волокнах, увеличение агонистов бензодиазепиновых рецепторов и появление ложных медиаторов. С нейропсихиатрическими аномалиями коррелирует снижение мозгового кровотока и снижение потребления кислорода и глюкозы в мозге.

Классификация тяжести болезни печени по O'Grady

Основана на сроках между началом желтухи и началом энцефалопатии и предназначена для пациентов с обострением хронического заболевания печени.

- Гиперострое расстройство – интервал менее 7 дней.
- Острое расстройство – интервал 8-28 дней.
- Подострое расстройство – интервал 5-12 недель.

Слабость при уремической энцефалопатии

Наблюдается при острой и хронической почечной недостаточности, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается до 10 % от нормальной.

Слабость, связанная с энцефалопатией Вернике

Описывается, поскольку злоупотребление алкоголем встречается часто в раковой популяции как «народный способ лечения депрессии». Осложнение хронического алкоголизма и недостаток питания, вызываемые дефицитом тиамина (витамин В₁). Морфологически: потеря нейронов, демиелинизация, глиоз перивентрикулярного серого вещества. Отмечен рост новых сосудов, сопровождающийся петехиальными кровоизлияниями в таламусе, вокруг водопровода, в ядрах глазодвигательных нервов. Клинически офтальмоплегия (нистагм, паралич 6 нерва, горизонтальный или горизонтально-вертикальный паралич взора), атаксия, состояние спутанности. Гипотермия и гипотензия при вовлечении гипоталамуса.

Слабость, связанная с химиотерапией

У 18 % раковых пациентов после ХТ в стандартных режимах обнаруживается когнитивный дефицит (снижение кратковременной

памяти, познавательной деятельности), который сохраняется по окончании терапии. Риск когнитивного дефицита повышается с увеличением дозы ХТ и сохраняется на протяжении 2 лет после лечения. Обычно осложнения выражаются в нарушении внимания и обработки речевой информации. Митотические ингибиторы, связывающиеся с колхициновыми рецепторами, вызывают специфическое нарушение памяти. Особенности метаболизма пациентов отвечают за часть осложнений. Например, у людей с дефицитом дигидропиримидиндегидрогеназы развивается тяжелая нейротоксичность в ответ на 5-флуороурацил.

Слабость наиболее сильно выражена при первом цикле ХТ с применением гемцитабина, циклофосфамида, флуороурацила (gemcitabine, cyclophosphamide, fluorouracil) в комбинации с эпирубицином (epirubicin), доцетаксела (docetaxel), карбоплатины (carboplatin). Меньшая слабость чаще отмечена при коротких инфузиях химиопрепаратов с интервалом в 21 день, чем при продолжительных или болюсных инфузиях 5-флуороурацида (5-fluorouracil) или эпирубицина (epirubicin), цисплатины (cisplatin).

Ифосфамид вызывает ментальные изменения, тяжелую слабость. Фатальная для ЦНС токсичность описана в дозе $3,6 \text{ г/м}^2$. Разделение дозы на 5 дней ограничивает нейротоксичность. Инциденты нейротоксичности – 43 % при приеме per os, 26 % при в/в болюсном введении и 7 % при в/в медленном. Риск-факторы энцефалопатии ифосфамида включают почечное расстройство (при одновременном применении цисплатины), печеночное расстройство.

Хлорамбуцил вызывает необратимую для ЦНС токсичность – спутанность, галлюцинации. Кармустин – диффузная энцефаломиелопатия. Этопозид – острое неврологическое ухудшение – спутанность, сомнолентность, метотрексат – вызывает синдром, похожий на инсульт (афазия или гемипарез), симптомы появляются в первые 3 курса терапии и как правило исчезают за несколько дней. Цитозин арабинозид вызывает мозговую дисфункцию, дакарбазин вызывает летаргию, 5-флуороурацил – транзиторную гипераммонийемическую энцефалопатию с внезапным изменением ментального статуса. Мехлоретамин – спутанность, дезориентация, головная боль, галлюцинации, летаргия.

Слабость при облучении

При облучении возникает мышечная слабость, которая сопро-

вождается ухудшением обработки речевой информации, снижением памяти и внимания.

Слабость при гормональной и антигормональной терапии

У женщин, получающих агонисты гонадотропин рилизинг-гормона, который подавляет выделение тестостерона и эстрогенов, появляется нарушение памяти. Прием эстрогенов улучшает память.

Тамоксифен вызывает усталость и неспособность сосредоточения, депрессию и раздражительность.

Большие депрессии, вызываемые тамоксифеном, ассоциируются с увеличением ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-2, ФНО, сочетаются с психомоторным торможением, недомоганием, слабостью, тревогой, нарушением сна.

Паранеопластические неврологические синдромы

Синдромы аутоиммунной природы, затрагивающие любые части нервной системы, например, одиночную область (лимбический энцефалит) или даже отдельные клетки (клетки Пуркинье мозжечка) или множество регионов (энцефаломиелорадикулит) и вызывающие когнитивное расстройство двух типов:

- Постепенно прогрессирующая субкортикальная деменция, трудно отделимая от деменции иной этиологии.
- Паранеопластический энцефалит подострого течения, проявляется тревогой, депрессией, спутанностью, галлюцинациями, потерей памяти, судорогами.

Обнаруживается у 0,01 % раковых пациентов, за исключением некоторых синдромов. Миастенический синдром Итона-Ламберта поражает 3 % пациентов при мелкоклеточном раке, миастения гравис поражает 15 % при тимоме, периферическая демиелинизирующая нейропатия поражает 50 % пациентов при остеосклеротической форме плазмоцитомы.

Слабость, связанную с паранеопластическими неврологическими синдромами, определяют по наличию рака, слабости и онконейральных антител. Слабостью проявляется лимбический энцефалит, церебеллярная дегенерация, миастения Итона-Ламберта, миастения гравис, автономная нейропатия.

Нарушения сна и слабость

Увеличение синтеза ИЛ-6 приводит к нарушению архитектуры

сна, снижению медленно волнового сна и преобладанию REM фазы сна. Снижение медленно волнового сна является одной из причин появления дневной усталости.

Гипертермия и слабость

Лихорадка – результат взаимодействия между периферической иммунной системой и мозгом.

Лихорадка определяется как однократная температура во рту более 38,3°C и более 38,0°C в течение 1 часа.

Потребление кислорода, мышечный кровоток, мышечная сила одинаковы при гипертермии и нормотермии. Но продолжительность эффективных произвольных усилий снижается с повышением температуры гипоталамуса. Таким образом, гипертермия ухудшает мышечную активацию и увеличивает центральную усталость.

Инфекция, токсины, неоплазии, иммунные комплексы стимулируют выделение ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, которые действуют на гипоталамус, побуждая его выделять простагландин E (ПГ E), который стимулирует вазомоторные нервы, отчего усиливается симпатическая стимуляция и кожная вазоконстрикция, в итоге уменьшается выделение тепла и появляется лихорадка.

Лихорадка сопровождается тромбозы глубоких вен, тазовых вен, легочную эмболию, редко при церебральном венозном тромбозе. ЖК-кровотечения протекают с невысокой лихорадкой.

Цитотоксические агенты вызывают лихорадку: блеомицин, цисплатина, цитарабин, циклофосфамид, этопозид, 5-флуороурацил, метотрексат, митромицин, стрептозоцин, тиотепа, винбластин, винкристин, мустин.

Отмена опиатов и бензодиазепинов может сопровождаться лихорадкой. Применение интерферонов (особенно ежедневное) вызывает лихорадку, применение ростовых факторов сопровождается лихорадкой. Лихорадка сопровождает начало облучения и острый радиационный пневмонит, возникающий спустя 2-3 месяца после облучения.

Диагностика центральной слабости

К сожалению, доказательная часть центральной слабости остается все еще слабой в условиях клинической практики. Основой остается клиническое наблюдение с использованием популярных опросников (краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE и опросника SF-36)

Краткая шкала для оценки психического статуса позволяет оценить ориентировку во времени, в пространстве, восприятие, концентрацию внимания, память, речь, чтение. Процедура нетрудна для воспроизведения.

Последовательно задавайте пациенту вопросы:

1. Какое сегодня число?
2. Какой сейчас месяц?
3. Какой сейчас год?
4. Какой сегодня день недели?
5. Какое сейчас время года?
6. В каком городе мы находимся?
7. В какой области мы находимся?
8. В каком учреждении мы находимся?
9. На каком этаже мы находимся?
10. В какой стране мы находимся?

Попросите пациента повторить за Вами слова:

11. Мяч
12. Флаг
13. Дверь

Произносите слова медленно и чётко, при ошибке Вы можете дать пациенту не более 5 попыток.

Попросите пациента последовательно вычитать по 7 от 100:

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Если пациент не может или отказывается делать это:

Попросите пациента произнести слово ЗЕМЛЯ по буквам в обратном порядке:

14. Я
15. Л
16. М
17. Е
18. З

Попросите пациента ещё раз повторить предложенные ранее три слова:

19. Мяч
20. Флаг

21. Дверь

Покажите пациенту предметы и спросите, что это такое:

22. Покажите наручные часы

23. Покажите карандаш

Попросите пациента повторить за Вами:

24. Нет если, и, или нет

Попросите пациента выполнить последовательность операций:

25-27. Возьмите бумагу в правую руку, сложите пополам и положите на колено.

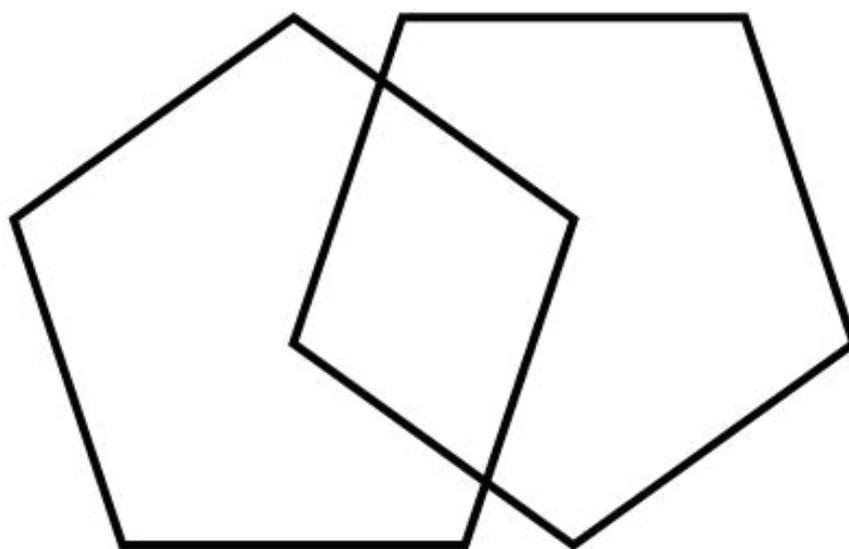
Покажите пациенту лист бумаги с надписью и попросите его сделать то, что написано

28. На листе написано «Закройте глаза»

Попросите пациента написать любое предложение на листе бумаги

29. Предложение должно быть осмысленным.

Попросите пациента перерисовать фигуру с листа



Итоговый балл выводится путем суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует оптимальному состоянию когнитивных функций□. Чем ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит.

Результаты теста могут трактоваться следующим образом:

28 – 30 баллов – нет нарушения□ когнитивных функций□;

24 – 27 баллов – предметные когнитивные нарушения;

20 – 23 балла – деменция легкой степени выраженности;

11 – 19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0 – 10 баллов – тяжелая деменция.

Следует отметить, что чувствительность вышеприведенной методики не является абсолютной: при когнитивных нарушениях легкой выраженности суммарный балл MMSE может оставаться в пределах нормального диапазона.

Опросник SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни, он широко распространен в США и странах Европы при проведении исследований качества жизни. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Количественно оцениваются следующие показатели.

Физическое функционирование (Physical Functioning – PF), отражает степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP) – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

Интенсивность боли (Bodily pain – BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

Общее состояние здоровья (General Health – GH) – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

Жизненная активность (Vitality – VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низ-

кие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

Социальное функционирование (Social Functioning – SF), определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

Психическое здоровье (Mental Health – MH), характеризует настроение наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Терапия центральной раковой слабости

Раковая усталость на практике носит смешанный характер. Клиника центральной усталости скрыта на фоне нарушений питательного статуса, анемии, болевого синдрома, хронической сердечной недостаточности, гормональных нарушений. Подходя к вопросу лечения центральной усталости, трудно сразу выделить ее ведущую роль и тем более степень тяжести.

Подспорьем является раннее начало нефармакологического лечения, даже минимальный ответ на которое укажет роль центральной усталости в общей картине жалоб пациента. Когнитивная поведенческая терапия способна уменьшить центральную усталость в период терапии путем информирования и обучения пациента выстраиванию баланса между периодами активности и покоя. Индивидуальная и групповая психотерапия помогает снизить уровень эмоционального стресса. Существовали проекты «экспрессивного письма» в которых группы пациентов еженедельно в письменной форме выражали свое глубинное отношение к болезненной ситуации, и, хотя в этой группе по окончании терапии не было отмечено существенного снижения

усталости, но участники отмечали в период лечения больший уровень ежедневной активности. Применение гипноза в период, предшествующий противоопухолевому лечению, снижало уровень усталости по сравнению с контрольной группой. Программы погружения в виртуальную реальность не показали статистически значимого результата при терапии усталости. Традиционная акупунктура или чрескожная электрическая нервная стимуляция также приводила к небольшому снижению центральной усталости. Зато программы индивидуальных физических упражнений, применяемые до начала противоопухолевой терапии, уменьшали также и проявления центральной усталости. Применение традиционной китайской фитотерапии в специально подобранных небольших группах пациентов демонстрировало неплохие результаты при терапии усталости.

Фармакологические препараты со свойствами допаминомиметиков. Метилфенидат в дозе от 10 до 30 мг в сутки или бупропион от 100 до 300 мг в день незначительно уменьшали центральную усталость.

Антицитокиновая терапия с применением инфликсимаба в дозе 5 мг/кг дала значительное уменьшение усталости, но имела слишком выраженные побочные эффекты. Пациенты, получавшие этанерцепт по 25 мг дважды в неделю на фоне проводимой химиотерапии, отметили меньшую усталость по окончании лечения, чем в контрольной группе.

Пентоксифиллин в дозах от 400 до 1600 мг снижал концентрацию CRP (González-Espinoza L. et al., 2011).

Ибупрофен в дозах, не превышающих 1200 мг в день, также снижает CRP (Wigmore S. J. et al., 1995).

Ондансетрон – антагонист 5HT₃ рецепторов, итогом его антагонизма является увеличение ацетилхолина в ЦНС, что оказывает центральный анальгетический эффект, а также улучшает кратковременную память. При длительном лечении ондансетроном снижается плотность 5HT_{2c} рецепторов (в этом отношении ондансетрон синергист агомелатина).

Ондансетрон в дозе 8-16 мг в сутки вместе с агомелатином (агонист мелатониновых рецепторов и антагонист 5-HT_{2c} серотониновых рецепторов) в дозе не меньше 40-50 мг вечером увеличивают допаминергическую и норадренергическую трансмиссию в кортикальных префронтальных зонах мозга. Кроме того, применение агомелатина увеличивает спонтанную активность допаминергических нейронов на 70 % и активность локус церулеус (locus ceruleus) – часть противоболевой системы.

Допаминомиметик ладастен в дозе 50 мг в сутки увеличивает экспрессию гена тирозингидроксилазы. За счет усиления активности гена тирозингидроксилазы увеличивает количество дофамина. При применении ладастена психостимулирующий эффект слабее, но зато не происходит истощения медиаторных систем. Ладастен снижает экспрессию гена ГАМК-транспортера. Это приводит к тому, что увеличивается содержание ГАМК в синаптической щели, что объясняет и анксиолитическое (противотревожное) действие препарата, поскольку ГАМК является основным тормозным медиатором центральной нервной системы человека.

Допаминомиметик пикамилон в дозе 40 мг в сутки увеличивает «взрывную силу» при центральной слабости. Частным проявлением динамической мышечной силы является «взрывная сила», которая характеризуется как способность развивать максимальную силу в минимальный отрезок времени.

Для симптоматического лечения синдрома центральной слабости применяются гормоны кортинефф (флудрокортизон) – 1/5 таблетки (20 мкг) в 07.00-08.00, курсом не менее 2 недель или кортизона ацетат 12,5 мг в день курсом не менее 2 недель. При их применении снижается слабость и признаки ортостаза. В комбинации с антидепрессантами – дезипрамин 50 мг в день, бупропион (150 мг 1 раз в день), ребоксетин (4 мг в день), ниаламид (иМАО 25 мг 2 раза), пиразидол (25 мг) – гормоны увеличивают плотность центральных минералокортикоидных рецепторов, что коррелирует с уменьшением признаков центральной слабости (табл. 4).

Таблица 4

Терапия центральной слабости

Препарат	Показания
НПВС (индометацин, ибупрофен), антилейкотриеновые (панлукаст), ингибиторы фосфодиэстеразы (пентоксифиллин), инфликсимаб	Снижение CRP, ИЛ-6
Гормоны (кортизон ацетат, флудрокортизон)	Имитация суточного гормонального ритма
Антисеротониновые препараты (ондансетрон, агомелатин)	Снижение порога возбудимости моторных нейронов
Допаминомиметики (ладастен, пикамилон, метилфенидат), нейролептики 2-3 поколений (арипипразол)	Снижение порога возбудимости моторных нейронов

Периферическая слабость

Периферическая слабость связывается с нарушениями в мышечной ткани:

- Потеря электрического проведения от мышечной мембраны к системе канальцев.
- Ухудшение высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума.
- Ухудшение взаимодействия между актином и миозином.
- Ухудшение обратного поглощения кальция.
- Ухудшение окислительного фосфорилирования и гликолиза.

Основные механизмы:

- Снижение плотности митохондрий в мышцах на фоне хронического воспаления.
- Увеличение активности несцепленного окислительного фосфорилирования на фоне хронического воспаления.
- Снижение синтеза мышечного белка на фоне хронического воспаления, активация миостатина.
- Истощение мышечного креатин фосфата.
- Истощение мышечного гликогена.

Причины периферической раковой слабости

Анемия

Анемия при опухолях вызвана активацией моноцитов, которые продуцируют провоспалительные цитокины, которые прямо ингибируют дифференцировку предшественников эритроцитов. Другой механизм анемии при опухоли связан с циклоспецифичной химиотерапией. Эффект ее заметен на 10 день после химиотерапии, максимально проявляет себя на 14-18 день. Синтез эритропоэтина, играющего ключевую роль в синтезе эритроцитов, чувствителен к химиопрепаратам, вызывающим интерстициальное поражение почек, поскольку 90 % эритропоэтина у взрослых производится перитубулярными фибробластоподобными клетками и 10 % клетками печени. Анемия обязательно существует при ХПН (креатинин 200-500 мкм/л (СКФ менее 25 мл/мин)). Пациенты с интерстициальным поражением почек и получающие циклоспецифическую ХТ не способны отвечать усилением синтеза эритропоэтина в ответ на снижение кислородной емкости крови.

При хронической анемии происходят характерные изменения в сердечной мышце (гипертрофия, диастолическая и систолическая дисфункция). Анемия приводит к снижению доставки кислорода к тканям. Наблюдается увеличение конечно-диастолических размеров левого желудочка, нарушения сократимости миокарда, систолической и диастолической дисфункции. В результате снижается способность переносить нагрузки.

Кахексия

Комплексный метаболический синдром, ассоциированный с подлежащими болезнями и характеризующийся потерей мышц с или без потери жировой ткани.

Выдающийся признак – снижение веса у взрослых (с поправкой на задержку жидкости) и задержка роста у детей (при исключении эндокринных заболеваний). Анорексия, воспаление, инсулинорезистентность, увеличение разрушения мышечных белков часто сопутствуют кахексии.

Кахексия отличается от голодания, саркопении, первичной депрессии, мальабсорбции, гипертиреоза и ассоциируется с увеличением смертности.

Уровень циркулирующих ФНО и ИЛ-6 коррелирует с потерей веса, повышением энерготрат.

С увеличением содержания цитокинов в крови прогрессивно снижается концентрация тяжелых цепей миозина (больше чем актина, тропомиозина и тропонина) и уровень мРНК (mRNA), т.е. блок существует на уровне генной транскрипции. Опосредуется этот эффект частично через снижение миогенного фактора мышечной дифференциации (MyoD).

Голодание

Снижено превращение неорганического фосфата в фосфокреатин, неорганический фосфокреатин связывает кальций, нарушая выделение его из саркоплазматического ретикулума. Так формируется мышечная слабость, не коррелирующая с объемом мышечной массы и весом.

Алкогольная миопатия

При хроническом употреблении алкоголя при выполнении мышечной работы быстро снижается рН и содержание фосфокреатина,

снижено окислительное фосфорилирование. Это не связано с острым отравлением алкоголем, но с митохондриальным повреждением.

Слабость, вызванная дефицитом цитруллина

Цитруллин (Citrulline) маркер эпителиальных клеточных масс. Аминокислота, образующаяся при деградации глутамина в тонкой кишке. Энтероциты не способны метаболизировать цитруллин, и он поступает в кровоток, косвенно отражая уровень функционирующих энтероцитов. Цитруллин снижается после облучения малого таза, при болезни Крона, целиакии, отражая тяжесть болезни. Максимальный уровень слабости отмечен при цитруллине менее 20 мкм/литр (нормальная концентрация 40-50 мкм/л).

Миопатия при инфекционных заболеваниях

Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), иерсиния (*Yersinia*), стрептококк (*Streptococcus*), анаэробы, подобные клостридиям, вызывают пиомиозит. Иногда миозит вызывают боррелия (*Borrelia burgdorferi*, болезнь Лайма) и легионелла (*Legionella pneumophila*, болезнь Легионеров). Споротрихоз, гистоплазмоз, мукормикоз, криптококкоз и кандидоз вызывают миозит. Споротрихоз и гистоплазмоз вызывают образование абсцессов мышц. При кандидозе описана диффузная мышечная слабость. Токсоплазмоз, трипаносомоз, цистицеркоз, нематодоз вызывают паразитарный полимиозит. После вирусных инфекций мышечная слабость и миалгия сохраняются до 2-3 недель.

Инфекция кампилобактер (*Campylobacter jejuni*) – причина не только диареи, но и аксонального поражения с парезом, похожим на синдром Гийена-Барре:

- Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия.
- Острая моторно-сенсорная полинейропатия.
- В составе синдрома Миллера-Фишера (офтальмоплегия, атаксия, арефлексия).

Слабость после лечения в ОАРИТ

Слабость на фоне полинейропатии встречается у выздоравливающих после лечения в ОАРИТ, где они проходили лечение по поводу системного воспалительного синдрома, сепсиса, мультиорганного расстройства. Характерна для находившихся на ИВЛ более 7

дней, а также в состоянии гипергликемии. Морфологически выражается в атрофии и некрозе мышечных волокон, дефиците миозина, а также потере терминальных аксональных сегментов без воспалительной инфильтрации (что выражается в утрате способности мышцы к возбуждению). На молекулярном уровне в некоторых волокнах выявлена утрата плотности натриевых каналов, что затрудняет создание потенциала действия. В других случаях отмечена инактивация натриевых каналов.

Сердечная недостаточность

Слабость не связана с сердечными индексами.

Тяжесть СН по Нью-Йоркской классификации совпадает с увеличением IIb типа гликолитических волокон в мышцах (эти волокна имеют низкую капиллярную плотность и быстро утомляются).

Улучшение переносимости нагрузок под влиянием лозартана и эналаприла коррелирует с нормализацией композиции мышечных волокон.

ХОБЛ

При ХОБЛ снижено окислительное фосфорилирование в мышцах, снижена кислородная доставка в мышцы, что вызывает усталость.

Инспираторные мышцы постепенно адаптируются к увеличению нагрузки, в них развиваются резистентные к усталости волокна I типа, что позволяет переносить нагрузки даже при снижении площади поперечного сечения мышц. Дыхательная недостаточность у этой группы пациентов начинает прогрессировать по мере увеличения центральной слабости.

Одышка является ведущим симптомом ХОБЛ. 15 % пациентов, страдающих астмой с тяжелой обструкцией, не жалуются на одышку, но у пациентов с ХОБЛ одышка не всегда подтверждается аномальными легочными тестами. У пациентов с жалобой на одышку и объемом экспираторного выдоха 1,8 литра за 1 секунду можно предполагать тревогу или депрессию.

Имеется прямая связь между одышкой и степенью тревоги независимо от онкологического диагноза. Поэтому предполагается, что интенсивность симптома модулируется на кортикальном уровне.

Степень одышки зависит от культуральных факторов и соматизации пациента. До 79 % раковых пациентов страдают одышкой,

около 21-28 % жалуются на одышку на протяжении 6 недель перед смертью, причем почти 27 % отмечают постоянную одышку.

Почечная недостаточность

Снижение окислительного фосфорилирования в скелетных мышцах является причиной слабости.

Гепаторенальный синдром

Состояние, которое возникает у больных с хроническим заболеванием печени и развернутой печеночной недостаточностью, портальной гипертензией и характеризуется угнетением почечной функции, выраженными нарушениями в артериальной циркуляции и активности эндогенных вазоактивных систем. ГРС чаще возникает у больных с декомпенсированным циррозом печени, но встречается и у больных с другими острыми или хроническими болезнями печени, алкогольным гепатитом или острой печеночной недостаточностью) (табл. 6).

Таблица 6

Распознавание основных синдромов периферической мышечной слабости

Анемия	Нарушения сократимости миокарда, систолической и диастолической дисфункции. В результате снижается способность переносить нагрузки
Кахексия	Прогрессирующее снижение концентрации тяжелых цепей миозина, активация миостатина и падение мышечной массы
Голодание	Снижено превращение неорганического фосфата в фосфокреатин, неорганический фосфокреатин связывает кальций, нарушая выделение его из саркоплазматического ретикулума.
ХСН	Совпадает с увеличением IIb типа гликолитических волокон в мышцах (эти волокна имеют низкую капиллярную плотность и быстро утомляются).
ХОБЛ	Снижено окислительное фосфорилирование в мышцах, снижена кислородная доставка в мышцы, что вызывает усталость
Почечная недостаточность	Снижено окислительное фосфорилирование в скелетных мышцах, что является причиной слабости
Гипотиреоз	Общая мышечная слабость, вызванная снижением запасов фосфокреатина в мышцах и его замедленным восполнением в период покоя

Слабость, связанная с применением лекарств

Одна из частых причин применение опиатов, которые, стимулируя сигма рецепторы на гонадотропин релизинг нейронах, снижают выделение релизинг-гормонов, подавляя тем самым ЛГ, ФСГ и тестостерон. Содержание тестостерона снижается на 50 % в течение нескольких часов после применения опиатов и восстанавливается примерно через 72 часа.

Глюкокортикоидная миопатия, связанная с хроническим применением преднизолона в дозе более 30 мг в сутки. Проявления варьируют от проксимальной мышечной слабости до генерализованной слабости. Морфологически атрофия мышечных волокон 2 типа.

Мышечную слабость вызывают леводопа, пеницилламин, амфетамины, кокаин, героин, циметидин, фенциклидин, липид-снижающие препараты, колхицин, винкристин, алкоголь.

Эндокринные причины слабости

Гипотиреоз

Для гипотиреозидизма характерна общая мышечная слабость, вызванная снижением запасов фосфокреатина в мышцах и его замедленным восполнением в период покоя.

Среди причин, вызывающих первичный гипотиреозидизм, выделяются ингибиторы тирозин-киназы: иматиниб (imatinib), сунитиниб (sunitinib), сорафениб (sorafenib), мотесаниб (motesanib), дасатиниб (dasatinib), nilотиниб (nilotinib), акситиниб (axitinib), цедираниб (cediranib). Эти средства увеличивают метаболизм Т4. Снижение Т4 коррелирует с увеличением смертности.

Иммунотерапия увеличивает активность главного комплекса гистосовместимости и опухоль-специфических антигенов, что иногда приводит к возникновению тиреоидита Хашимото. Для ранней диагностики рекомендуется проверять ТСГ и антитела к тиреопероксидазе (ТРО).

Вторичный или центральный гипотиреозидизм вызывает агонист ретиноидных рецепторов бексаротен (bexarotene), путем снижения секреции ТСГ. Моноклональные антитела ипилимумаб (ipilimumab), тремелимумаб (tremelimumab) вызывают гипофизит со снижением ТСГ.

При хроническом печеночном расстройстве выше вероятность развития тяжелой гипофункции щитовидной железы, которое требует замещающей терапии гормонами.

Гипертиреоз

При тиреотоксикозе встречается проксимальная мышечная слабость, вызванная быстрым снижением рН в работающих мышцах.

Тиреотоксикоз вызывают моноклональные антитела ипилимумаб, тремелимумаб, алектузумаб (alemtuzumab), также интерферон (interferon) вызывают болезнь Гравеса (Graves disease).

Гипертиреоз описан при опухолях, секретирующих большие величины хорионического гонадотропина.

Гиперпаратиреоз

Встречается при карциноме паращитовидной железы, недостаточности кальция в пище, синдроме мальабсорбции, хронической почечной недостаточности.

Гиперпаратиреоз сочетается с гиповитаминозом Д. Концентрация 25-гидроксивитамина Д менее 25 нмоль/л проявляется миоплегией, тяжелым гиперпаратиреозом (повышение ПТГ). При концентрации 25-49,9 нмоль/л отмечены нарушения мышечной функции, умеренное повышение ПТГ.

Гиповитаминозом считается уровень 50-74,9 нмоль/л. Кальцитриол, который образуется из 25-гидроксивитамина Д (в миоцитах, колоноцитах, моноцитах, лимфоцитах), также снижен. Дефицит витамина Д снижает запасы актомиозина в миофибриллах, снижает уровень мышечных ферментов, увеличивает потерю мышечных волокон 2 типа и ускоряет саркопению.

Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз проявляется снижением кальция в крови, повышением фосфора и неадекватно низким уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ).

Чаще встречается транзиторный гипопаратиреоз после операция в области шеи, причем возникает в период от нескольких дней до нескольких месяцев после операции.

Антитела к паратиреоидным железам (в частности anti-CaSR, внеклеточные кальций-чувствительные рецепторы) описаны при болезни Аддисона, тиреоидите Хашимото.

Первичная острая надпочечниковая недостаточность

Кризис при хронической недостаточности как реакция на стресс после быстрой отмены стероидов, при массивном кровоизлиянии (у

получающих антикоагулянты, при ДВС после операций, как осложнение инфекций).

Синдром Уотерхауза-Фридериксена

Массивное двухстороннее кровоизлияние в надпочечники, которое начинается в тонкостенных венозных синусоидах мозгового вещества. При менингококковом сепсисе, инфекции (*Pseudomonas* sp., *Pneumococci*, *Haemophilus infl.*, *Staphylococci*), при быстро прогрессирующей гипотензии, при ДВС с пурпурой.

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона)

Клиника появляется при нарушении работы 90 % клеток. Самые частые причины: аутоиммунный адреналит 60-70 %, туберкулез, рак метастатический.

Клинико-лабораторные показатели: слабость, быстрая усталость, гиперпигментация мест давления, анорексия, тошнота, рвота, истощение объема, гипотензия, сердце меньше нормы, коллапс, боль в животе, сольтеряющий нефрит, гемохроматоз, «апатичный» гипертиреоз у пожилых. Снижен натрий и хлор, увеличен калий, увеличен креатинин и мочеви́на (преренальная азотемия), нормоцитарная нормохромная анемия, нейтропения, лимфоцитоз, эозинофилия, гиповолемия, которая маскирует анемию.

Вторичная надпочечниковая недостаточность

Возникает при любых причинах, уменьшающих выброс АКТГ, имеет сходство с болезнью Аддисона. Длительное применение гормонов угнетает выброс АКТГ. Гиперпигментация отсутствует из-за низкого уровня меланотропного гормона. Снижен кортизол и андрогены, но почти нормален уровень альдостерона (контролируется ренин-ангиотензиновой системой). Нет гиперкалиемии и гипонатриемии. От болезни Аддисона отличается по уровню АКТГ в крови.

Синдром Кушинга

Гиперпродукция гормонов опухолью надпочечников, избыток АКТГ при аденоме гипофиза, избыток кортикотропного гормона из эктопических опухолей.

Клинико-лабораторные проявления: гипокалиемия, гипергликемия, отек, проксимальная мышечная слабость и атрофия, гипертен-

зия, потеря веса, красное лицо, кожные стрии, бычий горб, пигментация.

Кортизол мочи > 100 мкг/24 часа, не уменьшается кортизол утром < 5 мкг/дл после дексаметазона в дозе 1-8 мг, АКТГ при опухолях надпочечников менее 20 пг/мл, при эктопических опухолях 100-200 пг/мл, часто выше 1000 пг/мл.

Сахарный диабет

При диабете описаны диабетическая атрофия мышц и диабетический мионекроз, что коррелирует с уровнем гликированного гемоглобина и накоплением вторичных продуктов гликирования.

Второй компонент мышечной слабости при прогрессирующем диабете – нейропатия.

Фокальная мононейропатия начинается остро и сочетается с болью, которая разрешается в течение 6-8 недель. Проксимальная моторная нейропатия начинается болью в бедрах, тазовой области, ягодицах, со слабостью проксимальных мышц нижних конечностей. Дистальная симметричная полинейропатия манифестирует болью и гипералгезией в ногах, с потерей термальной чувствительности. Острая болезненная нейропатия проявляется болью и парестезией на ранней стадии диабета, сочетается с началом инсулинотерапии, с ночным обострением болевого синдрома. Боли аккомпанируют эпизоды измененной чувствительности. Сочетается с потерей веса (diabetic neuropathic cachexia), нарушением жизнедеятельности и депрессией. Хроническая болезненная нейропатия начинается спустя годы, персистирует более 6 месяцев.

Слабость при метаболических нарушениях

Гипогликемия

Внепанкреатическая опухолевая гипогликемия описана при фибросаркомах, мезотелиомах, гепатомах, карциномах надпочечников, случается на поздних стадиях опухолей. Причина в увеличении утилизации глюкозы из-за роста инсулиноподобных факторов. Гипогликемию вызывают ретроперитонеальные опухоли, реже интра-торакальные опухоли (бронхогенная карцинома). Потребление глюкозы опухолевой массой не объясняет гипогликемию. Механизм неизвестен (он не связан с низким уровнем инсулина, антителами к инсулину, появлением инсулиноподобных факторов).

Гипергликемия

Гиперосмолярное гипергликемическое некетоическое состояние и диабетический кетоацидоз составляют наиболее частые клинические ситуации.

Гиперосмолярное гипергликемическое некетоическое состояние возникает у пожилых пациентов с ранее существующим диабетом (2 типа), хроническими болезнями и почечной недостаточностью. Т.е. ухудшен почечный клиренс глюкозы. Возникает при избытке глюкозы, вводимой в/в, при дегидратации, отравлении с поносом, массивной рвоте, приеме диуретиков и ГКК. Клиника развивается постепенно (3-5 дней).

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – острая диабетическая декомпенсация обмена веществ, проявляющаяся резким повышением уровня глюкозы и концентрации кетоновых тел в крови, появлением их в моче вне зависимости от степени нарушения сознания больного и требующая его экстренной госпитализации.

Гипонатриемия

Слабость на фоне хронической гипонатриемии встречается при синдроме неадекватной секреции антидиуретического гормона в ответ на опухолевые стимулы [гипонатриемия (менее 125 ммоль/л), натрий мочи более 40 ммоль/литр]. Провокаторы синдрома – алкалоиды барвинка, цисплатина, опиаты, антидепрессанты. Встречается при мелкоклеточном раке легких и карциноидном синдроме, раке пищевода, раке поджелудочной железы, раке 12-перстной кишки, раке надпочечников, раке простаты, тимоме, лимфомах.

Гипокальциемия

Редкий синдром при костных метастазах с клиникой тетании.

Гиперкальциемия

Проявляется мышечной слабостью с гиперрефлексией.

Гипофосфатемия

Гипофосфатемическая остеомалация, приобретенная форма взрослого витамин-Д-резистентного рахита, при которой нарушено превращение 25-гидроксивитамина Д в 1,25-дигидроксивитамин Д. Встречается при опухолях легких и простаты. Также описана при рефидинг-синдроме.

Гипофосфатемия при рефидинг-синдроме

Задержка жидкости, дисэлектролитемия и изменение толерантности к глюкозе у плохо питающихся пациентов при начале энтерального, парентерального питания сопровождается гипофосфатемией. Умеренной гипофосфатемией считается 1-2 мг/л, тяжелой – 1,0-1,5 мг/дл. Гипофосфатемия обычно случается на 2-3 день активной нутриционной поддержки.

Риск факторы и этиология гипофосфатемии:

- Длительное голодание
- Анорексия нервная
- Длительная рвота и диарея
- Назогастральная потеря через зонд
- Лица без определенного места жительства
- Метастатический рак
- Длительная в/в гидратация
- Неконтролируемый диабет
- Абдоминальная операция
- Алкоголизм
- Депрессия у пожилых.

Проявляется гипокалемией, гипомагниемией, гипофосфатемией и иногда может быть бессимптомной. Обычно клинически выражена мышечная слабость, желудочковая аритмия, синкопе, одышка, спутанность, судороги, парестезии (при уровне менее 1 мг/л).

D-лактат ацидоз при синдроме короткой кишки

D-молочная кислота – естественный для человека продукт бактериальной флоры кишечника. Как болезнь лактатацидоз был описан в 1979 году после резекции тонкой кишки с обходным анастомозом при лечении ожирения и при нарушении экзокринной функции поджелудочной железы.

После резекции тонкой кишки большие количества углеводов достигают толстого кишечника в нерасщепленном виде, где затем перерабатываются кислотоустойчивой флорой *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermenti*, *streptococcus*. Это главные бактерии, которые продуцируют D-лактат. Ухудшение подвижности кишки после операции, укорочение времени транзита до толстой кишки углеводов и ухудшение метаболизма лактата в печени при тяжелом состоянии пациента ответственны за развитие ацидоза.

В отличие от других типов ацидоза, D-лактатацидоз вызывает

выраженную неврологическую симптоматику. Предполагается, что в мозге нет D-2-hydroxyacid dehydrogenase, поэтому лактат, накапливаясь, снижает нейрональный рН, вмешивается в пируватдегидрогеназный механизм и снижает в итоге синтез АТФ. Клетки мозжечка содержат минимальное количество пируват-ДГ, поэтому эффект лактата на мозжечок более выраженный.

Перемежающиеся приступы (до 10-11 и более) слабости, атаксии, спутанной речи, тошноты, иногда тяжелой летаргии и комы.

Гипомагниемия

Дефицит магния определен у 20-65 % тяжело больных. Смертность при дефиците магния вырастает в 2-3 раза, растет продолжительность госпитализации. Нормальное содержание в сыворотке 0,7-1,0 мм/л (1,7-2,4 мг/л), абсорбция происходит в тонкой кишке. Дефицит магния коррелирует с ростом интерлейкина-1, ФНО, интерферона-гамма, субстанции Р. Кроме голодания потери магния происходят после применения цисплатины, циклоспорина.

Клинико-лабораторными проявлениями гипомагниемии являются гипокалиемия, калий-теряющая почка, гипокальциемия, ухудшение выделения ПТГ, резистентность почек и скелетных мышц к ПТГ, резистентность к витамину Д, тетания, спонтанный карпально-педальный спазм, судороги, головокружение, атаксия, нистагм, хорееформные движения, атетонид, мышечная слабость, тремор, фасцикуляции, депрессия, психоз (табл. 6, см. выше).

Распознавание периферической слабости

Существуют 55 популярных опросников. Например, ORTC-QLQ-C30, Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue (FACT-F), Fatigue Questionnaire (FQ), но популярным остается Оценка общего состояния онкологического больного по индексу Карновского (0-100%) или Шкале ECOG-ВОЗ (0-4 балла) (табл. 7-9).

Таблица 7

Индекс Карновского и оценка ECOG-ВОЗ

Индекс Карновского	Активность, %	Шкала ECOG-ВОЗ	Балл
Состояние нормальное жалоб нет	100	Нормальная активность	
Способен к нормальной	90	Есть симптомы	1

деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания		заболевания, но ближе к нормальному состоянию	
Нормальная активность с усилением	80		
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе	2
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60		
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т. ч. медицинской	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть не предстоит	30	Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4
Тяжелый больной. Необходимы активное лечение и госпитализация	20		
Умиравший			

Таблица 8

Распознавание периферической раковой мышечной слабости

Метод	Пояснение
Снижение оценки SF-36, но Мини-ментал тест > 28 баллов Шкала глобального ухудшения менее 1 балла	Сохранение ролевого и психического здоровья, но снижение физического и ролевого функционирования, нормальные показатели Мини-ментал теста.
Снижение показателей кистевой динамометрии (всегда)	Может совпадать со сниженными антропометрическими показателями
Снижение окружности и площади мышц плеча	Может совпадать со сниженными показателями кистевой динамометрии

Выявление характерных клинических синдромов	Анемии, кахексии, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, ХСН, ХОБЛ, ПН
---	--

Таблица 9

Шкала периферической слабости

0 балл	1 балл	2 балл	3 балл	4 балл
Индекс Карновского				
80-100		60-70	40-50	< 30
ECOG-1		ECOG-2	ECOG-3	ECOG-4

В терапии периферической раковой слабости применяются кленбутерол (по 10 мкг 2-3 раза в день), который увеличивает содержание в мышцах инсулиноподобного ростового фактора, ускоряющего мышечное восстановление.

Урсоловая кислота, пентациклический тритерпен, применяется по 250 мг 2 раза в день. Является активатором инсулиновых рецепторов, активатором липопротеидлипазы в мышцах (что важно для увеличения веса), агонистом оксида азота, чем противодействует мышечной атрофии, ингибитором миостатина, ингибитор генной экспрессии молекул атрофинов, увеличивает массу мышц и бурый жир. Урсоловая кислота в дозе 250 мг 2 раза в день, снижает синтез белка миостатина, предупреждая вместе с кленбутеролом потерю мышечной массы.

Стимол (цитруллин малат) 10 % снижает накопление молочной кислоты в мышцах, применяется по 3 грамма в сутки. Кроме того, сам цитруллин (Citrulline) – маркер эпителиальных клеточных масс. Это аминокислота, образующаяся при деградации глутамина в тонкой кишке. Энтероциты не способны метаболизировать цитруллин, и он поступает в кровоток, косвенно отражая уровень функционирующих энтероцитов. Цитруллин снижается после облучения малого таза, при болезни Крона, целиакии, отражая тяжесть болезни. Максимальный уровень слабости отмечен при цитруллине менее 20 мкм/литр (нормальная концентрация 40-50 мкм/л). Поэтому в паллиативной онкологии стимул предпочтителен у пациентов с мышечной слабостью после облучения ЖКТ и резекций тонкого и толстого кишечника.

Корневища радиолы розовой (по 10-20 г на сутки) применяются в качестве стимулятора синтеза АТФ при синдроме слабости и сни-

жают распад мышечных волокон при физических нагрузках.

Кроме того, используется нейротрофик и нейропротектор «Кортексин», внутримышечно по 10 мг, курс терапии 10 дней. Особенно он рекомендован при астении и сонливости, сопровождающих синдром слабости.

Мексидол (мексикор, мексиприм) также применяется при астении и при когнитивных нарушениях по 100 мг 2-3 раза в день в/в, в/м (табл. 10-11).

Таблица 10

Терапия периферической мышечной слабости

Препарат	Показания
НПВС (индометацин, ибупрофен), антилейкотриеновые (панлукаст), ингибиторы фосфодиэстеразы (пентоксифиллин)	Снижение CRP, ИЛ-6
Кленбутерол	Снижение распада белка в убиквитиновом пути
Урсоловая кислота	Ингибитор миостатина
Креатин	Эргогенная пищевая добавка
Мегейс	Увеличение тощей массы тела

Таблица 11

Общие механизмы раковой слабости

Физическая слабость (периферическая)	Ментальная слабость (центральная)
<p>Активация вагальных афферентных путей периферическими нейромедиаторами (серотонин, цитокины, простагландины), что вызывает рефлекторное снижение мышечной активности.</p> <p>Снижение синтеза АТФ из-за активно-</p>	<p>Центральная слабость определяется как неспособность поддерживать произвольную мышечную активность и внутреннюю мотивацию для решения психических задач. Эта диссоциация между внутренними побуждениями и их реализацией приводит к ощущению слабости.</p> <p>Высокий уровень провоспалительных молекул растет с массой опухоли, острый подъем воспалительных цитокинов связан с проведением химиотерапии и облучения. Провоспалительные цитокины вызывают</p>

<p>сти белков несцепленного фосфорилирования.</p> <p>Нарушения в мышечной ткани, из-за потеря проведения от мышечной мембраны к системе канальцев, ухудшение высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума, взаимодействия между актином и миозином, обратного поглощения кальция, нарушения окислительного фосфорилирования и гликолиза.</p>	<p>сомнолентность, нарушают мотивацию, гибкость мышления, арифметические способности.</p> <p>Повышение уровня синтеза ФНО в ткани мозга отмечено после падения уровня цитокинов в системной циркуляции. Показано в исследовании тканевого уровня цитокинов после тотального облучения всего тела.</p> <p>Уменьшение объема серого вещества в префронтальной коре головного мозга, где находятся центры парасимпатической регуляции. Как итог преобладание симпатической активности.</p> <p>Изменения соотношения мозговых медиаторов из-за роста серотонина в гипоталамусе (увеличен обратный захват серотонина и норадреналина под влиянием ФНО и ИЛ-1), снижения синтеза допамина в таламусе и гиппокампе.</p> <p>Притупление суточных колебаний кортизола в крови (эффект избытка АКТГ).</p>
---	---

3. Синдром раковой кахексии

Проблема постоянного роста хронической патологии в мире (в том числе онкологических заболеваний) заключается не только в растущей потребности в специфическом лечении (заместительной терапии, хирургических вмешательствах и т.п.), она наталкивается на сопровождающие хроническую патологию неспецифические проявления хронических болезней – изменения психического функционирования, изменения состояния питания. Влияние нарушения питания на течение заболеваний распознано врачами очень давно, методы восстановления питательного статуса разрабатывались более 200 лет назад (в 18 веке применялось желудочное зондовое питание у истощенных пациентов, с 1843 года началось изучение парентерального питания у тяжело больных).

Всплеск интереса к проблеме нарушенного питания и его влияния на течение заболеваний произошел в мире в 1930-х и в 1960-

1970-х годах, и был связан с изучением разных форм голодания в слабо развитых странах. В это же время оценка состояния питания больных была формально включена в больничные терапевтические режимы. Тогда выяснилось, что до 40 % пациентов имеют нарушение питания при поступлении в клиники, и почти у 75 % из них нарушение питания сохраняется на протяжении лечения. Принимая во внимание большую распространенность нарушений питания на госпитальном этапе, важное значение имеет настороженность и выполнение стандартного объема исследований.

В настоящее время не оспаривается, что **нарушение питания** (malnutrition) сопровождает острые и хронические болезни человека и выражается в нарушении его трофологического (питательного) статуса. «**Трофологический (питательный)** статус – это обусловленная конституцией, полом и возрастом человека совокупность метаболических процессов организма, обеспечивающих адекватное функционирование его структуры с целью поддержания устойчивого гомеостаза и широких адаптационных резервов, которые зависят от предшествующего фактического питания, условий жизни, а для больного человека и от болезни» (Луфт В. М., Хорошилов И. Е., 1997).

Исходя из вышесказанного, **нарушение питания** (malnutrition) определяется как «комбинация различных степеней избыточного и недостаточного питания и воспалительной активности, которые приводят к изменению состава организма и ограничению функции».

Последнее определение приводит к 4-м элементам оценки питательного статуса (Peter B. et al., 2008):

- 1) измерение баланса нутриентов;
- 2) измерение состава организма;
- 3) измерение воспалительной активности;
- 4) измерение мышечной, иммунной, когнитивной и прочих функций организма.

Определение раковой кахексии и голодания

Раковая кахексия – крайняя степень недостаточности питания и одновременно специфический параонкологический синдром со множеством механизмов.

Определения кахексии различны – «крайняя степень истощения, с потерей более чем 50 % от нормальной массы тела», «весовая потеря по меньшей мере 5 % за 12 и менее месяцев в присутствии основ-

ного заболевания» (выделены три степени тяжести – > 5 %, > 10 %, > 15 %) или индекс массы тела (ИМТ) менее 20 (некоторые авторы указывают 18,5-22,0 кг/м²). Выражается в потере тощей массы тела (опорной массы тела, безжировой массы тела), снижении альбумина при усилении протеолиза и высоком уровне ЦРБ (Ц-реактивный белок).

Голодание (субстратно-энергетическая недостаточность) – патологический процесс, обусловленный адаптацией к дефициту калорий, пищевых субстратов и незаменимых компонентов пищи. Разделяется на полное голодание (полное прекращение поступления в организм пищевых веществ) и неполное голодание (недоедание). Существует также подразделение *белково-калорической* недостаточности питания на две формы – квашиоркор (белковый дефицит) и алиментарный маразм (белковый и калорический дефицит одновременно).

В онкологии *голодание* является характеристикой *раковой анорексии* и осложнений лечения.

Патофизиология раковой кахексии

Опухоли обычно сочетаются с недостаточностью питания, особенно на этапе прогрессирования заболевания. Прогрессирование болезни вызывает тканевое ремоделирование, которое включает изменение клеточной активности и тканевой функции). При этом следует отметить, что опухоли у человека редко превышают 5 % массы тела и темпы раковой кахексии не связаны с размером опухоли.

Кахексия определяет толерантность к антинеопластической терапии), снижение иммунного ответа, увеличение риска послеоперационных осложнений), увеличивает стоимость лечения. Тяжелая степень кахексии свойственна раку легких, желудка, поджелудочной железы, толстой кишки.

Почти у 50-80 % пациентов потеря веса отмечается за несколько месяцев до постановки диагноза, у 70 % пациентов отмечается в терминальной стадии заболевания и является непосредственной причиной смерти у 5-23 % в терминальной стадии заболевания.

Многие феномены связаны с возникновением раковой кахексии: анорексия, изменение обмена липидов, протеинов, углеводов, увеличение энерготрат в покое. Выявлена также очевидная связь степени весовых потерь раковых пациентов с уровнем циркулирующих им-

мунных медиаторов, например, ФНО-альфа и ИЛ-6.

Анорексия – независимый фактор предсказания смерти. Изолированная анорексия приводит к **голоданию**, которое выражается в потере тощей массы тела, жирового запаса при незначительном снижении альбумина, гемоглобина и нормальном уровне ЦРБ. В основе анорексии лежит дисбаланс между эффектами орексигенных (аппетитстимулирующих) и анорексигенных стимулов.

Например, у пациентов с прогрессирующим раком снижено содержание нейропептида Y (вызывает чувство голода). Триптофан, предшественник серотонина, увеличен в плазме у раковых пациентов, страдающих анорексией, и при этом условии скорее наступает чувство насыщения и снижается потребление пищи. При опухолях подтвержден увеличенный синтез анорексигенных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6, ИНФ-альфа, ФНО-альфа) в коре головного мозга и гипоталамусе). Прямое влияние цитокинов на вентромедиальное ядро гипоталамуса вызывает тяжелую анорексию. Анорексигенный эффект усиливается высокой экспрессией, индуцированной нитритоксидсинтетазой (iNOS) (провоспалительный медиатор) при раке.

Голоданию, кроме раковой анорексии, способствует боль, депрессия, нарушение глотания, мукозит и гипосаливация после облучения и химиотерапии, тошнота и рвота, запор, диарея.

Изменение метаболизма глюкозы

С потерей веса коррелирует ускоренное превращение лактата в глюкозу в цикле Кори (до 50 % у раковых пациентов по сравнению с 20 % в норме). Большая скорость периферического гликолиза и висцерального глюконеогенеза при раке рассматривается также как истощающий процесс. Опухолевые клетки способны к выработке гипоксией стимулированного фактора (HIF-1 альфа), который увеличивает формирование лактата, а также коррелирует с глубиной инвазии опухоли.

Изменение метаболизма липидов

Высокий уровень плазменного глицерола у вес-теряющих раковых пациентов отражает увеличенный липолиз. Липидмобилизующий фактор (LMF), образующийся в опухолях, прямо стимулирует липолиз. Фактор некроза опухоли является промотором липолиза в

жировых клетках путем снижения активности антилипидного протеина.

Изменения белкового, мышечного метаболизма

Общая скелетная мышечная масса быстро снижается при раке, что вызвано появлением в крови протеолизиндуцирующего фактора. ФНО (фактор некроза опухоли) вызывает истощение мышечной массы путем увеличения оксидативного повреждения). ФНО усиливает термогенез путем увеличения экспрессии протеина несцепленного окислительного фосфорилирования.

В мышцах раковых пациентов увеличена также активность кальций-зависимых протеаз кальпаинов (calpains), убиквитинпротеасомного пути распада белка и лизосомальная протеазная активность). В мышцах раковых пациентов также снижена экспрессия положительных регуляторов мышечного анаболизма (MyoD) и увеличена экспрессия отрицательных регуляторов мышечного роста (Myostatin). Снижена также концентрация инсулиноподобного ростового фактора (Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), вовлеченного в мышечную гипертрофию.

Высокий уровень провоспалительных цитокинов вызывает энергозатратный синтез острофазных протеинов. Так, на образование 1 г фибриногена расходуется 2,6 г висцеральных и мышечных протеинов. Уровень ЦРБ также повышен и коррелирует с весовыми потерями, гиперметаболизмом и анорексией.

Нейроэндокринные изменения

У вес-теряющих раковых пациентов отмечен гипогонадизм, инсулинорезистентность, высокое отношение кортизол/инсулин. Инсулинорезистентность связана с ИЛ-6 и ФНО.

Дизрегуляция автономной нервной системы также выявлена при раковой кахексии у 80 % пациентов с метастатическим или рецидивирующим раком. Усиление активности симпатической нервной системы является необходимым для выживания опухоли.

Симпатические терминалы прямо контактируют с иммунными органами и даже отдельными клетками, смещая иммунный баланс к выгодному для опухоли преобладанию Th2. Показано, что уменьшение симпатической активности сочетается с усилением апоптоза клеток.

Оценка питательного статуса при раковой кахексии

Состоит из 4-х элементов оценки питательного статуса (Peter V. et al., 2008):

- 1) измерение баланса нутриентов;
- 2) измерение состава организма;
- 3) измерение воспалительной активности;
- 4) измерение мышечной, иммунной, когнитивной и прочих функций организма.

Измерение баланса нутриентов включает в себя:

1. Врачебный опросник (применяется хосписом Адмиралтейского района).

Условия жизни до заболевания

- *одинокий с* _____
- *проживает с родными с* _____
- *получает помощь от проходящих с* _____

Социальный статус

Заболевания (терапевтический/хирургический статус)

- *Соматические заболевания*
- **Название и даты операций**

Изменения веса за последние 3 месяца _____ кг

Изменения питания (со слов):

Пищевой анамнез:

- *(не) готовит сам с* _____
- *Ест* _____ *раз в день*

Оценка аппетита

- *отказ от еды* _____ *дня*
- *отказ от воды* _____ *дня*
- *не переносит запахи* _____ *с* _____
- *ощущение быстрого наполнения при еде с* _____
- *рвота* _____ *раз в день, в связи с* _____
- *последняя рвота* _____
- *тошнота* _____ *раз в день, в связи с* _____
- *последняя тошнота* _____
- *изменение вкуса с* _____

Качественное потребление пищи:

- *полуфабрикаты* _____
- *замороженные готовые продукты* _____

➤ *свежие продукты* _____

Пищевые привычки

Потребление и баланс жидкости в сутки _____ (табл. 12).

Таблица 12

Потребности в жидкости и энергии

Пол	Возраст	Ккал/день	Объем жидкости в день мл	Соотношение объем/калораж
Ж	4-8	1400-1600	1700	1,06
	9-13	1600-2000	2100	1,05
	14-18	2000	2300	1,15
	19-30	2000-2200	2700	1,23
	31-50	2000	2700	1,35
	50+	1800-	2700	1,50
М	4-8	1400-1600	1700	1,06
	9-13	1800-2000	2400	1,20
	14-18	2400-2800	3300	1,18
	19-30	2600-2800	3700	1,32
	31-50	2400-2600	3700	1,42

Дополнительные (нерутинные) методы при измерении баланса нутриентов: оценка азотного баланса и калориметрические методы оценки.

Измерение состава организма

Недостаточное питание у онкологических пациентов приводит к потере жировой массы, но, что важнее, к потере клеточной массы организма (безжировой массы). На практике измерение клеточной массы тела заменяют косвенными методами оценки опорной (тощей) массы тела (lean tissue) – суммы висцеральных и соматических белков.

Традиционно в практике применяемая оценка недостаточности питания по **индексу массы тела (ИМТ)** не позволяет по отдельности определить сохранность жировых запасов и безжировой массы тела.

Устойчивое увеличение массы тела минимум на 1 кг коррелирует с увеличением скелетной мышечной массы. Скелетная мышечная масса, один из компонентов клеточной массы тела, отражает запасы соматического белка. У кахексичного пациента для динамической

оценки запасов соматического белка рекомендуется измерение **площади мышц плеча** (ПМП, в мм²), поскольку выяснено, что площадь мышц плеча хорошо коррелирует с показателями ежедневной активности пациентов.

Кроме ПМП, в формулах, применяемых для оценки **соматического запаса белка**, применяют показатели окружности плеча (ОП), кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ), окружности мышц плеча (ОМП) (табл. 13).

Таблица 13

Соматометрические показатели
степени недостаточности питания

Соматометрические показатели	Пол	Стандарт	Степень недостаточности питания		
			легкая	средняя	тяжелая
ОП, см	Муж	29-26	26-23	23-20	< 20
	жен	28-25	25-22,5	22,5-19,5	< 19,5
КЖСТ, мм	муж	10,5-9,5	9,5-8,4	8,4-7,4	< 7,4
	жен	14,5-13	13-11,6	11,6-10,1	< 10,1
ОМП, см	муж	25,7-23	23-20,4	20,4-18	< 18
	жен	23,4-21	21-18,8	18,8-16,4	< 16,4

ОМП (окружность мышц плеча, см) = ОП (окружность плеча) – (0,0314 × КЖСТ (кожно-жировая складка над трицепсом, мм)).

О содержании **висцерального белка** в организме косвенно можно судить по измерению трансферрина и альбумина. Полураспад трансферрина составляет 8-10 суток, альбумина 20 суток. Измерение белков с более коротким периодом полураспада – преальбумин (2-3 дня), ретинол-связывающий белок (12 часов) – не является рутинным.

Для оценки динамики тощей массы тела применяется **креатинин ростовой индекс** (КРИ). Легкой степени нарушений соответствует показатель КРИ 90-80 %, средней 80-70 % и тяжелой менее 70 %.

Креатининово-ростовой индекс (КРИ)

$$\text{КРИ (\%)} = \frac{\text{ФЭК (мг/сут.)}}{\text{ИЭК (мг/сут.)}} \times 100 (\%)$$

ФЭК – фактическая экскреция креатинина;

ИЭК – идеальная экскреция креатинина;

ИЭК для мужчин – 23 мг/кг;
ИЭК для женщин – 18 мг/кг (табл. 14).

Таблица 14

Соответствие идеального веса для роста,
для расчета идеальной экскреции креатинина (ИЭК)
при расчете креатинин-ростового индекса КРИ

Мужчины				Женщины			
Рост	Вес	Рост	Вес	Рост	Вес	Рост	Вес
145	51,9	166	64,0	140	44,9	161	56,9
146	52,4	167	64,6	141	45,4	162	57,6
147	52,9	168	65,2	142	45,9	163	58,3
148	53,5	169	65,9	143	46,4	164	58,9
149	54,0	170	66,6	144	47,0	165	59,5
150	54,5	171	67,3	145	47,5	166	60,1
151	55,0	172	68,0	146	48,0	167	60,7
152	55,6	173	68,7	147	48,6	168	61,4
153	56,1	174	69,4	148	49,2	169	62,1
154	56,6	175	70,1	149	49,8		
155	57,2	176	70,8	150	50,4		
156	57,9	177	71,6	151	51,0		
157	58,6	178	72,4	152	51,5		
158	59,3	179	73,3	153	52,0		
159	59,9	180	74,2	154	52,5		
160	60,5	181	75,0	155	53,1		
161	61,1	182	75,8	156	53,7		
162	61,7	183	76,5	157	54,3		
163	62,3	184	77,3	158	54,9		
164	62,9	185	78,1	159	55,5		
165	63,5	186	78,9	160	56,2		

О содержании жира в организме можно судить, рассчитав **процент содержания жира в организме (ПСЖО)**. Обычным содержанием жира в организме взрослого человека является от 9 до 24 % (17 % в среднем). При падении содержания жира в организме снижается физическая работоспособность. Содержанию жира менее 7,5 % коррелирует с дистрофическими изменениями внутренних органов, при 3 % могут произойти необратимые изменения.

Применяется так же расчет **содержание жира (в %) в организме в зависимости от суммарной толщины кожно-жировых складок (КЖС)**. Измерения проводят на уровне средней трети плеча над бицепсом и трицепсом, на уровне нижнего угла правой лопатки и правой паховой области на 2 см выше середины пупартовой связки.

По сумме измерений толщины КЖС в 4-х точках с помощью таблицы J. V. Durnin, J. Womersley (1974) вычисляется показатель ПСЖО (табл. 15).

Таблица 15

Суммарная толщина КЖС (мм)

Суммарная толщина КЖС (мм)	Возраст (лет)			
	17-39	30-39	40-49	свыше 50
12	2,7	9,0	8,1	7,8
14	4,1	9,8	9,1	9,0
15	4,8	10,2	9,6	9,6
16	5,5	10,6	10,1	10,2
18	6,9	11,4	11,2	11,4
20	8,1	12,2	12,3	12,6
22	9,1	13,0	13,3	13,8
25	10,5	14,2	15,0	15,6
27	11,5	15,0	16,0	16,8
30	12,9	16,2	17,7	18,6
35	14,7	17,7	19,8	20,8
40	16,4	19,2	21,4	22,9
45	17,7	20,4	23,0	24,7
50	19,0	21,5	24,6	26,6
55	20,1	22,5	25,9	27,9
60	21,2	23,5	27,1	29,2
65	22,2	24,3	28,2	30,4
70	23,1	25,1	29,2	31,6
75	24,0	25,9	30,3	32,7
80	24,8	26,7	31,2	33,8
85	25,5	27,2	32,1	34,8
90	26,2	27,8	33,0	35,8
95	26,9	28,4	33,7	36,6
100	27,6	29,0	34,4	37,4
105	28,2	29,6	35,1	38,2
110	28,8	30,1	35,8	39,0
115	29,4	30,6	36,4	39,7
120	30,0	31,1	37,0	40,4
125	30,5	31,5	37,6	41,1
130	31,1	31,9	38,2	41,8
135	31,5	32,2	38,7	42,4
140	32,0	32,7	39,2	43,0
145	32,5	33,1	39,7	43,6
150	32,9	33,5	40,2	44,1
155	33,3	33,9	40,7	44,6
160	33,7	34,3	41,2	45,1
165	34,5	34,6	41,6	45,6
170	34,5	34,8	42	46,1

Измерение воспалительной активности

Многими исследованиями подтверждена способность провоспалительных цитокинов стимулировать синтез острофазных протеинов (ОП). В основном синтез ОП происходит через ИЛ-6-опосредованный механизм, но доказано участие ФНО, ИЛ-2, ИЛ-8. На практике чаще применяют измерение двух острофазных белков: ЦРБ (Ц-реактивный белок, CRP) и фибриногена. Высокий уровень ЦРБ коррелирует с высоким ангиогенным и метастатическим потенциалом опухолей, также повышение ЦРБ и фибриногена отражает преобладание синтеза острофазных протеинов над синтезом висцеральных протеинов. Для оценки воспалительной активности применяется **прогностический воспалительный и нутриционный индекс (ПВНИ)**.

Измерение функций организма

Мышечная функция (динамометрия, пикфлоуметрия)

Изменению нутритивного статуса затрагивает мышечные клетки и их функцию, поэтому измерение мышечного напряжения используется при оценке нутритивного статуса. Даже несмотря на снижение показателей динамометрии после 60 лет они строго коррелируют с толщиной м. adductor pollicis. Некоторые исследования демонстрируют превосходство динамометрии перед измерением ИМТ и методами субъективной глобальной оценки питательного статуса. Gottschal et al. (2004) сравнили последние три метода у пациентов с циррозом печени, без клинических признаков кахексии, с нормальным уровнем ежедневной активности. При этом оказалось, что ИМТ не выявил нарушений питания; применение субъективной глобальной оценки выявило 38 % пациентов с нарушением питательного статуса; динамометрия довела этот показатель до 85,7 %.

Низкие показатели динамометрии коррелируют с низким уровнем инсулиноподобного ростового фактора (Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) – анаболика, медирующего многие эффекты ростового гормона, снижение его происходит раньше и в большей степени, чем альбумина.

Пикфлоуметрия (ПФМ) косвенно оценивает вентиляционные нарушения и сократительную силу респираторных мышц в отсутствии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Снижение

показателей строго коррелирует со снижением белковых запасов организма. Показано, что минимальные показатели ПФМ 140-160 л/мин достаточны для поддержания клиренса секрета дыхательных путей (табл. 16)

Таблица 16

Показатели пикфлоуметрии (ПФМ) у взрослых

Возраст, годы	Мужчины		Женщины	
	Рост, см	ПФМ литр /минуту	Рост, см	ПФМ литр /минуту
25	165	520	152	365
	178	592	165	401
	190	664	178	439
30	165	510	152	357
	178	581	165	394
	190	653	178	431
40	165	489	152	342
	178	561	165	379
	190	632	178	416
50	165	468	152	327
	178	543	165	364
	190	611	178	401
60	165	447	152	312
	178	519	165	349
	190	590	178	386

Оценка активности симпатической нервной системы

Увеличение энерготрат в покое обнаружено у вес-теряющих раковых пациентов. Это объясняется увеличением адренергической активности и адренергической чувствительности, которое отражает адаптацию к голоданию и воспалительному стрессу с одной стороны и служит задачей выживания опухоли с другой.

Потеря симпатической активности по мере прогрессирования истощения ведет к снижению эффективности адренергических рефлексов и находит свое отражение в появлении ортостатической гипотензии.

тензии и ортостатических симптомов. Для их оценки применяется измерение ЧСС и АД после вставания на 3-ей минуте. Ортостатическая гипотензия – падение САД на 20 мм и более или ДАД на 10 мм и более после вставания на 3-ей минуте.

Обнаружение ортостатической гипотензии без сопутствующей рефлекторной тахикардии свидетельствует о генерализованном рефлекторном расстройстве. Также применяется субъективная оценка ортостатических симптомов у пациентов, устойчивых к артериальной гипотонии (табл. 17).

Таблица 17

Оценка ортостатических симптомов

Степень 0	Нормальная ортостатическая толерантность
Степень 1	Способен стоять более 15 минут, Нет ограничений в ежедневной активности
Степень 2	Способен стоять более 5 минут, но менее 15 минут Некоторое ограничение в повседневной активности
Степень 3	Способен стоять более 1 минуты, но менее 5 минут Заметное ограничение в повседневной активности
Степень 4	Способен стоять менее 1 минуты Синкопе или пре-синкопе при попытке встать

Иммунная функция

Оценка иммунной функции входит в известный **прогностический нутритивный индекс Vuzby (1980)** и **прогностический индекс гипотрофии (ПИГ)**, разработанный И. Е. Хорошиловым (1998):

$$\text{ПИГ (\%)} = 140 - 1,5 (A) - 1(\text{ОП}) - 0,5 (\text{КЖСТ}) - 20 (L),$$

где

A – содержание альбумина в сыворотке крови (г/л);

ОП – окружность средней трети плеча (см);

КЖСТ – толщина кожно-жировой складки над трицепсом (мм);

L – абсолютное число лимфоцитов в крови ($10^9/\text{л}$).

Значения ПИГ от 0 до 20 % соответствуют нормальному статусу питания (эйтрофии), от 20 до 30 % – легкой степени недостаточности питания, от 30 до 50 % – среднетяжелой недостаточности питания и

выше 50 % – тяжелой недостаточности питания (табл. 17).

Таблица 17

Лабораторные показатели степени недостаточности питания

Показатели	Стандарты	Степень недостаточности питания		
		Легкая	средняя	тяжелая
Альбумин, г/л	>35	35-30	30-25	<25
Трансферрин, г/л	>2,0	2,0-1,8	1,8-1,6	<1,6
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	>1800	1800-1500	1500-900	<900
ПИГ %	0-20 %	20-30 %	30-50 %	> 50%

Оценка психической функции

Высокий уровень провоспалительных цитокинов вызывает когнитивный дефицит, выражающийся в нарушении скорости обработки информации, речевой памяти, нарушении мотивации и гибкости мышления. Большие депрессии, свойственные онкологическим пациентам, сочетаются с высоким содержанием IL-1, IL-6, IL-2, ФНО и проявляются психомоторной задержкой, вялостью, тревогой, нарушением сна.

Для оценки применяется госпитальная шкала тревоги и депрессии. Дополнительно применяется оценка суицидального поведения. Термин «суицидальное поведение» включает все проявления суицидальной активности (депрессивный фон настроения, подавленность, ранние утренние пробуждения, чувство вины, печали, безнадежности, малоценности, отчаяния, потеря интереса к повседневной деятельности, мысли о смерти и самоубийстве, попытки покушения) (табл. 18).

Таблица 18

Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Подшкала А – тревога – 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13.

Подшкала D – депрессия – 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14.

	А		Я испытываю напряженность, мне не по себе
	3		Все время
	2		Часто
	1		Время от времени, иногда
	0		Совсем не испытываю

D			То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство
0			Определенно, это так
1			Наверное, это так
2			Лишь в очень малой степени это так
3			Это совсем не так
	A		Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться
	3		Определенно, это так, и страх очень сильный
	2		Да, это так, но страх не очень сильный
	1		Иногда, но это меня не беспокоит
	0		Совсем не испытываю
D			Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное
0			Определенно, это так
1			Наверное, это так
2			Лишь в очень малой степени это так
3			Совсем не способен
	A		Беспокойные мысли крутятся у меня в голове
	3		Постоянно
	2		Большую часть времени
	1		Время от времени, и не так часто
	0		Только иногда
D			Я испытываю бодрость
3			Совсем не испытываю
2			Очень редко
1			Иногда
0			Практически все время
	A		Я легко могу сесть и расслабиться
	0		Определенно, это так
	1		Наверное, это так
	2		Лишь изредка это так
	3		Совсем не могу
D			Мне кажется, что я стал все делать очень медленно
	3		Практически все время
	2		Часто
	1		Иногда
	0		Совсем нет

	A		Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь
	0		Совсем не испытываю
	1		Иногда
	2		Часто
	3		Очень часто
D			Я не слежу за своей внешностью
3			Определенно, это так
2			Я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
1			Может быть, я стал меньше уделять этому внимания
0			Я слежу за собой так же, как и раньше
	A		Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться
	3		Определенно, это так
	2		Наверное, это так
	1		Лишь в некоторой степени это так
	0		Совсем не испытываю
D			Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения
0			Точно так же, как и обычно
1			Да, но не в той степени, как раньше
2			Значительно меньше, чем обычно
3			Совсем не считаю
	A		У меня бывает внезапное чувство паники
	3		Действительно, очень часто
	2		Довольно часто
	1		Не так уж часто
	0		Совсем не бывает
D			Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы
0			Часто
1			Иногда
2			Редко
3			Очень редко

0-7 – норма;

8-10 – субклиническая тревога/депрессия;

11 и более – клинически выраженная тревога и депрессия.

Комплексная оценка пациента

Учитывая высокую нагрузку онкологических подразделений и принимая во внимание иногда ограниченные возможности диагностики, рекомендуем применять простую комплексную оценку питательного статуса в динамике. Элементы этой оценки доступны не только для врача, но и могут применяться пациентом для самооценки (табл. 19).

Таблица 19

Комплексная оценка пациента с раковой кахексией

Диагностика нарушений питания				
<i>Кахексия</i>	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Потеря веса за последние 12 месяцев	5 %	10 %	15 %	
Голодание	Полное		Неполное	
ИМТ Масса тела (кг) / Рост (м ²)	Пониженное питание	Гипотрофия 1	Гипотрофия 2	Гипотрофия 3
<i>Оценка питательного статуса</i>				
<i>Измерение баланса нутриентов</i>				
Анорексия	Да		Нет	
Мукозит полости рта	Да		Нет	
Боль во время приема пищи	Да		Нет	
Дисфагия	1	2	3	4
Тошнота	Да		Нет	
Рвота	Да		Нет	
Изменение вкуса	Да		Нет	
Потребление пищи в % от нормы	50-75 %		25-50 %	Менее 25 %
Измерение состава организма				
Соматический пул белка	Стандарт	Недостаточность питания		
		Легкая	Средняя	Тяжелая
Окружность плеча, см	М 29-26 Ж 28-25	26-23 25-22,5	23-20 22,5-19,5	< 20 < 19,5
Висцеральный пул белка	Стандарт	Легкая	Средняя	Тяжелая
Альбумин г/л	Более 35	35-30	30-25	<25
Креатинин-ростовой индекс, %		80-90	70-80	< 70
<i>Измерение воспалительной активности</i>				

Прогностический воспалительный индекс (в динамике)					
CRP (Ц-реактивный белок)					
Фибриноген					
Альбумин					
Преальбумин					
Измерение функций организма					
<i>Мышечная функция (динамометрия, пикфлоуметрия)</i>					
<i>Динамометрия (оценка в динамике)</i>					
Доминирующая рука					
Не доминирующая рука					
<i>Пикфлоуметрия (оценка в динамике)</i>					
	Рост × пол		Показатель		
<i>Оценка активности симпатической нервной системы (оценка ортостатической гипотензии и ортостатических симптомов)</i>					
Измерение ЧСС и АД (оценка в динамике)	ЧСС		АД		Стоя на 2-3 минуте
	Лежа	Стоя на 2-3 минуте	Лежа		
Оценка ортостатических симптомов (см приложение 11)	Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
<i>Иммунная функция</i>					
	Стандарт	Недостаточность питания			Тяжелая
		Легкая	Средняя		
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	>1800	1800-1500	1500-900		<900
ПИГ %	0-20 %	20-30 %	30-50 %		> 50 %
<i>Оценка психической функции</i>					
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (см приложение 9).	Норма	Субклиническая тревога/депрессия	Клинически выраженная тревога и депрессия		
	0-7	8-10	11 и более		

Симптоматическое лечение кахексии комплексное и включает применение следующих средств. Дексаметазон (4 мг в/мыш., через

день) увеличивает содержание нейропептида Y, который стимулирует синтез меланин-концентрирующего гормона (орексигенный (аппетит-стимулирующий) пептид). Кроме того, являясь ингибитором ЦОГ-2 (один из многих противовоспалительных механизмов гормонотерапии), уменьшает выраженность воспаления. С одной стороны, дексаметазон очень выгоден в гериатрической терапии, поскольку снижает уровень окислительного стресса при системном воспалении, восстанавливает аппетит, но, с другой стороны, увеличивает риск переломов на фоне возрастного остеопороза, рецидива язвенной болезни, вызывает парадоксальную мышечную слабость на фоне возрастной саркопении.

Кроме того, дексаметазон ухудшает контроль гликемии, артериальной гипертензии. Если оказывается, что применение дексаметазона несет больше риска, чем пользы, то рекомендуется вместо дексаметазона применять диклофенак в дозе 25-75 мг в сутки, поскольку фармакологические эффекты дексаметазона и диклофенака похожи, но без выраженных побочных эффектов гормонотерапии.

Омега-3-жирные кислоты (омегавен) приводят к весовым прибавкам в течение нескольких недель, но только если применяются на фоне проводимой комплексной терапии системного воспалительного синдрома.

Глутамин (интестамин, дипептивен) предупреждает атрофию слизистой кишки при проведении антинеопластической терапии и парентеральном питании и замедляет развитие белкового дисбаланса скелета и кишечника при гиперметаболическом или гиперкатаболическом типах обмена веществ, возникающих свойственным многим злокачественным новообразованиям.

Мегестрол ацетат (мегейс) улучшает аппетит, но не замедляет потерю опорной массы тела. Восстановление жирового запаса достигается применением мегестрола ацетата в дозах от 400 до 800 мг в день. Приводит к весовым прибавкам через несколько недель (однако не за счет опорной массы тела). Мегестрол увеличивает риск тромбоэмболии и не должен применяться у пациентов с глубоким венозным тромбозом, легочной эмболией и прогрессирующей ХСН. Мегестрол активно применяется в России, хотя, например, в США в 2012 году внесен в список препаратов, не отвечающих критериям безопасности для пожилых людей.

Ондансетрон в дозе 8 мг 2 раза в день проявляет орексигенный эффект. Причем эффект ондансетрона усиливается при применении метилпреднизолона, но не дексаметазона. По-видимому, ондансетрон снижает некоторые фракции холецистокинина, гормона анорек-

сии. Однако, применение ондансетрона увеличивает риск аритмии у пожилых пациентов, перенесших ОИМ, особенно в сочетании с ранитидином, фамотидином (отмечается увеличения PQ и QT). Поэтому доза ондансетрона должна быть у пациентов с аритмией меньше максимальной суточной (не более 16 мг), и проводиться на фоне антиаритмических препаратов. Дозу ондансетрона ограничивают также при синдромах цитолиза и холестаза.

Кроме того, ондансетрон снижает анальгетический эффект парацетамола, часто применяющегося при болевых синдромах у пожилых пациентов. Парацетамол снижает интенсивность боли за счет серотонинергического эффекта, а ондансетрон – антагонист серотониновых рецепторов. Поэтому комбинация этих медикаментов нежелательна.

Мелатонин в дозе 20 мг в день снижает скорость весовых потерь. Помимо этого, восстанавливает нарушенный цикл сон-бодрствование, в также зрительную и слуховую память, чем способствует снижению риска возникновения делирия у пожилых пациентов. Снижает темпы развития фибротических изменений в печени, что важно для пожилых пациентов – носителей гепатита В и С. С другой стороны, мелатонин увеличивает оксидативный стресс в почечной ткани и поддерживает гиперфильтрацию у пожилых пациентов при диабетической нефропатии, поэтому у больных СД с признаками нефропатии нецелесообразна терапия мелатонином.

Антагонисты H-1-гистаминовых рецепторов увеличивают аппетит и вызывают прибавку веса путем прямого эффекта в ЦНС и опосредованного эффекта, через серотониновые рецепторы. Эти эффекты свойственны кетотифену в дозе 1 мг 2 раза в сутки. Предпочтительно применение кетотифена у пациентов-астеников, склонных к эмоциональному возбуждению, поскольку препарат оказывает седативный эффект. Ограничением к применению являются гастралгия, запоры на фоне применения опиатных анальгетиков, синдром холестаза и цитолиза.

Замедление распада белка в убиквитиновом пути распада белка достигается применением бета-агониста кленбутерола, по 10 мкг 2-3 раза в день. Он способствует нарастанию потерянной мышечной массы, даже у пожилых пациентов с ХСН, однако увеличивает темпы развития остеопороза. Целесообразно комбинировать кленбутерол с малыми дозами антагонистов ангиотензинпревращающего фермента, которые снижают мышечный фиброз и замедляют темпы саркопении у пожилых пациентов. Отрицательные эффект кленбутерола – синусовая тахикардия, центральное тахипноэ и небольшой тремор кистей – не проявляются в рекомендованных дозах, не превышающих 30 мкг в сутки.

Дополняется лечение кахексии применением адаптированных питательных смесей (нутризон, нутридринк, нутрибраун, фрезубин), расчет которых основывается на индексе массы тела (ИМТ) (табл. 20).

Таблица 20

Нутритивный скрининг
(по Kondrup J., Rasmussen H. H., Hamberg O., 2003)

Таблица 1. Начальный скрининг		ДА	НЕТ
1	Индекс массы тела (ИМТ) <20 кг/м кв. роста окружность плеча < 25 см)		
2	Похудел ли пациент за последние 3 месяца		
3	Потребление пищи в течение последней недели было меньшим, чем обычно		
4	Пациент тяжело болен		
Да: Если ответ «Да» на любой из этих вопросов – продолжить оценку по таблице 2. Нет: Если ответ «Нет» на все вопросы, повторная оценка проводится еженедельно			
Таблица 2. Конечный скрининг			
Трофологический статус		Тяжесть заболевания	
0 баллов	Нормальный статус (эйтрофия)	0 баллов	Нормальные потребности
1 балл	Потеря веса >5 % за последние 3 мес. <i>или</i> потребление пищи за последнюю неделю составило 50-75 % от потребности	1 балл	Перелом бедра. Больные с декомпенсацией хронич. заболеваний: цирроз печени, ХОБЛ, сердечная недостаточность, хронический гемодиализ, диабет.
2 балла	Потеря веса > 5 % за 2 мес <i>или</i> ИМТ 18,5-20,5 кг/м кв роста + ослабленное общее состояние <i>или</i> потребление пищи за последнюю неделю 25-50 % от потребности	2 балла	Большие абдоминальные операции, инсульт, тяжелая пневмония, онкология и онкогематология, ожоги (индекс Франка менее 60)
3 балла	Потеря веса > 5 % за 1 мес (> 15 % за 3 мес) <i>или</i> ИМТ < 18,5 кг/м кв. роста + ослабленное общее состояние <i>или</i> потребление пищи за последнюю неделю менее 25 % от потребности	3 балла	ЧМТ, тяжелая сочетанная травма, ожоги (индекс Франка более 60), деструктивный инфицированный панкреатит, трансплантация органов и костного мозга, сепсис
Баллы		+	Баллы = Общий балл
Если возраст ≥70 лет, добавить 1 балл			
≥3 баллов: имеется нутритивный риск. Составляется план нутриционной поддержки.			
≤3 баллов: еженедельная оценка. Если, например, намечено большое оперативное вмешательство, обсуждается превентивный план нутриционной поддержки.			

Категории онкологических больных, которым показано назначение нутритивной поддержки (табл. 21):

1. Потеря массы тела более 2 % за неделю, более 5 % за месяц или более 10 % за квартал.

2. ИМТ < 19 кг/м², гипопроотеинемия < 60 г/л, гипоальбуминемия < 30 г/л, Нв < 100 г/л, лимфопения < 1000 клеток.

3. Риск развития трофологических нарушений: анорексия, тошнота, рвота, мукозиты, энтеральная недостаточность, инфекционные осложнения.

4. Энергетическая ценность потребляемого за сутки обычного рациона ниже величины основного обмена (женщины < 20, мужчины < 25 ккал/кг в сутки).

Таблица № 21

Расчет суточного калоража на основе ИМТ

ИМТ	Ккал/кг/день
Менее 15	35-40
15-19	30-35
20-24	20-25
25-29	15-20
= 30	Менее 15

Для коррекции кахексии, когда сохранена глотательная функция, предпочтительно энтеральное питание – сипинг или введение через зонд питательных смесей. Питательные смеси применяются как дополнительное питание 2-3 р/день или в качестве единственного источника полноценного питания дробно 5-6 р/день (табл. 22).

Таблица 22

Классификация энтеральных питательных смесей

По химическому составу	По физическим свойствам	По содержанию энергии	По содержанию белка
1. Полимерные: – без ПВ – содержащие ПВ 2. Олигомерные (полуэлементные) 3. Метаболически направленные: – при сахарном диабете и стрессорной гипергликемии – при печеночной недоста-	1. Порошкообразные 2. Жидкие, готовые к употреблению	1. Изокалорические 1 мл – 1 ккал 2. Гипокалорические 1 мл < 1 ккал 3. Гиперкалорические 1 мл > 1 ккал	1. Изонитрогенные 35-50 г/л 2. Гипонитрогенные менее 35 г/л 3. Гипернитрогенные более 50 г/л

точности – при почечной недостаточности – при дыхательной недостаточности – при иммунодефицитных состояниях 4. Модульные			
--	--	--	--

Существуют полимерные энтеральные питательные смеси для зондового или перорального питания различных категорий пациентов. При необходимости применения смесей более 7-10 дней предпочтение следует отдавать смесям, содержащим пищевые волокна, которые подразделяются на растворимые (ферментируемые) и нерастворимые (неферментируемые).

Растворимые (ферментируемые) пищевые волокна, являясь основным субстратом для питания облигатной кишечной микрофлоры, способствуют не только ее воспроизводству (бифидо- и лактогенный эффект), но и служат источником образования вследствие микробного гидролиза короткоцепочечных жирных кислот (бутират), оказывающих выраженный местный трофический (регенераторный) и противовоспалительный эффекты, способствуя тем самым поддержанию барьерной функции кишечника. Растворимые пищевые волокна обладают хорошим антидиарейным действием. Нерастворимые (неферментируемые) пищевые волокна увеличивают в кишечнике объем каловых масс и обладают биоэнтеросорбирующим действием. Применение показано при наличии запоров (табл. 23).

Таблица 23

Характеристика питательных смесей

Название	Объем, мл	Белок, г/флакон	Энергетическая ценность, ккал/флакон	Наличие ПВ, г
Нутридринк	200	12	300	–
Нутридринк Компакт Протеин	125	18	300	4,5 (один вид)
Нутрикомп Дринк Плюс	200	12	300	1,3 (один вид)
Суппортан напиток	200	20	300	3
Ресурс 2 + фибер	200	18	400	5
Фортикер	125	11,5	300	2,3
Фрезубин Напиток	200	15	400	–
Фрезубин Напиток с ПВ	200	15	400	2,5
Эншур 2	200	17	400	5

Олигомерные (полуэлементные) сбалансированные ПС (Нутризон эдванст Пептисорб, Нутриэн Элементаль, Нутрикомп Пептид Ликвид, Пептамен, Пептамен АФ, Сурвимед).

Содержат гидролизат сывороточного белка в виде олигопептидов с различной длиной аминокислотной цепи и небольшое количество свободных аминокислот, легко усваивающиеся среднецепочечные триглицериды (50-70 %), мальтодекстрин глубокого гидролиза, а также все незаменимые микронутриенты в соответствии с суточной потребностью в 1500 ккал.

Основное показание для назначения олигомерных питательных смесей – плохая переносимость больными натуральных продуктов лечебного питания и полимерных питательных смесей. Это наблюдается при холестазах, панкреатической недостаточности, портальной гипертензии, тяжелых энтеропатиях, в ряде случаев и при выраженном истощении больных.

Специальные питательные смеси имеют адаптированный химический состав с учетом наиболее значимых метаболических нарушений

При нарушениях углеводного обмена используются смеси «Диабет» (Дибен, Нутризон эдванст Диазон и Диазон НР Энергия, Нутрикомп Диабет, Нутриэн Диабет, Новасурс Диабет и др.).

Химический состав этих ПС создан с учетом необходимости снижения постпрандиальной гипергликемии (имеют низкий гликемический индекс) и уменьшения явлений имеющейся инсулинорезистентности.

Для пациентов с дыхательной недостаточностью применяются смеси «Пульмо» (Нутриэн Пульмо, Оксепя). Особенности формулы последних являются: пониженное содержание углеводов, повышенное содержание легко усваиваемых жиров, обладающих наибольшей энергетической ценностью при низком гликемическом индексе, увеличенное количество антиоксидантов и включение фармаконутриентов, обладающих противовоспалительным действием (ω -3-ЖК, гамма-линоленовая кислота). При *печеночной недостаточности используют смеси «Гепя»* (Нутриэн Гепя, Нутрикомп Гепя Ликвид), которые имеют наиболее высокое содержание незаменимых аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин) и низкое – ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан) и метионина. Основная цель назначения подобных специализированных ПС – купирование явлений энцефалопатии, катаболиче-

ской направленности обмена.

При нарушении функции почек применяют смеси типа «Нефро» или «Ренал». Нутриэн Нефро при изокалорическом разведении имеет пониженное содержание белка с высокой долей незаменимых аминокислот (23 г/л), что позволяет его рекомендовать больным с ХПН, прежде всего, в додиализный период. Ренилон (7,5 г/100 мл) или Нефродиал (7 г/100 мл) имеют повышенное содержание белка и более показаны больным, получающим диализ, когда возрастают потребности в белке. При этом Ренилон (1 мл-2 ккал) и Нефродиал (1 мл – 2 ккал) являются еще и гиперкалорическими ПС, что важно для коррекции часто имеющегося у данной категории больных энергетического дефицита. Наименьшим фосфорно-белковым коэффициентом обладает Ренилон (0,4), что имеет большое значение для профилактики гиперфосфатемии (Семиглазова Т. Ю., Филатова Л. В., Семенова А. И., 2017).

Иммуномодулирующие питательные смеси разработаны для коррекции иммунодефицитных состояний, повышения устойчивости организма к инфекции и модификации воспалительного ответа организма.

Подобные смеси имеют повышенное содержание белка и включают такие фармаконутриенты, как глутамин, аргинин, ω -3-жирные кислоты и нуклеотиды. Применяются у стабильных онкологических больных при чрезмерно гиперкатаболических состояниях (тяжелая сочетанная травма, ожоги, ЧМТ, деструктивный панкреатит и др.) и высоком риске развития инфекционных осложнений. Представителями иммуномодулирующих ПС, зарегистрированных в Российской Федерации, являются Импакт Орал и Энтерал, Нутриэн Иммун, Реконван, Нутрикомп Иммунный Ликвид (Семиглазова Т. Ю., Филатова Л. В., Семенова А. И., 2017).

Модульные ПС. Представляют собой обогащенный концентрат одного (белковый, жировой или углеводный) или нескольких макро- или микронутриентов.

При этом необходимо сразу отметить, что модульные ПС не являются сбалансированными и не должны применяться в качестве единственного источника зондового питания пациентов. Они могут использоваться в качестве дополнения к сбалансированным ПС с целью модификации, например, их макронутриентного состава (повышение содержания белка или энергетической ценности), а также в качестве дополнительного источника перорального питания к обыч-

ному лечебному рациону больных для повышения его биологической ценности (Семиглазова Т. Ю., Филатова Л. В., Семенова А. И., 2017) (табл. 23).

Таблица 23

Противопоказания для энтерального питания

Абсолютные	Относительные
Рефрактерный шок	Острый панкреатит (ферментативная фаза) <i>(исключение назоеюнальный зонд за Трейтцовой связкой)</i>
Анурия (при отсутствии острого замещения почечных функций);	Частая рвота <i>(возможно при наличии назоеюнального зонда)</i>
Ишемия кишечника	Высокий остаточный объем желудка <i>(более 1л/сут- возможно через назоинтестинальный зонд)</i>
Перфорация кишечника	Выраженные явления мальдигестии и мальабсорбции <i>(обильная диарея более 4-х раз/сут- возможно применение олигомерных ПС)</i>
Продолжающееся острое ЖКТ кровотечение	Высокопродуктивный проксимальный кишечно-кожный свищ <i>(возможно при установке зонда дистальнее свища)</i>
Механическая и паралитическая кишечная непроходимость	
Наличие пищевой аллергии на компоненты данной ПС	
Тяжелая гипоксемия (рО ₂ менее 50 мм рт. ст.)	
Тяжелый ацидоз (рН < 7,2; рСО ₂ > 80 мм рт. ст.)	
Гиперлактатемия более 3-4 ммоль/л	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Конституциональные синдромы, возникающие при прогрессирующем онкологическом заболевании, известны давно, но комплексный подход к ним, основанный на едином патогенетическом механизме, возник в последние десятилетия. Он логично дополняет специализированные виды помощи, позволяя поддержать качество жизни в период лечения.

Контрольные вопросы:

1. Дайте понятие системного воспалительного синдрома.
2. В чем отличие острого и хронического системного воспаления?
3. Последовательность возникновения системных воспалительных синдромов.

4. Назовите типичные маркёры системного воспалительного синдрома.
5. Через развитие каких конституциональных синдромов проявляется системное воспаление?
6. Дайте понятие конституциональных синдромов.
7. С какими процессами онкогенеза связано хроническое системное воспаление?
8. Назовите прокарциногенные воспалительные вещества.
9. Системное воспаление как энергозатратный механизм.
10. Перечислите особенности воспаления у пожилых людей.
11. Особенности системы свертывания в пожилой популяции.
12. Особенности функционирования иммунной системы в пожилой популяции.
13. Особенности синтеза провоспалительных цитокинов у долгожителей.
14. Системное воспаление и особенности распределения жировой ткани в пожилой популяции.
15. Какие изменения в ЦНС вызывает хроническое системное воспаление?
16. Какие изменения в мышцах вызывает системное воспаление?
17. С чем связан высокий уровень провоспалительных цитокинов в пожилой популяции?
18. Как производится диагностика синдрома системного воспаления?
19. Как производится оценка тяжести воспаления?
20. Перечислите способы контроля системного хронического воспаления.
21. Каково значение матриксных металлопротеиназ?
22. Какие механизмы, свойственные НПВС, имеют противовоспалительное значение?
23. Дайте определение слабости при раковых заболеваниях.
24. Дайте определение центральной слабости.
25. Дайте определение периферической слабости.
26. Назовите ведущие теории возникновения центральной слабости.
27. Особенности обмена серотонина при центральной слабости.
28. Особенности обмена дофамина при центральной слабости.
29. Особенности гормонального ритма при центральной слабости.

сти.

30. Роль ЦНС в формировании центральной слабости.
31. Раскройте механизм слабости при печеночной энцефалопатии.
32. Центральная слабость при проведении химиотерапии.
33. Центральная слабость при проведении гормональной терапии.
34. Назовите методы диагностики центральной слабости.
35. Краткая шкала оценки психического статуса при центральной слабости.
36. Какие препараты применяются для коррекции центральной раковой слабости?
37. Раскройте механизм действия ладастена при центральной слабости.
38. Раскройте механизм действия пикамилона при центральной слабости.
39. Раскройте механизм действия агомелатина при центральной слабости.
40. Раскройте механизм действия ондансетрона при центральной слабости.
41. Объясните различие между усталостью и слабостью.
42. Перечислите основные механизмы периферической мышечной слабости.
43. Перечислите основные механизмы центральной мышечной слабости.
44. Дайте определение кахексии.
45. Назовите различия между кахексией при системном воспалении и голоданием.
46. Перечислите эндокринные причины периферической слабости.
47. Назовите паранеопластические синдромы, приводящие к центральной слабости.
48. Опишите механизм возникновения слабости при гипертермии.
49. Перечислите метаболические нарушения, приводящие в периферической слабости.
50. Назовите способы распознавание периферической раковой мышечной слабости.
51. Опишите механизмы действия основных препаратов, при-

меняемых при лечении периферической мышечной слабости.

52. Дайте определение трофологического статуса.

53. Назовите 4 элемента оценки питательного статуса.

54. Раскройте механизм изменение метаболизма липидов при раковой кахексии.

55. Раскройте механизм изменение метаболизма глюкозы при раковой кахексии.

56. Раскройте механизм изменение белкового, мышечного метаболизма при раковой кахексии.

57. Опишите роль убиквитин-протеасомного пути распада белка при хроническом системном воспалении.

58. Опишите механизмы голодания и кахексии.

59. Назовите прямые и непрямые опухолевые эффекты содействующие кахексии.

60. Опишите влияние лучевой терапии на питательный статус.

61. Опишите влияние химиотерапии на питательный статус.

62. Опишите влияние хирургического лечения на питательный статус.

63. Как проводится измерение баланса нутриентов?

64. На каких методах основано измерение состава организма?

65. Как рассчитать креатин-ростовой индекс?

66. Как рассчитать прогностический индекс гипотрофии?

67. Как проводится оценка психической функции?

68. Перечислите препараты применяемые при лечении кахексии.

69. Раскройте механизм действия кленбутерола при лечении кахексии.

70. Назовите отрицательные эффекты кленбутерола.

71. Раскройте механизм действия дексаметазона при лечении кахексии.

72. Раскройте механизм действия креатина при лечении кахексии.

73. Раскройте механизм действия урсоловой кислоты при лечении кахексии.

74. Раскройте механизм действия антигистаминных препаратов при лечении кахексии.

75. Опишите категории онкологических больных, которым показано назначение нутритивной поддержки.

76. Дайте определение нутритивной недостаточности.

77. Опишите патогенез нутритивной недостаточности у онкологических больных.
78. Оценка риска недостаточности питания.
79. Диагностика нутритивной недостаточности. Индекс нарушения питания по G. P. Vuzby (ИНР).
80. Диагностика нутритивной недостаточности. Оценка индекса массы тела по Кетле.
81. Виды лечебного питания.
82. Энтеральное питание.
83. Способы энтерального питания.
84. Пути введения энтерального питания.
85. Классификация смесей для энтерального питания.
86. Энтеральное сипинговое питание.
87. Типы смесей для зондового питания.
88. Схемы выбора энтерального питания.
89. Как рассчитать величину энтерального питания?
90. Перечислите противопоказания для энтерального питания.

Тестовые задания:

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Основные механизмы центральной мышечной слабости

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	избыток серотонина в моторной коре	+
б	повышение порога возбуждения нейронов моторной коры	+
в	снижение уровня допамина в ЦНС	+
г	синтез ФНО нейронами	+

2. Основные механизмы периферической мышечной слабости

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	истощение мышечного креатин фосфата	+
б	снижение плотности митохондрий в мышцах	+
в	увеличение распада белка в убиквитиновом пути	+
г	снижение активности парасимпатической системы	+

3. Лабораторные признаки рефидинг-синдрома

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гипофосфатемия	+
б	гиперкальциемия	
в	гипокалиемия	+
г	гипомагниемия	+

4. Препараты, применяемые при лечении периферической мышечной слабости

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	кленбутерол	+
б	дексаметазон	+
в	пароксетин	
г	креатин	+

5. Механизм действия урсоловой кислоты

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	снижение ФНО	
б	активатор липопротеид липазы в мышцах	+
в	ингибитором миостатина	+
г	снижение CRP	

6. Механизм действия кленбутерола

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	снижает распад белка в убиквитиновом пути	+
б	увеличивает содержание в мышцах инсулиноподобного ростового фактора	+
в	снижает ИЛ-6	
г	снижает ИЛ-8	

7. Раковая кахексия – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	весовая потеря по меньшей мере 5 % за 12 и менее месяцев	+
б	индекс массы тела (ИМТ) менее 20	+
в	весовая потеря по меньшей мере 10 % за 12 и менее месяцев	
г	весовая потеря по меньшей мере 15 % за 12 и менее месяцев	

8. У пациентов с развивающейся раковой кахексией

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	снижено содержание нейропептида Y	+
б	увеличен синтез анорексигенных провоспалительных цитокинов	+
в	повышен уровень триптофана	+
г	снижен уровень аминокислот в плазме	

9. Причины центральной раковой слабости

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	увеличением ФНО в ткани мозга	+
б	усилением синтеза ИЛ-6 и ФНО моноцитами	+
в	увеличением ИЛ-1	+
г	увеличение синтеза ИЛ-8	

10. Большие депрессии, вызываемые тамоксифеном, ассоциируются с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ИЛ-1	+
б	ИЛ-6	+
в	ФНО	+
г	ИЛ-2	+

11. Препараты, применяемые при лечении центральной слабости

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ладастен	+
б	ибупрофен	
в	пикамилон	+
г	агомелатин	+
д	ондансетрон	+

12. Воспалительный индекс, указывающий на системное воспаление

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	< 18	+
б	< 30	
в	> 18	
г	> 50	

13. Какие препараты снижают инвазию раковых клеток через капиллярную мембрану

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ибупрофен	
б	сулиндак	
в	пранлукаст	+
г	монтелукаст	+

14. Опухолевому микроокружению свойственна высокая экспрессия

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ЦОГ-2	+
б	оксида азота	
в	простагландинов	+
г	каннабиоидных рецепторов	

15. Противоопухолевые механизмы свойственные НПВС

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	активация PPAR рецепторов	+
б	блокада SERCA	+
в	увеличение экспрессии ЦОГ-2	
г	активация симпато-адреналовой системы	

16. Высокий уровень провоспалительных цитокинов в пожилой популяции связан с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	увеличением частоты инфекций	
б	менопаузой	+
в	ускоренным катаболизмом	
г	увеличением протромботической активности	+
д	перераспределением жировой ткани	+

17. Генератором воспалительных молекул у онкологического пациента являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эндотелиоциты	+
б	макрофаги, инфильтрирующие опухоль	+
в	жировая ткань	
г	вторичные очаги инфекции	+

18. В чем отличие острого и хронического системного воспаления

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в количестве активированных эндотелиоцитов	+
б	в уровне лихорадки	
в	в концентрации провоспалительных цитокинов	+
д	в степени выраженности паракринных эффектов цитокинов	+

19. Особенности воспаления у пожилых людей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	снижен уровень ИЛ-8	
б	увеличена экспрессия воспалительных генов	+
в	увеличивается про-тромботическая активность	+
г	изменена экспрессия TLR рецепторов	+

20. Рост онкологических заболеваний в пожилой популяции связан

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	развитием саркопении	
б	увеличением базового уровня провоспалительных цитокинов	+
в	уровнем инсоляции	
г	генетическим полиморфизмом лейкоцитарных генов	+
д	сниженной активностью иммунной системы	

21. Механизм действия НПВС связан в основном с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ингибированием лейкотриенов	
б	снижением ИЛ 6	
в	подавлением брадикининов	
г	ингибированием ЦОГ	+
д	активацией синтеза кортизола	

22. Механизмы системной воспалительной реакции

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	системное воспаление развивается в ответ на генерализованное действие факторов повреждения	+
б	запускается после преодоления анти-воспалительных систем	+
в	вовлекает типичные для воспаления механизмы в системную реакцию	+
г	ведущую роль играют эндотелиоциты и макрофаги-резиденты	+

23. НПВС рассматриваются главным образом как средства

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лечения центральной нейропатической боли	
б	снижения сенситизации периферических ноцицепторов	+
в	замена опиатов	
г	усиления антиноцицепции	
д	уменьшения гипералгезии	

24. Антилейкотриеновые НПВС в основном

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	снижают отек стенки сосудов	
б	повышают синтез противовоспалительных молекул	
в	снижают миграцию эозинофилов	+
г	снижают миграцию нейтрофилов	+
д	увеличивают скорость лимфотока	

25. Степень тканевого разрушения в тканях богатых ЦОГ-2 связана с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	синтезом лейкотриенов	
б	снижением антиоксидантного потенциала	
в	активностью металлопротеаз	+
г	снижением тканевого напряжения кислорода	
д	истощением тромбоцитов	

26. Оксид азота это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	медиатор воспаления	+
б	алкогенная молекула	+
в	молекула поддерживающая гипералгезию на спинальном уровне	+
г	провокатор аллергии	
д	продукт распада арахидоновой кислоты	

27. НПВС поддерживают активность эндоканнабиноидной системы путём

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	увеличения синтеза эндоканнабиноидов	+
б	снижения активности гидролаз	+
в	ускорения высвобождения эндоканнабиноидов из везикул	
г	неизвестным механизмом	
д	ускорения транспорта внутри клетки	

28. НПВС влияет на серотониновую антиноцицепцию

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	снижая распад серотонина	
б	увеличивая серотонин в ЦНС	+
в	увеличивая обратный захват серотонина	
г	истощая центральные запасы серотонина	
д	блокируя рецепторы серотонина	

29. НПВС усиливают противоболевой эффект при комбинации с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	бета-блокаторами	
б	адреномиметиками	+
в	опиатами	+
г	холиномиметиками	+
д	статиными	

30. Гастротоксичность НПВС проявляется

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	диспептическим синдромом	+
б	запорами	+
в	спонтанным кровотечением	+
г	тонкокишечным язвами	+
д	язвами желудка	+

31. Доза кеторолака эквивалентная 12 мг морфина

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	более 90 мг	
б	30-60 мг	+
в	менее 25 мг	
г	10-15 г	
д	60-90 г	

32. Адаптивная анорексия связана с повышением в крови

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	адреналина и норадреналина	
б	кортизола и тестостерона	
в	серотонина и допамина	
г	гастрина и лептина	
д	холецистокинина и окситоцина	+

33. ЦРБ не коррелирует

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	с тяжестью воспаления	
б	с прогнозом смерти	+
в	с темпами метастазирования	
г	весовыми потерями	
д	выраженностью гиперметаболизма	

34. Колебания системной осмолярности являются триггерами

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	синдрома слабости	
б	болевого синдрома	
в	раковой кахексии	
г	острого воспалительного синдрома	+
д	хронического воспалительного синдрома	+

35. Плазменную осмолярность контролирует

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	холецистокинин	
б	ацетилхолин	
в	вазопрессин	+
г	никотин	
д	окситоцин	

36. Осмолярный порог жажды повышен из-за высокого уровня в крови

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	глюкозы	
б	провоспалительных цитокинов	+
в	уремических токсинов	
г	билирубина	
д	кортизола	

37. Гиперосмолярность приводит к

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лихорадке	
б	адаптивной анорексии	+
в	нарушению сердечного ритма	
г	снижению сократимости скелетных мышц	
д	нарушению ритма сон/бодрствование	

38. Адаптивная анорексия связана с повышением в крови

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	адреналина и норадреналина	
б	кортизола и тестостерона	
в	серотонина и допамина	
г	гастрина и лептина	
д	холецистокинина и окситоцина	+

39. Эффект вазопрессина стимулируют

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	частое применение лидокаина	
б	нестероидные противовоспалительные препараты	
в	высокие дозы морфина	+
г	большие дозы глюкокортикоидов	
д	низкие дозы морфина	

40. Осмолярный порог жажды

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	275	
б	300	
в	295	+
г	310	
д	280	

41. ЦРБ не коррелирует

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	с тяжестью воспаления	
б	с прогнозом смерти	+
в	с темпами метастазирования	
г	весовыми потерями	
д	выраженностью гиперметаболизма	

42. Гипернатриемия – это уровень натрия

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	выше 150	
б	выше 140	
в	выше 135	
г	выше 146	+
д	выше 130	

43. Гиперосмолярность в очаге воспаления

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	увеличивает продолжительность жизни макрофагов	+
б	снижает концентрацию макрофагов	
в	вызывает апоптоз макрофагов	
г	снижает активность макрофагов	
д	не влияет на функцию макрофагов	

44. Нормальному статусу питания (эйтрофии) соответствует прогностический индекс гипотрофии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	0-20 %	+
б	20-40 %	
в	40-50 %	
г	50 %	

45. Механизм действия дексаметазона

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ингибитор ЦОГ-2	+
б	ингибитор митогенактивированных протеинкиназ	+
в	ингибитор PPAR	
г	ингибитор ФНО	

46. Депрессогенный эффект при хроническом применении дексаметазона начинается с суточной дозы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	> 4 мг	
б	> 8 мг	
в	> 16 мг	+
г	> 24 мг	

47. Дексаметазон увеличивает риск тромбоза за счет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	роста молекул адгезии	+
б	увеличения ИЛ-6	+
в	увеличения экспрессии пуринаргического рецептора P2Y2R	+
г	увеличения количества тромбоцитов	

48. Ондансетрон снижает анальгетический эффект

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	морфина	+
б	трамадола	
в	парацетамола	
г	анальгина	
д	лидокаина	

49. Эффект ондансетрона увеличивает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	преднизолон	
б	дексаметазон	
в	метилпреднизолон	+
г	кетотифен	+
д	анальгин	

50. Мелатонин снижает скорость весовых потерь в дозе

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	4 мг	
б	8 мг	
в	16 мг	
г	20 мг	+
д	40 мг	

51. Отрицательные эффекты кленбутерола

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	синусовая тахикардия	+
б	тремор	+
в	снижение АД	
г	тахипноэ	+
д	сонливость	

52. Кленбутерол замедляет развитие кахексии путем

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	блокады ИЛ -6	
б	снижения концентрации ФНО	
в	замедления распада белка в убиквитиновом пути	+
г	увеличения инсулина	
д	блокады липаз	

53. Мегестрол способен

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	увеличить жировую массу	+
б	вызвать тромбоз	+
в	уменьшить слабость	+
г	замедлит кахексию	

54. Уровень ИЛ-6 коррелирует с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CRP	+
б	ФНО	
в	альбумином	
г	МНО	
д	билирубином	

55. С инвазией опухоли коррелирует

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CRP	
б	ФНО	
в	5-липоксигеназа	+
г	оксид азота	
д	ЦОГ-2	

56. Уровень D-димера коррелирует с плазменным уровнем

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	инулина	
б	креатинина	+
в	альбумина	
г	CRP	
д	ФНО	

57. Долгожители имеют низкий уровень

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ИЛ-6	+
б	ФНО	+
в	альбумина	
г	CRP	+
д	натрия	

58. НПВС предупреждают формирование дистантных метастазов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	изменяя опухолевое клеточное микроокружение.	+
б	инактивируя металлопротеиназы	
в	ингибируя ЦОГ-2	
г	снижая ФНО	
д	снижая CRP	

59. Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2 имеется у

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	аспирина	
б	целекоксиба	+
в	кеторолака	
г	дексаметазона	
д	нимесулида	

60. Нутритивная поддержка назначается при уровне альбумина

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	< 25	
б	< 30	+
в	< 35	
г	< 40	

61. Нутритивная поддержка назначается при уровне общего белка

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	< 70	
б	< 60	+
в	< 50	
г	< 40	
д	< 30	

62. Нутритивная поддержка назначается при уровне гемоглобина

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	< 120	
б	< 110	
в	< 100	+
г	< 90	
д	< 80	

63. Нутритивная поддержка назначается при потере веса за месяц

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	> 5 %	+
б	> 8 %	
в	> 10 %	
г	> 15 %	
д	> 20 %	

64. Нутритивная поддержка назначается при потере веса за квартал

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	> 5 %	
б	> 10 %	+
в	> 15 %	
г	> 20 %	
д	> 25 %	

65. Нутритивная поддержка назначается при ИМТ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	< 30	
б	< 25	
в	< 20	
г	< 19	+
д	< 15	

66. Гипонитрогенные смеси содержат белка в г/л

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	< 45	
б	< 40	
в	< 35	+
г	< 30	
д	< 25	

67. Гипернитрогенные смеси содержат белка в г/л

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	> 35	
б	> 40	
в	> 45	
г	> 50	+
д	> 60	

68. Растворимые (ферментируемые) пищевые волокна

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	субстратом для лактобактерий	+
б	снижают проницаемость кишечной стенки	
в	увеличивают бактериальную транслокацию	
г	оказывают местный трофический эффект	+

69. Выберите гиперкалорийные смеси

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нутризон энергия	+
б	нутрикомп АДН Браун Стандарт	
в	нутриэн стандарт	+
г	нутридринк	

70. При почечной недостаточности применяют питательные смеси

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нутриэн гепа	
б	нутриэн пульмо	
в	нутриэн иммун	
г	нутриэн нефро	+

71. Укажите показания к применению энтерального питания

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ожоги	+
б	послеоперационный период	+
в	лучевая и химиотерапия	+
г	инфекционные заболевания	+

72. К стимуляторам аппетита относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дексаметазон	+
б	метилпреднизолон	+
в	иберогаст	
г	церукал	

73. Проканцерогенные воспалительные вещества включают в себя

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ЦОГ-2	
б	ФНО	+
в	ИЛ-1	+
г	ИЛ-6	+
д	простагландины	

74. Особенности воспаления у пожилых людей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	увеличена экспрессия хемокинов	+
б	увеличена экспрессия воспалительных генов.	+
в	увеличивается про-тромботическая активность	+
г	воспаление на фоне ожирения	+
д	изменена экспрессия TLR-рецепторов	+

75. Оценка тяжести воспаления проводится по измерению соотношения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	альбумин и CRP	+
б	креатинин и альбумин	
в	D-димер и креатинин	
г	общий белок и CRP	
д	билирубин и фибриноген	

76. Повышение лейкотриенов бронхоальвеолярном лаваже рассматривается как признак развития

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	отека легких	
б	легочного фиброза	+
в	прогрессирования	
г	бронхообструктивного синдрома	

77. Ингибиторами медленно реагирующей субстанции анафилаксии являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пранлукаст	+
б	индометацин	
в	зафирлукаст	+
г	ибупрофен	
д	монтелукаст	+

78. ЦОГ-2 экспрессирующие клетки присутствуют в воспаленной ткани с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ангиогенным потенциалом	
б	пролиферативным потенциалом	
в	большим деструктивным потенциалом	+
г	высокой экспрессией ЦОГ-2	

79. Матриксные металлопротеиназы играют роль в

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ремоделировании тканей	+
б	пролиферации	+
в	миграции	+
г	активации и деактивации хемокинов	+

80. Активаторами тканевых ингибиторов металлопротеиназ являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	целекоксиб	
б	индометацин	+
в	аспирин	
г	диклофенак	+
д	кетопрофен	

81. Ингибиторами тканевого активатора плазминогена являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	диклофенак	+
б	кеторолак	
в	индометацин	+
г	напроксен	+
д	мелоксикам	+

82. К апоптозу раковой клетки приводят

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	сулиндак	+
б	индометацин	+
в	целекоксиб	+
г	аспирин	
д	меклофенамовая кислота	+

83. Ингибиторы карбоангидразы, защищающий опухолевую клетку от гипоксии и ацидоза

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	сулиндак	
б	вальдекоксиб	+
в	индометацин	
г	целекоксиб	+
д	нимесулид	

84. Антагонистами фактора некроза опухолей являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	индометацин	+
б	ибупрофен	+
в	фенопрофен	+
г	эторикоксиб	
д	кетопрофен	

85. Положительная корреляция выявлена между уровнем слабости и

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	альбумином	
б	CRP	+
в	ИЛ-6	
г	ФНО	
д	ИЛ-8	

86. Для раковой усталости/слабости характерно общее снижение

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	серотонинергической нейротрансмиссии	
б	глутаматергической нейротрансмиссии	
в	дофаминергической нейротрансмиссии	+
г	ГАМК-ергической нейротрансмиссии	

87. Провоспалительные цитокины увеличивают обратный захват

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ацетилхолина	
б	норадреналина	
в	серотонина	+
г	допамина	

88. Медиатор повышающий порог возбуждения моторных нейронов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	норадреналин	
б	допамин	
в	серотонин	+
г	ацетилхолин	

89. Нарушения циркадного гипоталамического гормонального ритма сопровождается

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	избытком провоспалительных цитокинов	+
б	снижением тестостерона	+
в	снижением прогестерона	+
г	снижением гормона роста	+
д	снижением эстрогенов	+

90. Метилфенидат уменьшает центральную усталость в суточных дозах

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5-10 мг	
б	10-30 мг	+
в	30-40 г	
г	40-50 мг	
д	> 50 мг	

91. Бупропион уменьшает центральную усталость в суточных дозах

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	50-100 мг	
б	100-150 мг	
в	150-200 мг	+
г	200-300 мг	+
д	> 300 мг	

92. Пентоксифиллин снижал концентрацию CRP в суточных дозах

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	< 100 мг	
б	> 100 мг	
в	< 300 мг	
г	> 400 мг	+

93. Ондансетрон оказывает центральный анальгетический эффект путем увеличения в ЦНС

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	допамина	
б	ацетилхолина	+
в	серотонина	
г	нораденалина	

94. Ондансетрон увеличивает допаминергическую и норадренергическую трансмиссию в комбинации с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	аспирином	
б	амитриптилином	
в	агомелатином	+
г	аспаркамом	
д	ацетилцистеином	

95. Ладастен увеличивает содержание допамина в дозе

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	< 20	
б	> 20	
в	> 40	
г	> 50	+
д	> 100	

96. Антисеротониновые препараты необходимы при центральной слабости для

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	снижение CRP	
б	снижение порога возбудимости моторных нейронов	+
в	снижение ИЛ-6	
г	имитации суточного гормонального ритма	

97. С потерей веса коррелирует

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ИЛ-6	+
б	ФНО	+
в	ИЛ-8	
г	CRP	
д	ИЛ-1	

98. Опиаты вызывают слабость снижая

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	рилизинг гормоны	+
б	тестостерон	+
в	ЛГ	+
г	ФСГ	+

99. Мышечную слабость вызывают

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	фенциклидин	
б	винкристин	+
в	леводопа	+
г	колхицин	+
д	липидснижающие препараты	

100. Ондансетрон вызывает орексигенный эффект в суточной дозе

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	2 мг	
б	8 мг	+
в	16 мг	
г	24 мг	
д	32 мг	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., Журавлева Ю. А. и др. Варианты развития хронического системного воспаления // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 2-3. – С. 131-140.

2. Кучер М. А. Роль энтерального и парентерального питания при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2011. – 22 с.

3. Луфт В. М. Энтеральное клиническое питание в интенсивной медицине: фармаконутриентная характеристика и возможности дифференцированного применения // Клин. анестезиология и реаниматология. – 2007. – Т. 4, № 5. – С. 1-15.

4. Луфт В. М., Хорошилов И. Е. Нутриционная поддержка больных в клинической практике. – СПб.: ВМедА. – 1997. – С. 120.

5. Мартинчик А. Н., Маев И. В., Петухов А. Б. Питание человека (основы нутрициологии). – М. ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 572 с.
6. Приказ Минздрава России от 25.11.2002 № 363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови» (зарегистрировано в Минюсте России 20.12.2002 № 4062).
7. Руководство по клиническому питанию / под ред. В. М. Луфта. – СПб.: Арт-Экспресс. – 2016. – 484 с.
8. Рязанкина А. А., Квашнин А. В. Паллиативная помощь / Онкогеронтология: руководство для врачей – 2017. – С. 404-429.
9. Рязанкина А. А., Резванова И.Ю., Квашнин А. В. Паллиативная помощь при злокачественных образованиях / Справочник по онкологии // под ред. В. М. Моисеенко. – СПб. – 2008. – С. 29-36.
10. Семиглазова Т. Ю., Филатова Л. В., Семенова А. И. и соавт. Сопроводительная и поддерживающая терапия в лечении больных злокачественными опухолями: учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – 2-е изд., доп. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, 2017. – 132 с.
11. Anna L., Schwartz Daily fatigue patterns and effects of exercise in women with breast cancer // Cancer Practice January/February. – 2000. – Vol. 1, № 8. – P. 16-24.
12. Bower J. E., Ganz P. A., Irwin M. R., Arevalo J. M., Cole S. W. Fatigue and gene expression in human leukocytes: increased NF-kappa B and decreased glucocorticoid signaling in breast cancer survivors with persistent fatigue // Brain Behav. Immun. – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 147-150.
13. Capuron L., Pagnoni G., Demetrashvili M. F., Lawson D. H., Fornwalt F. B., Woolwine B., Berns G. S., Nemeroff C. B., Miller A. H. Basal ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon-alpha therapy // Neuropsychopharmacology. – 2007. – Vol. 32. – P. 2384-2392.
14. Collado-Hidalgo A., Bower J. E., Ganz P. A., Cole S. W., Irwin M. R. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors // Clin. Cancer Res. – 2006. – Vol. 12, № 9. – P. 2759-2766.
15. Dunlop B. W., Nemeroff C. B. The role of dopamine in the pathophysiology of depression // Arch. Gen. Psychiatry. – 2007. – Vol. 64. – P. 327-337.
16. González-Espinoza L., Rojas-Campos E., Medina-Pérez M.,

Peña-Quintero P., Gómez-Navarro B., Cueto-Manzano A. M. Nephrol Pentoxifylline decreases serum levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and C-reactive protein in hemodialysis patients: results of a randomized double-blind, controlled clinical trial // Dial. Transplant. – 2012. – Vol. 27, № 5. – P. 2023-2028.

17. Morrow G. R., Hickok J. T., Roscoe J. A., Raubertas R. F., Andrews P. L., Flynn P. J., Hynes H. E., Banerjee T. K., Kirshner J. J., King D. K. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21, № 24. – P. 4635-4641.

18. Orre I. J., Reinertsen K. V., Aukrust P., Dahl A. A., Fosse S. D., Ueland T., Murison R. Higher levels of fatigue are associated with higher CRP levels in disease-free breast cancer survivors // Journal of Psychosomatic Research. – 2011. – Vol. 71, № 3. – P. 136-141.

19. Peter B. Soeters, Petronella L. M. A rational approach to nutritional assessment // Clinical Nutrition. – 2008. – Vol. 27. – P. 706-716.

20. Servaes P., Gielissen M. F., Verhagen S., Bleijenberg G. The course of severe fatigue in disease-free breast cancer patients: a longitudinal study // Psychooncology. – 2006. – Vol. 16, № 9. – P. 787-795.

21. Wigmore S. J., Falconer J. S., Plester C. E., Ross J. A., Maingay J. P., Carter D. C., Fearon K. C. Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients // Br J. Cancer. – 1995. – Vol. 72, № 1. – P. 185-188.

22. Wieseler-Frank J., Maier S. F., Watkins L. R. Central proinflammatory cytokines and pain enhancement // Neurosignals. – 2005. – Vol. 14, № 4. – P. 166-174.

Подписано в печать 28.08.2018 г Формат 60x84^{1/16} Цифровая Печ.л. 4.1
Тираж 100 экз. Заказ № 06/08 печать

типография «Фалкон Принт»

(197101, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Пушкарская, д. 41, литер Б,
Тел. 8 (812) 313-26-39, сайт: falconprint.ru)

ISBN 978-5-6041252-4-3



9 785604 125243