

Саркопения в практике онколога

М. Ю. Кукош, к.м.н., доцент¹, врач радиологического отделения²

М. Д. Тер-Ованесов, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹, зам. гл. врача по онкологии²

¹Кафедра онкологии и гематологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» Департамента здравоохранения г. Москвы

Sarcopenia in oncology practice

M. Yu. Kukosh, M. D. Ter-Ovanesov

People's Friendship University of Russia, Municipal Clinical Hospital No. 40; Moscow, Russia

Резюме

Саркопения — это потеря мышечной массы тела и снижение мышечных функций, обусловленные возрастными, нейрогуморальными изменениями, нарушениями питания или катаболизмом. Саркопения диагностируется у 20–70% пациентов с распространенными новообразованиями и ассоциирована с рядом негативных эффектов. При этом данное состояние редко попадает в фокус внимания практикующих онкологов, в том числе из-за трудностей диагностики. В настоящее время «золотым стандартом» в диагностике саркопении является определение скелетного мышечного индекса (СМИ) при компьютерной томографии. Установлено, что низкий СМИ на момент диагностики различных солидных опухолей ассоциируется с худшей общей выживаемостью. Коррекция саркопении требует мультидисциплинарного подхода: в том числе оптимального питания с поступлением достаточного количества белка, микронутриентов, а также аэробной и силовой физической нагрузки.

Ключевые слова: саркопения, скелетная мускулатура, химиотерапия, саркопеническое ожирение, специализированное питание.

Summary

Sarcopenia is a loss of muscle mass and impaired muscle function due to age-related and neurohumoral changes, intake disturbance and muscle catabolism. Sarcopenia diagnoses from 20 to 70% patients with advanced cancer and associates with some negative effects. This condition is in the spotlight of practitioner oncologists rarely, also for diagnostic difficulties. Now a skeletal muscle index (SMI), which can be defined during computed tomographic is a “gold standard” for the evaluation of sarcopenia. It was established, that low SMI when solid tumours diagnosis is associated with worse overall survival. The treatment of sarcopenia requires multidisciplinary approach, including optimal protein-enriched intake and resistance training.

Key words: sarcopenia, skeletal muscle, skeletal muscle depletion, chemotherapy, sarcopenic obesity, protein-enriched intake.

Актуальность

Причинами неумышленной потери массы тела являются три синдрома: голодание, саркопения и кахексия. В некоторых случаях причиной снижения массы тела может быть сочетание двух или трех синдромов [6].

Злокачественное новообразование (ЗН) оказывает значительное влияние на нутритивный статус пациента вплоть до развития рефрактерной кахексии — тяжелой необратимой формы белково-энергетической недостаточности. На сегодняшний день потеря мышечной массы (в том числе и вследствие саркопении) является одним из предиктивных факторов развития токсичности противоопухолевого лечения и неблагоприятного прогноза онкологических заболеваний [33].

В 2000 году саркопения обошлась американскому здравоохранению в 18,5 миллиона долларов, что составило около 1,5% от общих расходов на здравоохранение [17].

Определение саркопении

Компонентный состав организма представлен двумя основными частями: жировой и безжировой («тощей»). В состав тощей массы входят общая внеклеточная вода, кости скелета и клеточная масса (скелетные и гладкие мышцы, миокард, кожа, внутренние органы, клетки крови) [3]. Скелетная мускулатура представляет собой самый массивный орган, занимающий 40–50% массы тела, потребляющий в покое 20% от поступающей в организм энергии и обладающий гигантским метаболическим потенциалом [28].

Термин «саркопения» предложил Irwin Rosenberg в 1989 году [36]. С течением времени дефиниция значительно модифицировалась, пройдя путь от исключительно геронтологического понятия до представления саркопении как клинического состояния, проявляющегося значительным мышечным дефицитом, влияющим на функциональное состояние и связанным с коморбидности, экзогенных факторов и образа жизни [21].

Lisa Martin с соавт. (2013) определяют саркопению как «тяжелое мышечное истощение» [23]. Данный термин объединяет как процессы, происходящие на клеточном уровне (денервацию, митохондриальную дисфункцию, воспаление, гормональные изменения), так и их последствия: снижение мышечной силы, физической активности и мобильности; нарастание слабости, риска падений; уменьшение энергетических потребностей организма.

Саркопения у людей старше 60 лет диагностируется в 13–24% случаев, в возрасте 80 лет и старше — более чем у половины [24].

Международная рабочая группа по саркопении (International Working Group on Sarcopenia) определяет саркопению как наличие низкой мышечной массы и снижение мышечной функции, оцениваемой скоростью ходьбы.

Саркопения может быть ассоциирована с увеличением жировой массы, однако это необязательно [14].



Рисунок 1. Схема поддержания мышечной массы и патогенез саркопении (по R. Rizzoli et al., 2013, с изменениями). Примечания: *GH — соматропин; IGF-I — инсулинподобный фактор роста; HGF — фактор роста гепатоцитов; FGF — фактор роста фибробластов.

Согласно Европейскому консенсусу «саркопения — это уменьшение мышечной массы тела и снижение мышечных функций (силы и производительности), обусловленные возрастными, нейрогуморальными изменениями, нарушениями питания или мышечным катаболизмом» [9, 29].

Саркопеническую потерю мышечной массы разделяют на физиологическую (объем скелетной мускулатуры после 30 лет уменьшается на 1% в год) и патологическую [27]. Потеря мышечной массы является серьезным осложнением многих хронических заболеваний, в том числе и онкологических, и приводит к развитию слабости, уменьшению физической активности, потере независимости от окружающих, увеличению риска летальных исходов. Также саркопения способствует прогрессированию синдрома старческой хрупкости (frailty).

В настоящее время эксперты выделяют особое состояние — пресаркопению, определяемую как динопения (dynopenia), при которой происходит снижение мышечной силы без нарушения мобильности [27].

По данным отдельных авторов, саркопения намного чаще встречается у мужчин, чем у женщин: у 61 и 31% соответственно [4].

Аспекты патогенеза саркопении

Саркопения усиливает ряд негативных эффектов, оказываемых на организм в ходе системной противоопухолевой терапии, ухудшает ее результаты и качество жизни пациентов [23, 33]. Однако саркопения недостаточно изучена, а онкологи, испытывая дефицит знаний, не уделяют ей должного внимания в клинической практике.

В молодом возрасте скелетная мускулатура занимает 40–50% общей массы тела, но с возрастом происходит ее регрессия, и к 75–80 годам она составляет лишь 25% от общей массы тела [42, 43]. Возрастная потеря скелетной мышечной ткани — это процесс уменьшения количества и величины мышечных волокон, происходящий вследствие мультифакторного влияния: снижения физической активности; хронического воспаления; дефицита потребления макронутриентов (прежде всего белка); гормональных изменений; так называемого оксидативного стресса (физиологического стресса, обусловленного нехарактерными для естественного метаболизма окислительными реакциями) [8, 37, 39].

На сегодняшний день установлено, что возрастная саркопения (ВС)

характеризуется атрофией и некрозом мышечных волокон II типа [47]. L. B. Verdijk с соавт. показали, что деградация мышечных волокон II типа ассоциирована с сокращением пула сателлитных клеток [47]. Однако другие авторы не отметили изменений в количестве сателлитных клеток в процессе миогенеза у пожилых людей [48]. Вместе с тем большинство исследований продемонстрировали возрастное снижение регенеративного потенциала скелетных мышц из-за замедления процессов пролиферации и дифференцировки сателлитных клеток [48].

Описан ряд возможных механизмов развития ВС, однако конкретный вклад каждого из них в общий процесс остается до сих пор неясным. Схема патогенеза саркопении представлена на рис. 1.

Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что возрастное снижение экспрессии «позитивных» регуляторов (регуляторов анаболизма) (киназы Akt, MRTF-s и фактора ответа сыворотки) является важным фактором прогрессии саркопении [34, 37, 38]. Напротив, не удалось доказать увеличения активности «негативных» регуляторов (регуляторов катаболизма) (атрогина-1, миостатина, калпаин-протеолитические энзимы) в мышцах стареющих млекопитающих.

Среди возрастных гормональных изменений решающее влияние на мышечный метаболизм оказывает дефицит стероидных гормонов. Известно, что тестостерон обладает анаболическим эффектом, что выражается в том числе в мышечной гипертрофии. Возрастное снижение уровня тестостерона приводит к уменьшению мышечной силы как у мужчин, так и у женщин.

Также с возрастом прогрессивно снижается секреция инсулинподобного фактора роста IGF-I, вызывающая снижение уровня соматропина, что также способствует прогрессированию саркопении [13, 34]. Инсулинподобный фактор роста IGF-I является одним из важнейших медиаторов синтеза и ремоделирования мышечной ткани, реализуемый через Akt-mTOR-p70S6K сигнальный путь [30].

Таблица 1
Скрининговая шкала SARC-F

| № | Показатель | Вопрос | Оценка |
|----|--------------------------|--|---|
| 1. | Сила | Насколько трудно Вам поднять и нести груз в 4,5 кг? | Не трудно = 0 Несколько трудно = 1 Очень трудно или невозможно = 2 |
| 2. | Ходьба | Насколько трудно Вам ходить по комнате? | Не трудно = 0 Несколько трудно = 1 Очень трудно или необходима помощь, или невозможно = 2 |
| 3. | Изменение положения тела | Насколько трудно Вам встать со стула (кровати)? | Не трудно = 0 Несколько трудно = 1 Очень трудно или невозможно без посторонней помощи = 2 |
| 4. | Подъем по лестнице | Насколько трудно Вам подняться по лестнице на один пролет (10 ступеней)? | Не трудно = 0 Несколько трудно = 1 Очень трудно или невозможно = 2 |
| 5. | Падения | Сколько раз Вы падали в прошлом году? | Ни разу = 0 1–3 раза = 1 4 раза или более = 2 |

К регуляторам анаболизма также относят недостаточность витамина D, дефицит данного микронутриента потенцирует развитие ВС [5, 37].

Чрезвычайно важным фактором в развитии ВС является уменьшение поступления в организм белка (особенно это касается лейцина и ароматических кислот) и снижение физической активности [8].

Благодаря системе обратной связи в мышечной ткани процесс ВС прогрессирует, развивается жировая инфильтрация мышечных волокон, приводящая к снижению функциональных свойств скелетных мышц [16] (рис. 1).

Диагностика саркопении

Рутинное определение индекса массы тела (ИМТ) и антропометрические измерения (окружностные и калипметрические методы) не являются валидными для диагностики саркопении, поскольку доказано, что саркопения имеет место при различных показателях ИМТ, включая избыточную массу тела и ожирение. Так, канадское исследование V. E. Vargas с соавт., включившее 441 пациента, продемонстрировало значительную частоту развития саркопении у больных немелкоклеточным раком легкого III–IV стадией (46,8%) [4]. При этом саркопения регистрировалась при различных показателях ИМТ, включая избыточную массу тела и ожирение. При показателе ИМТ

ниже 18,5 саркопения диагностировалась только лишь у 7,5% пациентов [4].

В. К. Лядов с соавт., определяя СМИ, диагностировали саркопению у 70% больных раком поджелудочной железы. Авторы также отметили отсутствие корреляции между показателем ИМТ и наличием саркопении [1].

На сегодняшний день для диагностики саркопении применяются скрининговые шкалы и инструментальные методы. В качестве скрининга данного патологического состояния предложена удобная в клинической практике оценочная шкала SARC-F, состоящая всего лишь из пяти показателей (табл. 1) [22].

Результат теста в четыре балла и более предполагает наличие саркопении [22].

Также для оценки функционального состояния мускулатуры предложены и другие тесты (табл. 2).

Для анализа компонентного состава тела в арсенале клиницистов имеются биоимпедансный анализ (БИА), денситометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография (КТ), а также ПЭТ-КТ.

Наиболее распространенным методом диагностики саркопении является определение в ходе КТ скелетного мышечного индекса (СМИ) (Skeletal Muscle Index, SMI). Площадь скелетной мышечной ткани

вычисляется по двум аксиальным срезам, выполненным на уровне третьего поясничного позвонка (L3). На компьютерных срезах оконтуриваются все поперечно-полосатые мышцы, и компьютерная программа рассчитывает сумму их площадей и среднее арифметическое. Отношение полученного показателя площади скелетной мускулатуры на уровне тела L3 к квадрату роста пациента и определяется как скелетный мышечный индекс (СМИ L3) [1, 40].

Принцип БИА заключается в том, что через массив ткани пропускается переменный ток определенной частоты с последующим измерением электрического импеданса (сопротивления) ткани. При этом импеданс тканевых жидкостей низкий, а жировой и костной тканей высокий. Таким образом, БИА позволяет определить общее содержание жидкости в организме и рассчитать жировую и безжировую (тощую) массы. Безжировая масса при саркопении у мужчин — менее 14,6 кг/м², у женщин — менее 11,4 кг/м² [2].

Двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия (Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA) часто используется в клинике благодаря относительной дешевизне и минимальной лучевой нагрузке. В ходе DXA также определяется СМИ (сумма измеренной мышечной массы верхних и нижних конечностей). Пороговые значения саркопении отражены в табл. 2.

Таблица 2
Диагностические критерии саркопении (по Rizzoli, 2013 и Prado, 2008)

| Оценочный критерий | Мужчины | Женщины |
|---|--|--|
| Объем скелетной мускулатуры | | |
| • СМИ по DXA | < 7,26 кг/м ² | < 5,45 кг/м ² |
| • БИА | < 14,6 кг/м ² | < 11,4 кг/м ² |
| • СМИ по КТ | < 52,4 см ² /м ² | < 38,5 см ² /м ² |
| Мышечная сила верхних конечностей | | |
| • Сила кистевого сжатия | < 30 кг | < 20 кг |
| Функциональное состояние мускулатуры | | |
| • 4-метровый пешеходный тест | < 1,0 м/с | < 1,0 м/с |
| • Краткий набор оценочных тестов физического состояния* | ≤ 8 | ≤ 8 |

Примечание: * — краткий набор оценочных тестов физического состояния (Short Physical Performance Battery) состоит из суммарной балльной оценки теста равновесия, пешеходного теста, теста «подъем со стула». Максимальное количество баллов равно 12.

Проблема саркопении в онкологии

Саркопения диагностируется у 20–70 % пациентов с распространенными ЗН [1, 8], при которых имеется сочетание снижения потребления пищи и белково-энергетической недостаточности, что влияет на метаболизм, приводя в конечном счете к потере скелетной мышечной массы и снижению функциональных возможностей организма [32].

Состояние саркопении ассоциировано с рядом негативных эффектов, оказываемых на организм пациентов в ходе системного противоопухолевого лечения при различных злокачественных опухолях [41]. Исследования азиатских коллег показали, что снижение ИМТ в сочетании со снижением СМИ в ходе химиотерапии при распространенных ЗН панкреатодуоденальной зоны является предиктором худшей выживаемости [7, 8].

Мета-анализ 2016 года, объединивший 38 исследований и 7843 пациента, показал, что низкий СМИ на момент диагностики ЗН был ассоциирован с худшей общей рак-ассоциированной выживаемостью, а также выживаемостью без прогрессирования у пациентов с различными солидными опухолями. При этом не было отмечено связи показателя СМИ с выживаемостью без прогрессирования [40].

Результаты других недавних исследований продемонстрировали важность сохранения объема скелетной мускулатуры у пациентов. Так,

ее снижение является предиктором токсичности фторпроизводных пиримидинов, производных платины, в том числе в составе схем CAPOX-B (оксалиплатин, капецитабин), а также гемцитабина и 5-фторурацила [7, 20, 32, 40], и предиктором летального исхода [15]. Следствием увеличения токсичности химиотерапии является необходимость редукция дозы препаратов или отказ от лекарственного противоопухолевого лечения, что происходит у половины пациентов с распространенными солидными опухолями [10, 33].

Аналогичные результаты были получены в исследовании С. Prado и соавт.: низкая масса скелетной мускулатуры является важным предиктором токсичности фторпиримидинов у женщин при применении традиционной дозировки химиопрепарата на единицу поверхности тела. Такое гендерное различие в токсичности можно объяснить, по мнению авторов, разницей в компонентном составе организма у женщин и мужчин [31]. Авторы предположили, что объемы скелетной мускулатуры и жировой ткани влияют на фармакокинетические свойства химиопрепаратов, т. е. гидрофильные препараты, к которым относится и 5-фторурацил, распределяются в безжировом компартменте, а липофильные — в жировом. Следовательно, при дефиците мышечной массы тела токсические реакции более выражены. В то же время Y. Choi с соавт. отмечают, что влияние саркопении на выживаемость

при проведении химиотерапии у больных распространенным раком поджелудочной железы проявлялось особо четко у мужчин [8].

Таким образом, СМИ является более значимым предиктором токсичности, чем ИМТ, поскольку распределение противоопухолевых препаратов в тканях и их токсичность определяется главным образом безжировой массой тела [31, 32].

С. М. Prado с соавт. Также доказали, что некоторые группы препаратов, в том числе противоопухолевых, например, сорафениб, являющийся мультикиназным ингибитором, в свою очередь, усиливают негативное влияние опухоли на состояние скелетной мускулатуры. Сходными эффектами обладают антиандрогенная гормональная терапия и статины (аторвастатин) [33].

Потерю мышечной ткани в процессе противоопухолевого лечения обуславливают, помимо прогрессирования опухоли, несколько факторов, а именно: снижение потребления макро- и микронутриентов и токсические эффекты химио- и химиолучевой терапии. Так, пациенты, проходящие курс ХЛТ по поводу ЗН головы и шеи, испытывают громадный энергетический дефицит в среднем в 55 ккал [19].

Саркопеническое ожирение

Не следует думать, что лица с алиментарно-конституциональным ожирением не страдают от мышечного истощения. Саркопеническое ожирение (СО) характеризуется снижением объема скелетной мускулатуры или мышечной функции на фоне нерационального питания, недостаточной физической активности, хронического воспаления и инсулинрезистентности [9, 45]. Это состояние диагностируется у пациентов, чей ИМТ превышает 25 кг/м², характеризуется перераспределением жировой ткани из конечностей в области туловища и жировой инфильтрацией скелетных мышц. Развивается оно преимущественно в среднем возрасте. СО также является предиктором неблагоприятного прогноза в онкологии [23, 32]. Так, К. М. Cho с соавт. показал, что СО является важным прогностически

неблагоприятным фактором при проведении паллиативной химиотерапии по поводу распространенных ЗН желчевыводящих путей [7].

Коррекция и профилактика саркопении

В настоящее время неоспоримо, что лечение и профилактика саркопении требуют мультидисциплинарного подхода. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что наиболее эффективно сочетание сбалансированного гипернитрогенного питания, адекватного обеспечения микронутриентами (особенно витамином D) и продолжительной аэробной и силовой физической нагрузки [25, 27, 35, 36, 38, 39, 46].

Метаболические изменения, происходящие в мышцах пожилых людей, способствуют снижению синтеза мышечного протеина по сравнению с молодыми при его одинаковом потреблении [27]. Согласно современным представлениям, для поддержания мышечной массы суточное потребление белка у пожилых людей должно составлять от 1,0 до 1,5 г белка на 1 кг массы тела в сутки. При этом большое значение уделяется не только количеству потребляемого белка, но и его качеству — протеин должен быть легко усвояем. Именно такое поступление ключевого макронутриента достигается приемом специализированного питания — пероральных сипинговых смесей, например, Нутридринк компакт протеина [27]. Данный сипинговый продукт с высоким содержанием белка и энергии в малом объеме — 18 г и 300 ккал в 125 мл соответственно также содержит все необходимые микроэлементы и витамины (2,1 мкг витамина D₃). Немаловажно, что в Нутридринк компакт протеине 24% энергии приходится на белок, а из 14,4 г белка (на 100 г продукта) 13,4 г приходится на казеин.

M. Tieland с соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, доказав эффективность сочетания продолжительных силовых физических упражнений (дважды в неделю в течение 24 недель) и потребления

протеина в количестве 30 мг (по 15 мг дважды в день) в борьбе с ВС. Так, в основной группе (n = 62) пожилых людей в возрасте 78 ± 1 года безжировая масса тела увеличилась с 47,2 до 48,5 кг, в контрольной группе динамики по этому показателю отмечено не было. При этом мышечная сила и функциональное состояние пожилых на фоне физической активности значительно улучшились как в основной, так и в контрольной группах [46].

Стимулировать синтез собственного мышечного белка возможно также путем введения незаменимых аминокислот, прежде всего лейцина, вызывающего анаболический эффект за счет активации сигнального пути mTOR [11].

Уровень 25 (ОН) витамина D (25[ОН] D — концентрация 25-гидрокси-холекальциферола в сыворотке крови) прогрессивно снижается с возрастом, результаты исследований демонстрируют его низкую концентрацию у пожилых. Дефицит витамина D ассоциирован со снижением мышечной силы [5, 26]. Согласно актуальным рекомендациям, у всех пациентов с саркопенией должен быть определен 25 (ОН) витамин D в сыворотке крови, и при его концентрации менее 100 нмоль/л необходимо назначение этого витамина [5, 27].

Попытки лечения ВС у пожилых мужчин тестостероном, предпринятые в последние годы, показали, что его введение ослабляет отдельные симптомы саркопении, включая деградацию мышечной массы и улучшает мышечную функцию (увеличивает силу кистевого сжатия) [12]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, предусматривающее шестимесячное введение тестостерона мужчинам, продемонстрировало обнадеживающие результаты, заключающиеся в увеличении объема мускулатуры нижних конечностей и силы кистевого сжатия [44]. Механизмы воздействия тестостерона на объем мышечной массы изучены недостаточно. Между тем ключевыми модуляторами в этом механизме являются трансмембранные рецепторные бел-

ки Notch-1, андрогенные рецепторы, а также инсулинподобный фактор роста IGF-I, действующие через тестостерон-опосредованные внутриклеточные рецепторы [18].

Попытка применения соматропина в комплексной терапии саркопении привела к неоднозначным результатам. Его неэффективность может быть объяснена развитием возрастной инсулинрезистентности или значительным уменьшением в мышцах количества рецепторов инсулинподобного фактора роста IGF-I, а также аффиных рецепторов [38].

Заключение

Проблема саркопении у онкологических больных остается недооцененной в повседневной клинической практике. При этом оценка компонентного состава тела с целью выявления саркопении должна быть неотъемлемым компонентом диагностического алгоритма у больных злокачественными опухолями, которым предполагается проведение химиотерапии. «Золотым стандартом» в диагностике саркопении является определение скелетного мышечного индекса (СМИ) при компьютерной томографии. При выявлении саркопении у пациента должна быть произведена коррекция доз химиопрепаратов, позволяющая нивелировать их негативное влияние на результаты лечения и качество жизни. На сегодняшний день доказана эффективность сочетания сбалансированного гипернитрогенного питания, адекватного обеспечения микронутриентами (особенно витамином D) и продолжительной аэробной и силовой физической нагрузки для коррекции и профилактики саркопении.

Список литературы

1. Лядов В. К., Буланова Е. А., Синицын В. Е. Возможности КТ при выявлении саркопении у больных с опухолевыми и воспалительными заболеваниями поджелудочной железы. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2012; 6 (1). 13–18.
2. Николаев Д. В., Смирнов А. В., Бобринская И. Г., Руднев С. Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.

3. Руководство по клиническому питанию. Под ред. В.М. Луфта, Санкт-Петербург, 2016, 484 с.
4. Baracos VE, Relman T, Mourtzakis M, et al. Body composition in patients with non-small lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91 (4): 1133S-1137S.
5. Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012; 13: 71–77.
6. Chapman I. Weight loss in older persons. *Medical clinics of North America.* 2011; 95 (3): 579–93.
7. Cho KM, Park H, Oh DY, et al. Skeletal muscle depletion predicts survival of patients with advanced biliary tract cancer undergoing palliative chemotherapy. *OncoTarget.* 2017; 8 (45): 79441–79452.
8. Choi Y, Oh DY, Kim TY. Skeletal muscle depletion predicts the prognosis of patients with advanced pancreatic cancer undergoing palliative chemotherapy. Independent of BMI. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0139749.
9. Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing.* 2010; 39 (4): 412–23.
10. Cushen SJ, Power DG, Ryan A.M. Nutrition assessment in oncology. *Top. Clin. Nutr.* 2015; 30 (1): 103–19.
11. Drummond MJ, Rasmussen BB. Leucine-enriched nutrients and the regulation of mTOR signaling and human skeletal muscle protein synthesis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2008; 11: 222–226.
12. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Yeckel CW, et al. Testosterone administration to older man improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002; 282: E601–607.
13. Ferrucci L, Penninx BW, Volpano S, et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high IL-6 serum levels. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002; 50: 1947–1954.
14. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults — current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2011; 12: 249–256.
15. Gonzales MC, Pastore CA, Orlandi SP, et al. Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99: 999–1005.
16. Goodpaster BH, Carlson CL, Visser M, et al. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: the health ABC study. *J. Appl. Physiol.* 2001; 90: 2157–2165.
17. Jansen I, Shepard DS., Katzmarzyk PT, et al. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004; 52: 80–85.
18. Kovacheva EL, Hikim AP, Shen R, et al. Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH2-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways. *Endocrinology.* 2010; 151: 628–638.
19. Kubrak C, Olson K, Jha N, et al. Clinical determinants of weight loss in patients receiving radiation and chemoradiation for head and neck cancer: A prospective longitudinal view. *Head Neck.* 2013; 35: P. 695–703.
20. Kurk S.A, Peeters P. H.M., Dorresteijn B, et al. Evolution of skeletal muscle mass (SMM) during palliative systemic in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients participating in the randomized phase 3 CAIRO3 study // Abstract ESMO 2016. Copenhagen, Denmark, 2016.
21. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, et al. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Maturitas.* 2012; 71: 109–114.
22. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013; 14 (8): 531–553.
23. Martin L., Birdsell L., Macdonald N., et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (12): 1539–1547.
24. Melton LJ, 3rd, Khosla S, Crowson CS. Epidemiology of sarcopenia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48: 625–630.
25. Messinger-Rapport B, Thomas D., Gammack H., et al. Clinical update on nursing home medicine: 2009. *J. Am. Med. Dir. Association.* 2009; 10: 530–53.
26. Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: An authentic strength preserving hormone. *Mol. Aspects. Med.* 2005. 26: 203–219.
27. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, et al. Society for Sarcopenia, Cachexia, Wasting Disease. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Association.* 2010; 11: 391–396.
28. Muller MJ, Wang Z, Heymsfield SB, et al. Advances in the understanding of specific metabolic rates of major organs and tissues in humans. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2013; 16: 501–508.
29. Muscaritoli M., Anker S.D., Argiles J. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics». *Clin. Nutr.* 2010. Vol. 29, № 2. P. 154–159.
30. Philippou A, Maridaki M, Halapas A, et al. The role of the insulin-like growth factor-I (IGF-I) in skeletal muscle physiology. *In Vivo.* 2007; 21:45–54.
31. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluoracil-based chemotherapy toxicity. *Clin. Cancer. Res.* 2007; 13 (1). 3264–3268.
32. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients' solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008; 29 (2). 154–159.
33. Prado CM, Antoun S, Sawyer MB. Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2011; 14 (3): 250–254.
34. Rizzoli R, Reginster JY, Arnal JF, et al. Quality of life in sarcopenia and frailty. *Calcif Tissue Int.* Springer. 2013. DOI 10.1007/s00223-013-9759-y.
35. Rolland Y, Onder G, Morley J, et al. Current and future pharmacological treatment of sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2011; 27: 423–447.
36. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *Clin. Geriatr. Med.* 2011; 27: 337–339.
37. Roubenoff, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2000; 55: M716-M724.
38. Sakuma K., Yamaguchi A. Molecular mechanisms in aging and current strategies to counteract sarcopenia. *Curr Aging Sci.* 2010; 3: 90–101.
39. Scott D., Blizzard L., Fell J, et al. The epidemiology sarcopenia in community living older adults: what role does lifestyle play? *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2010; 2: 125–134.
40. Shachar S, Williams G, Muss H, Nishijima T. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer.* 2016 Apr; 57: 58–67. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.030. Epub 2016 Feb 13. Review.
41. Sharma P, Zargar-Shoshtari K, Caracciolo JT, Fishman M, Poch MA, Pow-Sang J, Sexton WJ, Spiess PE. Sarcopenia as a predictor of overall survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol. Oncol.* 2015; 33: 339.e17–23.
42. Short KR, Nair KS. The effect of age on protein metabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2000; 3: 39–44.
43. Short KR, Vittone JL, Bigelow JL et al. Age and aerobic exercise training effects on whole body and muscle protein metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 286: E92-E101.
44. Sinha-Hikim I, Cornford M, Gaytan H, et al. Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fiber hypertrophy and satellite cells in community-dwelling older man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 3024–3033.
45. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2008; 11: 693–700.
46. Tieland M, Kirks ML, van der Zwaluw N, et al. Protein supplementation increases muscle mass gain during prolonged resistance-type exercise training in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Med. Dir. Association.* 2012; 13 (8): 713–719.
47. Verdijk LB, Kooman R, Schaart G, et al. Satellite cell content in specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007; 2902: E151-E157.
48. Wagners AJ, Conboy IM. Cellular and molecular signatures of muscle regeneration: current concepts and controversies in adult myogenesis. *Cell.* 2005; 122: 659–667.
49. Waters DL, Baumgartner RN, Garry PJ. Advantages of dietary, exercise-related, and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update. *Clin. Interv. Aging.* 2010; 5: 259–270.



Лечебное питание, обогащенное белком для успешной противоопухолевой терапии пациентов с онкологическими заболеваниями

Нехватка белка в ежедневном рационе:

Пациенту весом 60 кг с онкологическим заболеванием необходимо 1,5 г белка и 25 ккал на 1 кг массы тела.



2-3 бутылочки Нутридринк Компакт Протеин помогут восполнить норму дневного потребления белка.

Как восполнить дополнительную потребность в белке?



Одна бутылочка Нутридринк Компакт Протеин 125 мл содержит всё нижеперечисленное:¹



Нутридринк Компакт Протеин со вкусом персик-манго

18 г белка

Столько белка содержится в 3 яйцах или 100 г говядины.



300 ккал

Такая энергетическая ценность содержится в 4 кусках хлеба.



438 мг кальция

46% от рекомендуемой дневной нормы потребления. Столько кальция содержится в 2 стаканах молока.



2,6 г железа

20% от дневной нормы потребления. Столько железа содержится в 100 г говядины.



37,5 мг витамина С

37,5% от дневной нормы потребления. Столько витамина С содержится в 1 апельсине.



И ещё 15 минералов и 14 витаминов



¹ «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. Имеются противопоказания. Перед применением необходима консультация специалиста.

ООО «Нутриция Эдванс» (ОГРН 1115024009858).
Адрес: 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Лэнд», строение 1. Телефон: +7 (495) 228 3388.
Подробная информация содержится на сайте: www.nutridrink-oncology.ru.