

УДК 616.74-009.1-092.9

САРКОПЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ
(Обзор литературы)

Р.Р. Давузов, Б.А. Какеев, И.С. Сабиров, Л.Г. Цой, К.А. Джайлобаева, И.Т. Муркамилов, И.Г. Кинванлун

Представлен обзор литературных данных о распространенности, диагностике и возможностях лечения саркопенического синдрома при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. Обзор позволит оценить прогноз, определить тактику ведения и лечения саркопенического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Ключевые слова: саркопения; пожилой и старческий возраст; мышечная масса; хроническая сердечная недостаточность.

SARCOPENIC SYNDROME – MODERN LOOK OF THE PROBLEM
(Review)

R.R. Davuzov, B.A. Kakeev, I.S. Sabirov, L.G. Tsoi, K.A. Dzhaulobaeva, I.T. Murkamilov, I.G. Kinvanlun

The article presents a review of literature data on the prevalence, diagnosis and treatment options for sarcopenic syndrome in chronic heart failure in elderly and senile patients. The review will allow you to evaluate the prognosis, determine the tactics of management and treatment of sarcopenic syndrome in patients with chronic cardiac disease has not only medical but also social significance.

Keywords: sarcopenia; elderly and senior age; muscle mass; chronic heart failure.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место среди причин инвалидизации и смертности людей старшего возраста. Одной из важнейших проблем медицины является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), распространенность которой приближается к масштабам эпидемии. Это происходит по разным причинам, играют роль и увеличение продолжительности жизни, и более эффективные схемы лечения больных. На поздних стадиях ХСН часто сопровождается потерей мышечной массы и силы [1, 2]. По данным американского центра по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention), саркопения – это один из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности у лиц старше 65 лет [3]. Решение стратегической задачи увеличения продолжительности жизни требует поиска маркеров прогрессирования дисфункции сердца на фоне кардиоваскулярной патологии и инволютивных изменений. Старение человеческого организма приводит к постепенному сокращению резерва адаптационных возможностей, формированию состояния хрупкости – повы-

шенной уязвимости к воздействию различных факторов, одним из которых выступает саркопения [1, 2]. Вплоть до 1989 г., когда I.H. Rosenberg предложил термин “саркопения” для описания процесса возрастной потери массы скелетной мускулатуры, эта проблема как отдельная составляющая старения не рассматривалась [3–5].

Согласно Европейскому консенсусу по саркопении (2010), под термином “саркопения” понимают уменьшение мышечной массы тела и снижение функции мышц (силы и производительности), обусловленные возрастными нейрогуморальными сдвигами, нарушениями питания или мышечным катаболизмом, также ее определяют как состояние, при котором масса скелетной мускулатуры больного находится в диапазоне менее 5 перцентиля данного показателя здоровых взрослых людей того же возраста и пола, т. е. ниже двух стандартных отклонений от средней величины названного показателя [4, 5].

Диагностическими критериями саркопении, по рекомендациям European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP, 2009)

являются снижение мышечной массы, мышечной силы и мышечной функции [5]. Для определения массы скелетной мускулатуры в клинических исследованиях используют следующие методы – компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, двухфотонную рентгеновскую абсорбциометрию, биоимпедансный анализ, тотальное или частичное определение калия в обезжиренных мягких тканях и антропометрию. В клинической практике чаще используются биоимпедансный анализ, двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия.

Для определения силы скелетной мускулатуры в клинической практике чаще используется динамометрия, определение степени сгибания/разгибания коленного сустава, пиковой скорости выдоха.

Для определения функциональных возможностей мышечной ткани в клинических исследованиях используют следующие методы: Short Physical Performance Battery (SPPB)-тест, тест на определение скорости ходьбы, тест “Подъем по лестнице”, тест “Подняться и пройти”. Методы, чаще используемые в клинической практике: SPPB-тест, тест на определение скорости ходьбы, тест “Подъем по лестнице” [5, 6].

Диагноз “Саркопения” был официально включен в дополненную X международную классификацию болезней (МКБ-10) под кодом M 62.84 в сентябре 2016 г. [7, 8].

По оценкам международных экспертов, саркопения станет к 2045 г. общемировой проблемой. Это связано со старением населения нашей планеты, увеличением продолжительности жизни и, следовательно, числа лиц пожилого и старческого возраста. Распространенность саркопении в мире при этом вырастет на 70 % – с 19 млн (в 2016 г.) до 32 млн человек (в 2045 г.) [8].

Средняя ежегодная потеря мышечной массы составляет около 1 % у лиц старше 35–40 лет, ее значительное ускорение отмечается после 60 лет. Инволютивные изменения в сердечной мышце, проявляющиеся в форме кардиосклероза, очаговой атрофии мышечных волокон, разрастания соединительной ткани в интерстиции, снижения энергетического и минерального обмена, эффективности механизма Франка – Старлинга, положительного инотропного влияния эндогенных катехоламинов, приводят к развитию феномена “уязвимости сердца”, в результате которого снижается сократительная способность миокарда, ограничивается функциональный резерв сердечного выброса при стрессовых воздействиях. Морфологические и функциональные изменения сердца и сосудов при старении обусловлены сочетанием миокардиального стресса вследствие увеличения пред- или пост-

нагрузки, активации окислительного повреждения и нейрогуморальных сдвигов, вызывающих развитие компенсаторной гипертрофии и ремоделирования миокарда, предопределяя формирование его дисфункции и в дальнейшем ХСН [9].

Частое сосуществование саркопении при ХСН определяется возможным результатом их общих патофизиологических путей, связанных с изменением потребления питательных веществ и всасывания, а также воспалительных процессов, метаболических и вегетативных расстройств. Эти комбинированные процессы приводят к ультраструктурным аномалиям мышц, изменениям митохондриальной структуры и функции усиления окислительного стресса, а также сдвига в распределении волокон, что, в конечном итоге, приводит к снижению толерантности к физической нагрузке [10].

У пациентов с ХСН, как правило, повышены воспалительные маркеры. Следует отметить, что фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и его растворимые рецепторы были связаны со снижением мышечной массы и силы в течение пяти лет наблюдения в выборке из более чем 2000 пожилых людей, участвующих в исследовании “Здоровье, старение и состав тела” (Health ABC-исследование) [11, 12]. ФНО- α индуцирует апоптоз митохондриальных ядер, в то время как фактор транскрипции NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) стимулирует протеолиз и ингибирует транскрипцию генов, кодирующих тяжелые цепи миозина. ФНО- α стимулирует также локальный синтез других провоспалительных цитокинов через паракринный эффект [13]. Sato S. и соавторы [14] показали, что ФНО- α как слабый индуктор апоптоза уменьшает митохондриальный процесс окислительного фосфорилирования, а также ингибирует ангиогенез в скелетных мышцах.

L.A. Schaap и др. [15] показали, что высокий уровень интерлейкина (ИЛ-6) и С-реактивного протеина (СРП) повышает риск потери мышечной силы в пожилом возрасте. И, наконец, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α могут вызвать анорексию и липолиз, тем самым способствуя снижению веса [16].

Миостатин является негативным регулятором мышечной массы. Действие миостатина выражается, главным образом, в скелетных мышцах, где он работает как индуктор атрофии мышц. Эффект миостатина также определяется и в миокарде, где он оказывает антигипертрофический и профиброзный эффекты [17].

Гормон роста (HGH) и инсулин-подобный фактор роста уровня-1 (ИФР-1) при саркопении выступают как анаболические гормоны. Возрастное снижение уровня гормона роста (HGH) и инсулин-подобного фактора роста уровня-1 (ИФР-1)

коррелируют с пониженной мышечной массой [18].

Тестостерон также был исследован как возможный фактор, участвующий в саркопении. Низкий уровень тестостерона, являясь частой находкой у пациентов с ХСН, как полагают, способствует прогрессированию сердечной дисфункции через изменение периферического сосудистого сопротивления, увеличения постнагрузки и снижения сердечного выброса [19].

Касаясь вопросов стратегий терапии, которые одновременно нацелены на нарушение функции сердца и саркопении, следует отметить, что количество принимаемой пищи людьми в пожилом возрасте уменьшается – развивается возрастная анорексия, вследствие влияния висцеральных, гормональных, неврологических, фармакологических и психосоциальных факторов. В исследовании N. Sayhoun (1992) отмечено, что более 50 % пожилых людей употребляют менее 1,0 г/кг/день белка. Результаты исследования R. Roubenoff, и др. (2000) показали, что 30 % лиц пожилого возраста употребляют менее 0,8 г/кг/день белка, 15 % – менее 0,6 г/кг/день. Употребление белка менее 0,45 г/кг/день приводит к прогрессивной и быстрой потере тощей массы и изменению функционального состояния мышечной ткани. В исследовании S. Solerte (2008) установлено, что дополнительное назначение пациентам с саркопенией белка в дозе 0,25 г/кг/день вызывало достоверное повышение тощей массы. Оптимальным количеством потребляемого белка у пожилых людей является 1,2–1,5 г/кг/день, в то время как для человека средних лет – 0,8 г/кг/день. Предварительные результаты недавно опубликованного рандомизированного исследования показали, что оптимальным количеством высококачественного белка является 25–30 г за один прием пищи, так как более высокое содержание белка не вызывает стимуляцию синтеза белка мышечной ткани [3].

Следует отметить, что Европейское общество кардиологов рекомендует пациентам с ХСН регулярные аэробные упражнения для улучшения функциональных возможностей и симптомов [10].

Дефицит тестостерона часто наблюдается у больных с ХСН и связан с атрофией мышц, снижением функциональной способности пациентов и повышением смертности. G. Caminiti и др. изучили 70 мужчин со стабильной ХСН, которым случайным образом назначали либо внутримышечные инъекции тестостерона каждые шесть недель, или плацебо [20]. В группе вмешательства пиковое потребление кислорода, расстояние ходьбы и массы тела значительно улучшились после 12 недель лечения. Аналогичные результаты были получены

в исследовании, когда проверили эффект тестостерона трансдермальных пластырей по сравнению с плацебо у пожилых женщин с ХСН [10].

Грелин представляет собой пептидный гормон, вырабатываемый в основном в фундальном отделе желудка. Грелин способствует моторной функции желудка, стимулирует аппетит. Из-за своих анаболического, анорексигенного и противовоспалительного свойств грелин представляет собой перспективный вариант лечения атрофии мышц, связанной со старением и различными болезненными состояниями. Небольшое, неконтролируемое исследование с внутривенной инфузией грелина у 10 пациентов с ХСН показало улучшение функции левого желудочка, повышение толерантности к физической нагрузке, увеличение мышечной силы и мышечной массы тела [21].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), выступающие в качестве препаратов первого ряда для лечения ХСН, обладают множеством экстракардиальных эффектов, некоторые из которых можно было бы направить для управления потерей веса тела. S.D Anker и др. обнаружили, что у пациентов с ХСН, тех кто принимает ингибитор АПФ – эналаприл, имели более низкие шансы потерять вес по сравнению с пациентами, не принимающими этот препарат [22]. Характер этих исследований не уточняет эффекты ингибиторов АПФ на физическую работоспособность и прямое действие на скелетные мышцы. Тем не менее, доклинические исследования позволяют предположить, что ингибиторы АПФ и БРА обладают мышечно-защитными свойствами, охватывающими функции митохондрий, окислительный стресс, чувствительность к инсулину и воспаление [23].

Бета-блокаторы, как и ингибиторы АПФ, представляют собой фундаментальную основу в лечении ХСН. Исследования также показали, что карведилол и бисопролол снижают риск потери веса у пациентов с ХСН [24, 25].

Ведутся дискуссии о назначении витамина D в лечении саркопении. Так, низкий уровень витамина D в крови был связан с уменьшением мышечной массы и физической работоспособности у пожилых людей с ХСН и без него [26]. Таким образом, назначение витамина D рассматривается как перспективная стратегия для управления саркопенией. Исследование показало, что 13-недельное назначение витамина D и обогащенного лейцином сывороточного белка улучшило мышечную массу и функцию нижних конечностей среди пожилых людей с саркопенией [27]. Другое исследование – у женщин в постменопаузе – показало, что витамин D увеличивает мышечную силу и предотвра-

щает потерю мышечной массы в течение девяти месяцев наблюдения [28]. Мета-анализ из семи рандомизированных, контролируемых исследований подтвердил, что назначение витамина D может снижать уровень паратиреоидного гормона и воспалительных цитокинов у пациентов с ХСН, тогда как никаких положительных эффектов для функции левого желудочка и толерантности к физическим нагрузкам не было выявлено [29]. Эти результаты требуют дальнейших исследований, для оценки возможностей применения витамина D, который мог бы сыграть важную роль в лечении саркопении у пациентов с ХСН.

Таким образом, саркопения как показатель физиологического старения, сопровождающая многие заболевания, ухудшает клиническое состояние пациентов, в том числе и при ХСН, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Оценка прогноза, определение тактики ведения и лечения саркопенического синдрома у больных с ХСН имеет не только медицинское, но и социальное значение. Поэтому вопросы нейрогуморальных сдвигов, нарушение питания, мышечного катаболизма при уменьшении мышечной массы тела, снижении функции мышц при ХСН, особенно у лиц пожилого и старческого возраста требуют дальнейшего изучения, а возможности коррекции саркопенического синдрома должны шире внедряться в клиническую практику.

Литература

1. Ундрицов В.М. Саркопения – новая медицинская нозология / В.М. Ундрицов, И.М. Ундрицов, Л.Д. Серова // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. 2009. Т. 4. № 31. С. 7–16.
2. Stephen W. C., Janssen I. Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly // J. Nutr. Health Aging. 2009. Vol. 13. № 5. P. 460–466.
3. Povorozniuk V.V. Sarcopenia: literature review and results of own research // REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY // ENDOCRINE OSTEOARTHOLOGY. 2013. Т. 1. № 9. С. 16–23.
4. 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.
5. 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. Vol. 39. № 4. P. 412–423.
6. Лядов В.К. Саркопения как ведущий компонент синдрома раковой кахексии / В.К. Лядов, Е.А. Буланова, А.П. Серяков // РЖГГК. 2012. Т. 22. № 1. С. 4–8.
7. Anker S.D., Morley J.E., von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia // J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2016. Vol. 7. № 5. P. 512–514.
8. Хорошилов И.Е. Саркопения у больных: возможности диагностики и перспективы лечения / И.Е. Хорошилов // Медицинский науч.-практ. портал “Лечащий врач”. URL: <https://www.lvrach.ru/2017/08/15436784/>.
9. Медведев Н.В. Возраст-ассоциированная саркопения как маркер инволютивной хрупкости и предиктор миокардиальной дисфункции при старении / Н.В. Медведев, Н.К. Горшунова. Курск, 2013. С. 40–42.
10. Collamati A., Marzetti E., Calvani R. et al. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies // J Geriatr Cardiol. 2016; 13(7):615–624. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.004.
11. Schaap L.A., Pluijm S.M.F., Deeg D.J.H. et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64:1183–1189.
12. Цой Л.Г. Ассоциация цитокинов с гемодинамическими и метаболическими факторами у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений / Л.Г. Цой, Т.Б. Залова, Н.С. Сатиева и др. // Вестник КPCY. 2017. Т. 17. № 7. С. 76–79.
13. Tisdale M.J. Biomedicine. Protein loss in cancer cachexia // Science. 2000; 289: 2293–2294.
14. Sato S., Ogura Y., Mishra V. et al. TWEAK promotes exercise intolerance by decreasing skeletal muscle oxidative phosphorylation capacity // Skelet Muscle. 2013; 3:18.
15. Schaap L.A., Pluijm S.M.F., Deeg D.J.H. et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (Sarcopenia) and strength // Am J Med. 2006;119:526.e9–526.e17.
16. Morley J.E., Thomas D.R., Wilson M-MG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance // Am J Clin Nutr. 2006;83:735–743.
17. Breitbart A., Auger-Messier M., Molkentin J.D. et al. Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011;300:H1973–H1982.
18. Onder G., Liperoti R., Russo A. et al. Body mass index, free insulin-like growth factor I, and physical function among older adults: results from the iSIRENTE study // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006;291:E829–E834.
19. Brink M., Price S.R., Chrast J. et al. Angiotensin II induces skeletal muscle wasting through enhanced protein degradation and down-regulates auto-

- crine insulin-like growth factor I // *Endocrinology*. 2001;142:1489–1496.
20. *Caminiti G., Volterrani M., Iellamo F. et al.* Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study // *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:919–927.
 21. *Nagaya N., Moriya J., Yasumura Y. et al.* Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure // *Circulation*. 2004;110:3674–3679.
 22. *Anker S.D., Negassa A., Coats A.J. et al.* Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study // *Lancet (London, England)* 2003; 361:1077–1083.
 23. *Burks T.N., Andres-Mateos E., Marx R. et al.* Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia // *Sci Transl Med*. 2011; 3:82ra37.
 24. *Anker S.D., Coats A.J.* Does carvedilol prevent and reverse cardiac cachexia in patients with severe heart failure? Results from the COPERNICUS study // *Eur Heart J*. 2002; 23:394.
 25. *Anker S.D., Lechat P., Dargie H.J.* Prevention and reversal of cachexia in patients with chronic heart failure by bisoprolol: Results from the CIBIS-II study // *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:156–157.
 26. *Wicherts I.S., van Schoor N.M., Boeke A.J. et al.* Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons // *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:2058–2065.
 27. *Bauer J.M., Verlaan S., Bautmans I. et al.* Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:740–747.
 28. *Cangussu L.M., Nahas-Neto J., Orsatti C.L. et al.* Effect of vitamin D supplementation alone on muscle function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Osteoporos Int*. 2015;26: 2413–2421.
 29. *Jiang W.L., Gu H.B., Zhang Y.F. et al.* Vitamin D supplementation in the treatment of chronic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin Cardiol*. 2016; 39:56–61.