

САРКОПЕНИЯ И ПЕРЕКРЕСТНЫЕ СИНДРОМЫ — ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.А. Шостак, А.А. Мурадянц, А.А. Кондрашов

*Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1*

Контакты: Анаида Арсентьевна Мурадянц elitarsoft@list.ru

Саркопения и перекрестные синдромы, такие как немощность и кахексия, являются важными медико-социальными проблемами ввиду их значительной распространенности и ассоциации с неблагоприятными исходами. В статье рассмотрены вопросы терминологии, классификации и дифференциации саркопении, немощности и кахексии; представлены основные подходы к диагностике, а также различные фенотипы саркопении в виде саркоостеопороза, саркопенического и остеосаркопенического ожирения. Важным достижением в понимании саркопении явилось выделение вторичных форм, ассоциированных с низкой физической активностью, нарушением питания или хроническими заболеваниями, в том числе воспалительными. Особый интерес вызывает изучение саркопении у больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: саркопения, немощность, кахексия, остеопороз, саркоостеопороз, саркопеническое ожирение, остеосаркопеническое ожирение, ревматоидный артрит, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, индекс аппендикулярной тощей массы, минеральная плотность кости, миостатин

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-10-14

SARCOPENIA AND OVERLAPPING SYNDROMES: THEIR VALUE IN CLINICAL PRACTICE

N.A. Shostak, A.A. Muradyantz, A.A. Kondrashov

Acad.A. I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

Sarcopenia and overlapping syndromes, such as decrepitude and cachexia, are important medical and social problems due to their high prevalence and association with unfavorable outcomes. The article describes some issues of terminology, classification and differentiation of sarcopenia, decrepitude and cachexia, main diagnostic principles as well as different sarcopenia phenotypes (like sarco-osteoporosis sarcopenic and osteosarcopenic obesity). Identification of sarcopenia secondary forms associated with low physical activity, eating disorders or chronic illnesses (including inflammatory ones) was an important achievement for better understanding of the disease. Studying of sarcopenia in people with rheumatoid arthritis is a matter of particular interest.

Key words: sarcopenia, decrepitude, cachexia, osteoporosis, sarco-osteoporosis, sarcopenic obesity, osteosarcopenic obesity, rheumatoid arthritis, dual-energy X-ray absorptiometry, appendicular lean mass index, bone mineral density, myostatin

Введение

«Здоровое старение» (healthy aging) — новая глобальная стратегия Всемирной организации здравоохранения, направленная на снижение заболеваемости и сохранение жизненной активности и благополучия в пожилом возрасте. По прогнозам доля лиц в возрасте 60 лет и старше к 2050 г. увеличится более чем вдвое и достигнет 2 млрд человек [1]. Саркопения признана одним из 5 основных факторов риска заболеваемости и смертности лиц старше 65 лет, однако в широкой клинической практике данный синдром остается недооцененным и редко диагностируемым.

Что такое саркопения и как ее диагностировать

Саркопения — это состояние, проявляющееся генерализованной прогрессирующей потерей скелетной

мышечной массы, мышечной силы и работоспособности, что приводит к немощности, снижению качества жизни и преждевременной смерти [2]. Саркопения наблюдается у 30 % людей в возрасте 60 лет и более чем в 50 % случаев у лиц старше 80 лет [3]. Снижение мышечной массы ассоциировано с низкой минеральной плотностью кости (МПК), высоким риском падений и переломов, а также такими метаболическими нарушениями, как ожирение, инсулинорезистентность и артериальная гипертензия [4]. Развитие саркопении характеризуется уменьшением количества и объема миофибрилл (преимущественно за счет снижения количества быстрых мышечных волокон II типа), инфильтрацией их жировой (миостеатоз) и соединительной тканью. Саркопения имеет многофакторную природу и напрямую связана с инволютивными и нейродегенеративными



Рис. 1. Методы оценки основных компонентов саркопении (адаптировано из [2])

процессами (снижением регенераторных возможностей сателлитных клеток (стволовых клеток мышечной ткани), снижением числа альфа-мотонейронов спинного мозга, митохондриальной дисфункцией мышечных клеток и т. д.), происходящими при старении [5]. Преобладание катаболических процессов с развитием дисбаланса между синтезом и распадом белков, увеличение выработки воспалительных медиаторов, снижение уровня анаболических гормонов (тестостерон, эстрогены, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста, витамин D и др.) обуславливают характерные для пожилого человека изменения композиционного состава тела в виде снижения мышечной и костной массы с повышением жировой массы или без.

Термин «саркопения» не так давно получил свое распространение в медицине. Впервые он был предложен I. H. Rozenberg в 1989 г. исключительно для описания процесса возрастной потери массы скелетной мускулатуры. И только в 2010 г. под эгидой трех сообществ — Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP), Европейского общества по клиническому питанию и обмену веществ (ESPEN-SIG) и Международной рабочей группы по саркопении (IWGS) — был принят консенсус, определивший, что такое саркопения и как ее диагностировать [2]. Вместе с тем многие вопросы по методам диагностики и пороговым значениям отдельных показателей саркопении, лечебным и превентивным вмешательствам остаются открытыми. Активно обсуждаются вопросы дифференциации саркопении с другими перекрестными синдромами, такими как немощность (хрупкость) и кахексия, их роль и значение в клинической практике.

Диагноз саркопении устанавливается при наличии сниженной мышечной массы в сочетании по крайней мере с 1 из 2 критериев — низкой мышечной силой и/или нарушением мышечной функции [2]. При наличии всех 3 критериев говорят о тяжелой степени саркопении, только 1 — о пресаркопении. Методы оценки саркопении представлены на рис. 1. Как и при остеопорозе, «золотым стандартом» в количественном определении мышечной массы является двухэнергетическая

рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) с использованием дополнительной программы «Все тело» [6]. Наряду с определением МПК исследуются такие компоненты состава тела (в % и абсолютных значениях), как жировая и безжировая (тощая) масса тела, содержание минерального компонента костной ткани. Саркопению диагностируют на основании подсчета индекса аппендикулярной тощей массы (ИАТМ), который определяется по соотношению суммарной тощей массы верхних и нижних конечностей (кг) к росту (м^2). Значения $\text{ИАТМ} \leq 7,26 \text{ кг/м}^2$ у мужчин и $\leq 5,45 \text{ кг/м}^2$ у женщин указывают на наличие саркопении [3]. EWGSOP в 2010 г. также был предложен алгоритм диагностики саркопении, в основе которого лежит определение скорости походки, в зависимости от значений которой в дальнейшем проводится динамометрия или ДРА с определением мышечной силы и массы (рис. 2). У лиц моложе 65 лет применение алгоритма возможно при наличии факторов риска.

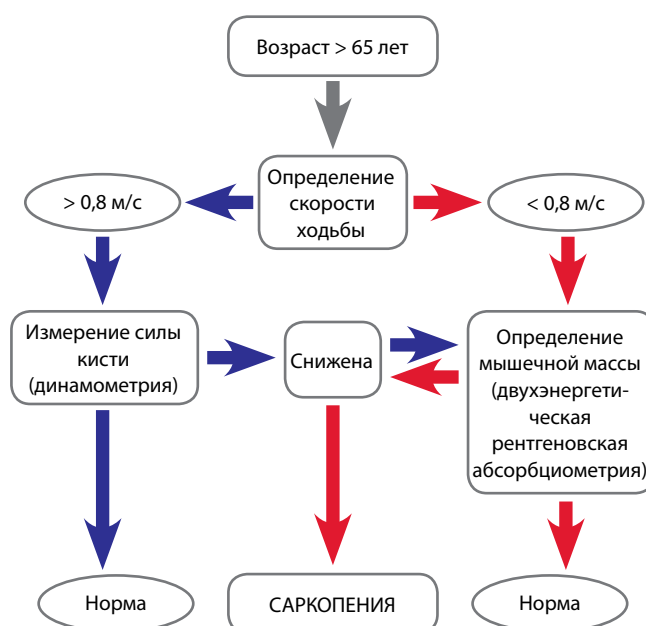


Рис. 2. Алгоритм диагностики саркопении (EWGSOP, 2010)

Перекрестные синдромы

Немощность (хрупкость, старческая астения) — клинический синдром индивидуальной уязвимости (беспомощности), сопровождающийся снижением физической и функциональной активности различных систем, адаптационного и восстановительного резерва. Немощность ассоциируется с полиморбидностью, когнитивными расстройствами, психологической и социальной дезадаптацией, повышенной смертностью [7]. Определяется немощность при наличии не менее 3 из 5 следующих критериев: медленная скорость ходьбы, сниженная сила кистей по данным динамометрии, непреднамеренная потеря веса (не менее чем на 4,5 кг за последний год), низкая физическая активность, слабость [8].

Кахексия представляет собой сложный метаболический синдром, обусловленный влиянием основного заболевания, и характеризуется снижением массы тела, мышечной массы с потерей жировой массы или без. Основными критериями кахексии являются: снижение веса $\geq 5\%$ в течение 12 мес и индекса массы тела (ИМТ) < 20 кг/м². Дополнительные критерии включают: снижение мышечной силы, снижение индекса тощей массы, утомляемость, анорексию, изменения лабораторных показателей крови — снижение альбумина ($< 3,2$ г/дл), анемия (гемоглобин < 12 г/дл), повышение воспалительных маркеров (С-реактивный белок $> 5,0$ мг/л, уровень интерлейкина-6 $> 4,0$ пг/мл) [9]. Для установления диагноза кахексии необходимо наличие основных критериев и не менее 3 дополнительных.

Таким образом, саркопения является одним из компонентов неможности и кахексии, но может существовать и как самостоятельный синдром. В этом случае саркопения выступает грозным предиктором данных состояний, требующим особого внимания и коррекции.

Вторичная саркопения

В настоящее время термин «саркопения» получил более широкое толкование и перестал рассматриваться как сугубо гериатрическая проблема. В зависимости

от причины выделяют первичную (возрастассоциированную) и вторичную саркопению [2]. Вторичная саркопения может быть обусловлена низкой физической активностью, нарушением питания и хроническими заболеваниями, в том числе воспалительными (рис. 3). Недавние исследования показали высокую распространенность саркопии среди пациентов с онкологическими заболеваниями (15–50 %), печеночной недостаточностью (30–45 %) и больных в критическом состоянии, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (60–70 %) [4, 10]. Саркопения является важным прогностическим показателем общей выживаемости больных с солидными опухолями [11], в том числе после оперативных вмешательств. Концепция саркопии активно изучается при хронической сердечной недостаточности [12], хронической обструктивной болезни легких, хронической почечной недостаточности [10, 13].

Особый интерес вызывает изучение саркопии у больных ревматоидным артритом (РА). РА является одним из наиболее тяжелых хронических иммуновоспалительных заболеваний суставов, приводящих к ранней инвалидизации и высокому риску преждевременной смерти. Костно-мышечные потери при РА в виде остеопороза и саркопии (или кахексии) обуславливают высокий риск падений и переломов, что значительно ухудшает течение и прогноз болезни. По данным оригинального исследования С.Е. Мясоедовой и соавт. [14], представленного в текущем номере журнала, у больных РА женского пола наблюдается статистически значимое снижение мышечной массы и МПК в шейке бедра, а также более частое выявление саркопии по сравнению с женщинами без РА. В нашем исследовании композиционного состава тела [15] было также выявлено значимое снижение ИАТМ у больных РА по сравнению с контрольной группой при отсутствии различий между группами по жировой массе. Снижение тощей массы значимо коррелировало с МПК бедренной кости и поясничного отдела позвоночника ($r = 0,3$), ИМТ ($r = 0,5$), силой сжатия кистей



Рис. 3. Причины вторичной саркопии (адаптировано из [2])

($r = 0,4$), рентгенологической стадией РА ($r = -0,4$) и значениями общего белка ($r = 0,5$).

Фенотипы саркопении

Саркопения редко существует изолированно и обычно сочетается с другими нарушениями состава тела — сниженной костной массой (*саркоостеопороз* или *остеосаркопении*), повышенной жировой массой (*саркопеническое ожирение*), либо и тем и другим (*остеосаркопеническое ожирение*). Как показано в статье С.Е. Мясодовой и соавт., данные фенотипы также характерны для больных РА [14].

Сочетание саркопении и остеопороза представляет собой опасный дуэт, так как вдвое увеличивает риск переломов и преждевременной смерти пациентов [16]. В ряде исследований показано, что значения мышечной массы конечностей достоверно ниже у женщин с остеопорозом, чем в группе с нормальной МПК [15, 17]. Выявлена положительная связь между снижением мышечной массы и МПК у женщин в постменопаузе. Развитие саркопении отмечено у 50 % женщин с остеопорозом и у 25 % женщин с остеопенией [17]. Саркопения и остеопороз имеют общие патофизиологические механизмы развития, факторы риска, подходы в диагностике и лечении, что позволяет думать о возможной взаимосвязи этих состояний. Согласно последним данным, костно-мышечное взаимодействие осуществляется с помощью биологически активных веществ, продуцируемых костной и мышечной тканью, которые в будущем могут стать потенциальными биомаркерами и мишенями для таргетной терапии [18]. Одним из активно изучаемых миокинов является *миостатин*, выработка которого усиливается при иммобилизации, инфекциях, травме и других патологических состояниях [19]. *Миостатин* подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани, а также обладает антиостеогенным действием. В настоящее время ведутся экспериментальные и клинические исследования по использованию ингибиторов миостатина в лечении саркопении и остеопороза [19].

Саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение — наиболее неблагоприятные сложные метаболические

нарушения, развитие которых ассоциируется с высоким уровнем коморбидности, кардиоваскулярного риска и смертности [20]. Саркопеническое ожирение повышает на 23 % риск развития кардиоваскулярных заболеваний и на 42 % риск застойной сердечной недостаточности по сравнению с лицами, не страдающими ожирением и саркопенией [21]. В одном из исследований было продемонстрировано 8-кратное повышение риска метаболического синдрома, артериальной гипертензии и дислипидемии у лиц, имеющих саркопеническое ожирение [20]. Саркопения и ожирение обладают взаимоусугубляющим действием: саркопения приводит к снижению физической активности и как следствие — к увеличению жировой массы, тогда как развитие ожирения сопровождается повышением продукции провоспалительных цитокинов, нарушением регуляции секреции лептина и адипонектина, снижением чувствительности мышц к инсулину, что еще больше усугубляет саркопению. Недавний метаанализ показал 24 % увеличение риска смерти от всех причин у лиц, страдающих саркопеническим ожирением, особенно у мужчин, по сравнению с пациентами без данных нарушений [22].

Заключение

Таким образом, саркопения и перекрестные с ней синдромы являются важными клиническими проблемами в силу их значительной распространенности и ассоциации с неблагоприятными исходами. Усилия по снижению риска заболеваемости и смертности населения должны быть сосредоточены не только на профилактике ожирения, но и на сохранении и увеличении мышечной массы и силы. С учетом актуальности проблемы принято решение о внесении саркопении в Международную номенклатуру и классификацию болезней следующего издания. Дальнейшее изучение процессов костно-мышечного и жирового взаимодействия является перспективным научным направлением, которое позволит разработать новые терапевтические стратегии, более действенные меры профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всемирный доклад о старении и здоровье. ВОЗ, 2016 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049_rus.pdf. [World report on aging and health. WHO, 2016 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049_rus.pdf. (In Russ.)].
2. 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.
3. Baumgartner R.N., Koehler K.M., Gallagher D. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147(8):755–63.
4. Peterson S. J., Braunschweig C.A. Prevalence of Sarcopenia and Associated Outcomes in the Clinical Setting. *Nutr Clin Pract* 2016;31(1):40–8.
5. Yakabe M., Ogawa S., Akishita M. Clinical Manifestations and Pathophysiology of Sarcopenia. *RNA and Transcription* 2015;1(2):10–7.
6. Messina C., Monaco C.G., Olivieri F.M. et al. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition in patients with secondary osteoporosis. *Eur J Radiol* 2016;85(8):1493–8.
7. Dodds R.M., Sayer A.A. Sarcopenia, frailty and mortality: the evidence is growing. *Age Ageing* 2016;45(5):570–1.

8. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146–56.
9. Evans W.J., Morley J.E., Argiles J. et al. Cachexia: a new defenition. *Clin Nutr* 2008;27(6):793–9.
10. Kizilarslanoglu M.C., Kuyumcu M.E., Yesil Y, Halil M. Sarcopenia in critically ill patients. *J Anesth* 2016;30(5):884–90.
11. Shachar S.S., Williams G.R., Muss H.B., Nishijima T.F. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer* 2016;57:58–67.
12. Collamati A., Marzetti E., Calvani R. et al. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *J Geriatr Cardiol* 2016;13(7):615–24.
13. Hirai K., Ookawara S., Morishita Y. Sarcopenia and Physical Inactivity in Patients With Chronic Kidney Disease. *Nephrourol Mon* 2016;26;8(3):e37443.
14. Мясоедова С.Е., Рубцова О.А., Мясоедова Е.Е. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите. *Клиницист* 2016;10(3):41–6.
15. Shostak N.A., Muradyants A.A., Kondrashov A.A. et al. Sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *J Frailty Aging* 2014;3(1):61.
16. Crepaldi G., Maggi S. Sarcopenia and osteoporosis: a hazardous duet. *J Endocrinol Invest* 2005;28(10 Suppl):66–8.
17. Walsh M.C., Hunter G.R., Livingstone M.B. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int* 2006;17(1):61–7.
18. Kawao N., Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *J Cell Biochem* 2015;116(5):687–95.
19. Kaji H. Effects of myokines on bone. *Bonekey Rep* 2016;5:826.
20. Choi K.M. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med* 2016;31(6): 1054–60.
21. Wannamethee S.G., Atkins J.L. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc* 2015; 74(4):405–12.
22. Tian S., Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int* 2016;169(2): 155–66.