



СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ САРКОМЫ

Арутюнов Г.П.,
Соколова А.В.,
Драгунов Д.О.

МОСКВА
2025

УДК 61
ББК 53.0; 57.4
С 56

Современные проблемы диагностики и лечения саркопении /
Арутюнов Г.П., Соколова А.В., Драгунов Д.О. – М.: РАН, 2025. – 384 с.

Эта книга посвящается:

Посвящается 300-летию Российской академии наук –
в знак признания её выдающегося вклада
в развитие отечественной и мировой науки,
медицины и образования.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	7
Глава I. Эпидемиология саркопении	9
Список литературы	16
Глава II. Классификация саркопении	19
Классификация по этиологии	19
Классификация по длительности течения	20
Классификация по степени тяжести	21
Саркопеническое ожирение	23
Саркопении при других синдромах	25
Список литературы	30
Глава III. Патогенез саркопении	32
Роль хронического воспаления в развитии саркопении	32
Ось «кишечник – сердце – мышцы»: перекрестные механизмы влияния	26
Патогенетическая роль натрия в развитии саркопении	70
Роль инфламмасомы NLRP3 в развитии саркопении	82
Список литературы	90
Глава IV. Диагностические подходы к выявлению саркопении	102
История и эволюция методов оценки состава тела человека	102
Современные критерии и алгоритмы диагностики саркопении	108
Скрининговые методы диагностики саркопении	118
Опросники и шкалы для выявления саркопении	119

Функциональные тесты в диагностике саркопении	153
Антропометрические методы оценки мышечной массы при саркопении	165
Методы оценки мышечной силы	166
Биохимические маркеры саркопении	167
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в диагностике саркопении	169
Применение биоимпедансного анализа в диагностике саркопении	170
Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография в визуализации мышечной массы при саркопении	172
Диагностика саркопении методом ультразвуковой визуализации	173
Список литературы	209
Глава V. Клиническая картина саркопении	217
Клинические симптомы саркопении	217
Факторы, способствующие развитию саркопении	218
Саркопения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек	224
Кардиосаркопения	252
Саркопения у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких	259
Список литературы	283
Глава VI. Лечение саркопении	293
Медикаментозное лечение саркопении: современные подходы	294
Метформин как потенциальный фармакологический агент при саркопении	299
Клинические эффекты метформина у пациентов с саркопенией, предиабетом и ХСН: фокус на физическую функцию и метаболизм КЦЖК	308

Современные стратегии нутритивной коррекции саркопении	315
Влияние модели питания на развитие саркопении	337
Роль физической активности в профилактике и лечении саркопении	347
Список литературы	364
Список сокращений	377
Благодарности	382
Об авторах	383

ВВЕДЕНИЕ

В современной клинике внутренних болезней возникла парадоксальная ситуация: количество пациентов с установленным симптомом саркопении увеличивается, а в программе по терапии высшей школы этой проблеме практически не уделяется внимание. Такое положение дел привело к тому, что практикующий терапевт мало информирован об этой проблеме и полагает, что саркопения относится к компетенции гериатра. Бесспорно, такое мнение ошибочно. Восполнить информационный пробел по этой проблеме призван материал этой главы, отражающий современный уровень знаний вопросов патогенеза, диагностики и лечения этого синдрома. Применение этих сведений на практике позволит интернисту значимо улучшить качество жизни пациентов и повлиять на продление активного периода жизни.

Термин «саркопения» (*sarx* – тело, плоть, *penia* – снижение), введенный Rosenberg I.H. в 1989 г., уже более трети века используется в практике терапевта. Бесспорно, клинический симптом уменьшения массы тела был известен и врачам Древнего Рима, и в последующие века. В 30-х годах XX в. использовался термин «сенильная атрофия», подразумевавший возраст-ассоциированное уменьшение массы тела. С начала 90-х годов прошлого века интерес к проблеме потери мышечной массы значимо возрос, что обусловлено мировой тенденцией увеличения продолжительности жизни и, следовательно, резким увеличением пожилых пациентов, для которых потеря мышечной массы стала фактором, определяющим в первую очередь качество и во многом продолжительность жизни. За это время термин, первоначальный смысл которого соответствовал только уменьшению массы скелетной мускулатуры в процессе естественного старения, претерпел существенные изменения и дополнения. В понятие саркопении, помимо снижения массы мышц, стали включать еще один параметр – снижение мышечной силы и мощности, развиваемых мышечным волокном (динапения), т.е. анатомическое понятие было дополнено функциональной составляющей. В 1998 г. Baumgartner R.N. ввел понятие «синдром саркопении», объединив снижение массы мышц с обусловленными этим явлением клинически значимыми последствиями, в первую очередь – падениями пациента. Установлено, что масса мышц и развиваемая ими сила – не синонимы: потеря силы мышц и мощности превышает уменьшение размера и объема мышц.

Снижение величины отношения силы, развиваемой мышцей, к площади ее поперечного сечения и максимальной мощности, развиваемой мышцей, к ее объему становится доминирующим процессом. Итак, объем и сила мышц не связаны прямой пропорциональной зависимостью, а это означает, что снижение силы и мощности мышц (малая мобильность пациента, утомляемость, немощность, падения с высоты тела и последующие переломы, затруднения при вставании со стула и кровати и т.д.) далеко не всегда обусловлено только

уменьшением мышечной массы. В реальной практике нередко снижение функциональных показателей опережает изменения анатомического субстрата. Новая трактовка понятия саркопении приобретает особый смысл в практике интерниста, так как отражает новое, более широкое понятие: дефицит функции скелетной мускулатуры (Skeletal Muscle Function Deficit – SMFD) (Correa-de-Araujo R., 2014). Дефицит функционального статуса мышц может развиваться не только у пожилых, но и у молодых – и вообще в любом возрасте – при наличии хронических заболеваний, таких как сахарный диабет (СД), ХБП, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ХСН. Если функциональный дефицит не сочетается с дефицитом массы мышц, что нетипично для престарелых пациентов, то такое состояние можно обозначить как динапенический дефицит функции мышц. Интернисту важно расширить свое представление о функциональном состоянии мышц и учесть, что, помимо двигательной функции, мышцы являются главным потребителем глюкозы (связь с предиабетом и СД), обладают эндокринной функцией, синтезируя миокины, взаимодействуя с адипокинами и влияя на липолиз в жиродержащих тканях.

Следовательно, уместно говорить не только об изменении функциональных свойств мышц и связанных с этим нарушений моторной функции пациента, но о более широком понятии в клинических проявлениях внутренних болезней – симптомокомплексе – дефиците функционального статуса мышечной массы, который может сочетаться с дефицитом мышечной массы (саркопении), а может быть изолированным (динапения).

Снижение мышечной массы является обязательным критерием саркопении. Этот симптомокомплекс должен учитываться терапевтом, так как является самостоятельным фактором риска ускорения прогрессии хронических заболеваний и повышения риска смерти на любом этапе континуума патологического состояния.

Таким образом, в программу анализа статуса пациента и программу лечения должны быть внесены новые элементы: анализ исходного состояния и последующей динамики мышечной массы, мышечной силы и мощности, а также медикаментозные подходы к коррекции патологического состояния.

Глава 1.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САРКОПЕНИИ

Определение распространённости саркопении представляет значительные трудности из-за разнородности используемых диагностических критериев и методов измерения. Тем не менее, в последние годы наблюдается значительный рост числа публикаций, посвящённых изучению распространённости саркопении, её факторов риска и последствий. Многие современные исследования используют стандартизированные определения, что позволяет проводить сопоставительный анализ данных по мере накопления научных сведений. В табл. 1 представлены оценки распространённости саркопении, полученные в различных популяционных исследованиях. Как видно, значения варьируют в широких пределах не только между различными работами, но и внутри одного исследования при использовании различных диагностических критериев. Увеличение числа публикаций, посвящённых эпидемиологии саркопении, способствовало уточнению её распространённости, а также появлению метааналитических работ и систематических обзоров, объединяющих данные различных исследований. Так, в систематическом обзоре и метаанализе Mayhew и соавт. [Mayhew и др., 2019] были проанализированы данные 109 исследований, использовавших восемь различных диагностических критериев саркопении, включая EWGSOP, AWGS, FNIH и IWGS. В совокупности было рассмотрено 227 оценок распространённости среди лиц пожилого возраста (>60 лет), не имеющих специфических заболеваний. Согласно результатам, общая распространённость саркопении варьировала от 9,9% до 40,4%, а наименьшие показатели были отмечены при использовании критериев EWGSOP/AWGS (12,9%, 95% ДИ: 9,9–15,9%), IWGS (9,9%, 95% ДИ: 3,2–16,6%) и FNIH (18,6%, 95% ДИ: 11,8–25,5%). В другом систематическом обзоре и метаанализе, проведённом Shafiee и соавт. [Shafiee и др., 2017], были проанализированы 35 популяционных исследований, оценивавших распространённость саркопении среди здоровых лиц ≥ 60 лет в различных регионах мира с использованием критериев EWGSOP, IWGS и AWGS. Средняя распространённость саркопении составила 10% у мужчин и женщин, однако варьировала от 0,35% до 36,6% в зависимости от применяемых диагностических критериев. Кроме того, в исследовании Shafiee отмечена значительная гетерогенность между полами. Анализ данных по регионам показал, что распространённость саркопении среди лиц, проживающих вне Азии, была выше, чем у жителей азиатских стран. Определение точной распространённости саркопении остаётся затруднительным, однако прогнозы свидетельствуют о её неуклонном росте. Этот тренд, вероятно, сохранится в будущем, поскольку глобальное старение населения ведёт к увеличению численности лиц пожилого возраста, входящих в группу риска по развитию саркопении.

В исследовании Ethgen и соавт. [Ethgen и др., 2017], основанном на диагностических критериях EWGSOP, включающих показатели безжировой массы, мышечной силы и скорости походки, были использованы интерполированные возрастно- и гендерно-специфические оценки распространённости саркопении, которые затем экстраполировались на демографические прогнозы Eurostat для Европы до 2045 года. Согласно этим данным, при использовании диагностического порога, дающего наименьшие оценки распространённости, прогнозируется рост общего числа случаев саркопении среди пожилых людей на 72,4% – с 11,1% в 2016 году до 12,9% в 2045 году. При применении критериев, дающих максимальные оценки распространённости, прогнозируемая доля лиц с саркопенией увеличится с 20,2% в 2016 году до 22,3% в 2045 году.

В Российской Федерации эпидемиология саркопении пока остаётся фрагментарно изученной. Однако доступные данные указывают на значимую распространённость этого состояния среди пожилых пациентов, особенно в когортах с мультикоморбидностью. Так, по результатам исследования Соколовой и соавт. [Sokolova и др., 2023], проведённого среди 107 пациентов с ХСН и ХБП, саркопения была выявлена у 38 % больных, а пресаркопения – у 39 %. Схожие значения приводятся и в других региональных исследованиях. Исследования, посвящённые распространённости саркопении у пациентов с ревматологическими заболеваниями, подтверждают её значительное присутствие в данной популяции. Согласно исследованию Лаврищевой и соавт. [Lavrishcheva, Jakovenko, Rumyantsev, 2021] среди 317 обследованных пациентов с ревматологической патологией снижение массы аппендикулярных скелетных мышц отмечалось у 31,2% больных, снижение мышечной силы – у 44,5%, а низкая работоспособность скелетной мускулатуры по данным теста NIH Toolbox 4 Meter Walk Gait Speed Test – у 42,8%. Общая распространённость саркопении, включая тяжёлые формы, составила 31,2%, а предполагаемая саркопения (probable sarcopenia) была выявлена у 13,3% пациентов. Примечательно, что саркопения чаще встречалась у пациентов с длительным течением ревматологического заболевания, особенно среди мужчин, что подтверждается статистически значимыми различиями ($\chi^2 = 19,328$; $p = 0,001$). Эти данные подчёркивают важность своевременного выявления и коррекции факторов риска, способствующих развитию саркопении, в рамках комплексного ведения ревматологических пациентов.

Таким образом, саркопения представляет собой значимую проблему общественного здравоохранения как в мире, так и в России. В условиях старения населения и роста числа хронических больных необходима систематическая скрининговая и диагностическая работа, направленная на выявление и лечение саркопении, особенно в группах высокого риска.

Табл. 1. Распространённость саркопении в различных исследованиях

Автор	Популяция исследования	Возраст	Результаты
Huang et al., 2025 [Huang и др., 2025]	902 человека из четырёх деревень (сельская зона у моря), Китай	≥ 60 лет (средний ≈ 70)	Распространённость 11,53 % (мужчины 16,36 %, женщины 7,93 %)
Weng et al., 2024 – AWGS2019 [Weng и др., 2025]	Систематический обзор и метаанализ 156 325 человек из Азии (критерии AWGS-2019), пожилые взрослые	Возраст ≥ 60 лет	Саркопения: 16,5 %; возможная: 28,7 %; тяжёлая: 4,4 %
Соколова и др., 2023 [Sokolova и др., 2023]	107 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической болезнью почек (ХБП); Москва, РФ	Средний возраст $69,6 \pm 11,3$ года	Пресаркопения – 39 %, саркопения – 38 %
Xin Wu, 2023 [Wu и др., 2021]	Включено 6172 участника из 150 репрезентативных округов и 450 деревень/городских общин из 28 провинций, Китай	Возраст 60–94 лет.	Распространённость возможной саркопении, саркопении и тяжёлой саркопении составила 38,5%, 18,6% и 8,0% соответственно.
Лаврищева и соавт., 2021 [Lavrishcheva, Jakovenko, Rumyantsev, 2021] among them 201 women and 116 men, the age of patients ranged from 21 to 58 years, the average age at the time of inclusion of patients in the study was 41.17.3 years. Sarcopenia was diagnosed using the method recommended by The European Working Group on Sarcopenia in Older People 2. nResults. The frequency of occurrence of a decrease in the appendicular skeletal muscle mass to the appendicular skeletal muscle mass index was 31.2% (99 patients)	317 пациентов с ревматологической патологией (201 женщина, 116 мужчин)	От 21 до 58 лет (средний возраст $41,1 \pm 7,3$ года)	Снижение массы АСМ: 31,2% Снижение мышечной силы: 44,5% Низкая работоспособность скелетной мускулатуры: 42,8% Предполагаемая саркопения: 13,3% Саркопения, включая тяжёлую: 31,2% Наибольшая распространённость саркопении у пациентов с системной красной волчанкой (55,5%) Саркопения выявлена у 42% пациентов с анкилозирующим спондилоартритом, 21,5% – с ревматоидным артритом, 21% – с системной склеродермией. Статистически значимая зависимость между длительностью ревматологического заболевания и распространённостью саркопении ($\chi^2 = 19,328$; $p = 0,001$).

Автор	Популяция исследования	Возраст	Результаты
Petermann-Rocha et al., 2021 [Petermann- Rocha и др., 2022]	Метаанализ 151 исследования > 692 000 участников	Возраст ≥ 60 лет	Распространённость 10–27 % в зависимости от региона и сроков; тяжёлая форма: 2–9 %
Purcell, 2020 [Purcell и др., 2020]	12 592 человека, проживающие в сообществе, из Канадского продольного исследования старения (6314 мужчин (50,1%), 6278 женщин (49,9%))	Все 65 лет и старше	По разным определениям распространённость (все возрасты) варьировала: – 0,2% (EWGSOP2) до 5,2% (IWGS) у мужчин – 0,2% (EWGSOP2) до 7,2% (IWGS) у женщин
Martone, 2020 [Martone и др., 2020]	11 253 человека, проживающие в сообществе, из проекта Italian Longevity Check-up (4897 мужчин (44%), 6356 женщин (56%))	Средний возраст 55,6 ± 14,8 года (диапазон 18–98 лет)	8,6% имели вероятную саркопению согласно определению EWGSOP2. Распространённость увеличивалась с возрастом и достигала 54,2% у женщин и 42,4% у мужчин старше 80 лет
Ligthart-Melis, 2020 [Ligthart-Melis и др., 2020]	Метаанализ 15 исследований, включающих 4014 госпитализированных пациентов	Средний возраст от 62 до 86 лет в разных исследованиях	Объединённые оценки: – 37% (95% ДИ 26–48) в целом – 44% (95% ДИ 29–58) в медицинской подгруппе – 22% (95% ДИ 19–25) в хирургической подгруппе – 25% (95% ДИ 9–40) в смешанной медицинской/хирургической подгруппе
Pang, 2020 [Pang и др., 2021]	542 человека, проживающие в сообществе, Сингапур (57,9% женщины)	Средний возраст 58,5 ± 18,8 года (диапазон 21–90 лет)	Распространённость саркопении в зависимости от критериев: AWGS 2014: – 6,7% в целом, 6,9% у мужчин, 6,4% у женщин AWGS 2019: – 13,6% в целом, 13% у мужчин, 14,2% у женщин EWGSOP2: – 7,1% в целом, 9,2% у мужчин, 5,3% у женщин

Продолжение таблицы 1.

Автор	Популяция исследования	Возраст	Результаты
Wearing, 2020 [Wearing и др., 2020]the prevalence of probable sarcopenia, defined by these guidelines, has not been determined extensively, especially in the oldest old. This study aims to determine the prevalence of probable sarcopenia in older, community-living people and its association with strength-related determinants. Methods Handgrip strength and reported determinants (age, height, weight, osteoarthritis of hands, medications, fall history, physical activity, activities of daily living (ADL	219 человек, проживающих в сообществе, Швейцария	82,6 ± 5,2 года (мужчины), 84,1 ± 5,7 года (женщины)	При использовании критерия силы сжатия кисти по EWGSOP2 распространённость вероятной саркопении составила 26,3% у женщин и 28% у мужчин
Nguyen, 2020 [Nguyen и др., 2020]	600 амбулаторных пациентов Национального гериатрического госпиталя в Ханое, Вьетнам (60,8% женщин)	70 ± 8 лет	Распространённость согласно AWGS 2019: – 54,7% в целом. По критериям FNIH: – 40,5% в целом. Значительно выше у мужчин, чем у женщин, в обеих классификациях
Makizako, 2019 [Makizako и др., 2019]	7974 человека, проживающие в сообществе, из 9 японских исследований (3723 мужчины, 4367 женщин)	Все 60 лет и старше	При использовании критериев AWGS: В отдельных исследованиях: – 4,7–25,7% в целом – 4,9–25,0% у мужчин – 4,5–26,1% у женщин Объединённые оценки: – 9,9% (95% ДИ 6,2–15,4) в целом – 9,8% (95% ДИ 6,2–15,2) у мужчин – 10,1% (95% ДИ 6,4–15,5) у женщин

Автор	Популяция исследования	Возраст	Результаты
Mayhew, 2018 [Mayhew и др., 2019]	Метаанализ 109 исследований, включающих 58 когорт из 26 стран; все взрослые, проживающие в сообществе, без специфических заболеваний	Минимальный возраст 55 лет	Объединённые оценки распространённости по критериям EWGSOP/AWGS: – 58 283 участника из 83 исследований: 12,9% (95% ДИ 9,9–15,9) По критериям IWGS: – 10 381 участник из 12 исследований: 9,9% (95% ДИ 3,2–16,6) По критериям FNIN: – 6467 участников из 16 исследований: 18,6% (95% ДИ 11,8–25,5)
Churilov, 2018 [Churilov и др., 2018]	Метаанализ 6 исследований постострой стационарной реабилитации (включая 5 исследований после перелома шейки бедра)	Средний возраст от 79,7 ± 7,4 до 84,6 ± 6,6 лет	Распространённость варьировала от 28% до 69% в разных исследованиях Объединённая распространённость: 56% (95% ДИ 46–65%)
Shafiee, 2017 [Shafiee и др., 2017]	Метаанализ 35 исследований, включающих 58 404 человека, проживающих в сообществе (55,9% мужчин, 44,1% женщин)	Все 60 лет старше	Статьи включали критерии EWGSOP, AWGS и/или IWGS. Общая распространённость: 10% (95% ДИ 8–12%) у мужчин и 10% (95% ДИ 8–13%) у женщин. В отдельных исследованиях диапазон варьировал от 0,35% до 36,6%
Kim, 2016 [Kim и др., 2016]	1464 человека, проживающих в сообществе, Япония (246 мужчин, 1218 женщин)	74,3 ± 5,17 лет (мужчины), 79,9 ± 4,43 лет (женщины)	При использовании DXA-измерений: – 2,5–28,0% у мужчин – 2,3–11,7% у женщин. При использовании BIA-измерений: – 7,1–98,0% у мужчин – 19,8–88,0% у женщин
Sousa, 2015 [Sousa и др., 2015]	608 госпитализированных взрослых из терапевтических и хирургических отделений, сознательные, без когнитивных нарушений; исключены пациенты в критическом состоянии	Медиана 57 лет (диапазон 18–90 лет) 31,7% ≥ 65 лет 4,6% > 80 лет	25,3% с саркопенией по определению EWGSOP. В зависимости от возраста и используемых критериев распространённость варьировала от 5% до 41,1% у мужчин и от 4,9% до 38,3% у женщин

Продолжение таблицы 1.

Автор	Популяция исследования	Возраст	Результаты
Cruz-Jentoft, 2014 [Cruz-Jentoft и др., 2014]	18 исследований распространённости: 15 среди лиц, проживающих в сообществе, 2 в учреждениях длительного ухода, 1 в условиях стационара	Средний возраст (при наличии данных) от 59,2 до 85,8 лет	Распространённость: – 1–29% среди лиц, проживающих в сообществе (до 30% у женщин) – 14–33% в учреждениях длительного ухода (до 68% у мужчин) – 10% в исследовании среди госпитализированных пациентов
Volpato, 2014 [Volpato и др., 2014]	730 человек, проживающих в сообществе, Италия (исследование InCHIANTI)	Все 65 лет и старше Средний возраст $83,8 \pm 5,92$ у лиц с саркопенией против $76,3 \pm 4,96$ у лиц без саркопении	По критериям EWGSOP: – 16,7% имели пресаркопению – 7,5% имели саркопению
Lee, 2013 [Lee и др., 2013]	386 пожилых лиц, проживающих в сообществе, Тайвань (исследование I-Lan) (57,8% мужчин)	$74,4 \pm 6,1$ лет (мужчины), $72,8 \pm 4,9$ лет (женщины)	По относительному индексу скелетной массы: EWGSOP: – 7,8% в целом, 10,8% у мужчин, 3,7% у женщин IWGS: – 4,1% в целом, 5,8% у мужчин, 1,8% у женщин. По процентному индексу скелетной мышцы: EWGSOP: – 16,6% в целом, 14,9% у мужчин, 19,0% у женщин IWGS: – 11,1% в целом, 10,8% у мужчин, 11,7% у женщин
Pongchaiyakul, 2013 [Pongchaiyakul и др., 2013]	832 человека, Таиланд (435 городских жителей, 397 сельских жителей)	$49,34 \pm 17,26$ лет (мужчины), $50,45 \pm 15,54$ лет (женщины)	Распространённость саркопении: – 35,33% (95% ДИ 29,91–40,41) у мужчин – 34,74% (95% ДИ 30,56–39,10) у женщин
Janssen, 2006 [Janssen, 2006]	5036 неинституционализированных пожилых мужчин и женщин из исследования сердечно-сосудистого здоровья	Старше 65 лет	Умеренная саркопения: – 70,7% у мужчин – 41,9% у женщин Тяжёлая саркопения: – 17,1% у мужчин – 10,7% у женщин

Продолжение таблицы 1.

Автор	Популяция исследования	Возраст	Результаты
Rolland, 2003 [Rolland и др., 2003]	1458 неинституционализированных женщин, отобранных из избирательных списков; финальная выборка для анализа составила 1311 женщин	Все старше 70 лет Средний возраст $80,3 \pm 3,8$ лет	Распространённость: 9,5% (95% ДИ 7,9–11,1%)
Lauretani, 2003 [Lauretani и др., 2003]	1030 человек (469 мужчин, 561 женщина) из эпидемиологического исследования InCHIANTI	Диапазон 20–102 лет	Мужчины: – 20% в 65 лет – 70% в 85 лет Женщины: – 5% в 65 лет – 15% в 85 лет
Baumgartner, 1998 [Baumgartner и др., 1998]	808 пожилых испаноязычных и неиспаноязычных белых мужчин и женщин из исследования New Mexico Elder Health Study (47,3% женщин)	$73,6 \pm 5,8$ лет (мужчины), $73,7 \pm 6,1$ лет (женщины)	Возраст младше 70 лет: – 13,5–16,9% у мужчин – 23,1–24,1% у женщин 70–74 лет: – 18,3–19,8% у мужчин – 33,3–35,1% у женщин 75–80 лет: – 26,7–36,4% у мужчин – 35,3–35,9% у женщин Старше 80 лет: – 52,6–57,6% у мужчин – 43,2–60,0% у женщин

Примечание: EWGSOP – Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей, EWGSOP2 – пересмотренный европейский консенсус 2019 года по определению и диагностике саркопении, IWGS – Международная рабочая группа по саркопении, AWGS – Азиатская рабочая группа по саркопении, FNIIH – Фонд Национальных институтов здоровья, DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, BIA – биоимпедансный анализ.

Список литературы

1. Lavrishcheva I. V., Jakovenko A. A., Rumyantsev A. S. The prevalence of sarcopenia in patients with rheumatological pathology // Terapevticheskiy arkhiv. 2021. T. 93. № 5.

2. Nguyen T. N. и др. Prevalence of sarcopenia and its associated factors in patients attending geriatric clinics in Vietnam: a cross-sectional study // *BMJ Open*. 2020. Т. 10. № 9. С. e037630.
3. Makizako H. и др. Prevalence of sarcopenia defined using the Asia Working Group for Sarcopenia criteria in Japanese community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis // *Phys Ther Res*. 2019. Т. 22. № 2. С. 53–57.
4. Pongchaiyakul C. и др. Prevalence of sarcopenia and associated factors among Thai population // *J Bone Miner Metab*. 2013. Т. 31. № 3. С. 346–350.
5. Sousa A. S. и др. Sarcopenia among hospitalized patients – A cross-sectional study // *Clinical Nutrition*. 2015. Т. 34. № 6. С. 1239–1244.
6. Churilov I. и др. Systematic review and meta-analysis of prevalence of sarcopenia in post acute inpatient rehabilitation // *Osteoporos Int*. 2018. Т. 29. № 4. С. 805–812.
7. Kim H. и др. Sarcopenia: Prevalence and associated factors based on different suggested definitions in community- dwelling older adults // *Geriatrics Gerontology Int*. 2016. Т. 16. № S1. С. 110–122.
8. Lee W.-J. и др. Comparisons of Sarcopenia Defined by IWGS and EWGSOP Criteria Among Older People: Results From the I-Lan Longitudinal Aging Study // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013. Т. 14. № 7. С. 528. e1-528.e7.
9. Volpato S. и др. Prevalence and Clinical Correlates of Sarcopenia in Community-Dwelling Older People: Application of the EWGSOP Definition and Diagnostic Algorithm // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2014. Т. 69. № 4. С. 438–446.
10. Rolland Y. и др. Sarcopenia, Calf Circumference, and Physical Function of Elderly Women: A Cross- Sectional Study // *J American Geriatrics Society*. 2003. Т. 51. № 8. С. 1120–1124.
11. Janssen I. Influence of Sarcopenia on the Development of Physical Disability: The Cardiovascular Health Study // *J American Geriatrics Society*. 2006. Т. 54. № 1. С. 56–62.
12. Lauretani F. и др. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia // *Journal of Applied Physiology*. 2003. Т. 95. № 5. С. 1851–1860.
13. Cruz-Jentoft A. J. и др. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS) // *Age and Ageing*. 2014. Т. 43. № 6. С. 748–759.
14. Baumgartner R. N. и др. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico // *American Journal of Epidemiology*. 1998. Т. 147. № 8. С. 755–763.
15. Ethgen O. и др. The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action // *Calcif Tissue Int*. 2017. Т. 100. № 3. С. 229–234.
16. Huang S. и др. Prevalence and influencing factors of sarcopenia among older adults in rural coastal areas of Ningbo City // *Sci Rep*. 2025. Т. 15. № 1. С. 6037.
17. Ligthart-Melis G. C. и др. Frailty, Sarcopenia, and Malnutrition Frequently (Co-) occur in Hospitalized Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020. Т. 21. № 9. С. 1216–1228.

18. Martone A. M. и др. Sarcopenia Identified According to the EWGSOP2 Definition in Community-Living People: Prevalence and Clinical Features // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020. Т. 21. № 10. С. 1470–1474.
19. Mayhew A. J. и др. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses // *Age and Ageing*. 2019. Т. 48. № 1. С. 48–56.
20. Pang B. W. J. и др. Prevalence and Associated Factors of Sarcopenia in Singaporean Adults—The Yishun Study // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021. Т. 22. № 4. С. 885.e1-885.e10.
21. Petermann- Rocha F. и др. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta- analysis // *J cachexia sarcopenia muscle*. 2022. Т. 13. № 1. С. 86–99.
22. Purcell S. A. и др. Sarcopenia Prevalence Using Different Definitions in Older Community-Dwelling Canadians // *The Journal of nutrition, health and aging*. 2020. Т. 24. № 7. С. 783–790.
23. Shafiee G. и др. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies // *J Diabetes Metab Disord*. 2017. Т. 16. № 1. С. 21.
24. Sokolova S. A. V. и др. The prevalence of sarcopenia in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease // *Nephrology*. 2023. Т. 3_2023. С. 18–23.
25. Wearing J. и др. Prevalence of probable sarcopenia in community-dwelling older Swiss people – a cross-sectional study // *BMC Geriatr*. 2020. Т. 20. № 1. С. 307.
26. Weng S.-E. и др. The Evolving Landscape of Sarcopenia in Asia: A Systematic review and meta-analysis following the 2019 Asian working group for sarcopenia (AWGS) diagnostic criteria // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2025. Т. 128. С. 105596.
27. Wu X. и др. Sarcopenia prevalence and associated factors among older Chinese population: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study // *PLoS ONE*. 2021. Т. 16. № 3. С. e0247617.

Глава 2

КЛАССИФИКАЦИЯ САРКОПЕНИИ

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ЭТИОЛОГИИ

В зависимости от причины развития саркопении принято выделять два основных её типа: первичную (идиопатическую) и вторичную [Cruz-Jentoft и др., 2010]. Такой подход к классификации основан на определении ведущего этиологического фактора, способствующего утрате мышечной массы и силы. У ряда пациентов саркопения развивается преимущественно как часть физиологического процесса старения организма – в этих случаях речь идёт о первичной саркопении. Она ассоциирована с возрастными изменениями гормонального фона, снижением регенераторного потенциала мышечной ткани, уменьшением количества мотонейронов, а также с нарастающим системным вялотекущим воспалением, характерным для пожилого возраста. В противоположность этому, вторичная саркопения формируется под влиянием внешних или внутренних патологических факторов, не обязательно связанных со старением, либо накладывается на уже имеющиеся возрастные изменения. Согласно современной классификации (табл. 2), к таким причинам относят ряд хронических заболеваний, длительное снижение физической активности, а также нутритивную недостаточность. Вторичная саркопения может развиваться, например, на фоне системных воспалительных заболеваний, в том числе злокачественных новообразований, хронической сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни лёгких, сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек и ревматических состояний. Все эти патологии характеризуются персистирующим воспалительным фоном с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, CRP), что напрямую способствует активации протеолиза и подавлению синтеза мышечного белка.

Значительный вклад в развитие вторичной саркопении вносит гиподинамия, обусловленная как малоподвижным образом жизни, так и вынужденной иммобилизацией вследствие болезни, инвалидности или постоперационного периода. Даже кратковременное ограничение двигательной активности может запускать каскад катаболических процессов, ведущих к потере мышечной массы [Mijnarends и др., 2016].

Ещё одной важной причиной вторичной саркопении выступает недостаточное потребление энергии и белка. Такая нутритивная недостаточность может быть связана с анорексией, кахексией, мальабсорбцией, нарушением глотания, хронической диареей, частой рвотой или состояниями, сопровождающимися гиперметаболизмом (например, при онкологических заболеваниях, системных инфекциях, сепсисе, ожогах). В этом случае саркопения развивается в рамках синдрома мальнутриции – как вследствие дефицита поступления нутриентов, так и в результате их сниженной усвояемости или повышенного расхода организмом. В пожилом возрасте такие процессы часто сочетаются и усугубляют течение друг друга [Cederholm и др., 2017; Muscaritoli и др., 2010].

Понимание этиопатогенетической природы саркопении имеет принципиальное значение для выбора эффективной стратегии диагностики и лечения. В клинической практике важно не только выявить сам факт снижения мышечной массы и силы, но и определить, какие механизмы лежат в основе данного состояния — возрастные, патологические, поведенческие или нутритивные. Это позволит применять более индивидуализированный подход к ведению пациентов и предупреждению прогрессирования саркопении.

Табл. 2. Классификация саркопении

Первичная саркопения	Возрастная саркопения	Исключены другие причины
Вторичная саркопения	Саркопения вследствие ограничения движения	Постельный режим Малоподвижный образ жизни Вынужденное положение тела Состояние невесомости
	Саркопения вследствие заболеваний	Хроническая сердечная недостаточность Дыхательная недостаточность Печеночная недостаточность Хроническая почечная недостаточность Заболевания центральной нервной системы Воспалительные заболевания Онкологические заболевания Эндокринные заболевания
	Саркопения вследствие нарушения питания	Недостаточное потребление калорий и/или белка Мальабсорбция Желудочно-кишечные расстройства Приём аноректиков

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ ТЕЧЕНИЯ

В соответствии с пересмотренными рекомендациями Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых (EWGSOP2) [Cruz-Jentoft и др., 2019], предлагается подразделять саркопению не только по степени выраженности, но и по длительности её течения. Такая классификация позволяет более точно понимать клиническую динамику заболевания и своевременно корректировать лечебные и профилактические мероприятия. Согласно данной концепции, саркопения может быть острой или хронической, в зависимости от времени её развития и существования клинически значимых проявлений.

Острая саркопения – это форма, при которой снижение мышечной массы и/или силы происходит в течение относительно короткого промежутка времени,

обычно менее шести месяцев. Чаще всего она развивается на фоне острого заболевания, тяжёлой травмы, хирургического вмешательства, иммобилизации (например, после переломов, госпитализации в отделение интенсивной терапии) или острого воспалительного процесса. В подобных ситуациях саркопения может манифестировать стремительно, на фоне выраженного катаболизма, сопровождающего острое критическое состояние. При этом восстановление мышечной массы и функциональной активности возможно, особенно при своевременно начатых мероприятиях по реабилитации и нутритивной поддержке.

Хроническая саркопения, в отличие от острой, формируется постепенно, в течение более шести месяцев, и, как правило, ассоциирована с длительно текущими или прогрессирующими хроническими заболеваниями. К таким состояниям относятся сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2 типа, онкологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь лёгких, а также возраст-ассоциированные изменения. Хроническая саркопения может протекать бессимптомно в течение длительного времени, пока не приводит к значимому снижению физической активности, повышенному риску падений, ухудшению качества жизни и, в конечном итоге, повышению риска смерти. В отличие от острой, хроническая форма требует длительного комплексного подхода к лечению с учётом сопутствующей патологии и общего функционального статуса пациента.

Разделение саркопении на острые и хронические формы подчёркивает необходимость регулярной и динамической оценки мышечной массы, силы и физической функции, особенно у лиц, входящих в группы риска. Такие группы включают пожилых людей, пациентов с хроническими заболеваниями, тех, кто перенёс длительную госпитализацию, травму или пребывание в отделении реанимации. Проведение повторных оценок состояния скелетной мускулатуры даёт возможность отслеживать темпы прогрессирования саркопении, выявлять ранние признаки ухудшения и своевременно назначать корректирующие меры.

Благодаря раннему выявлению и началу терапии (включая физические тренировки, нутритивную поддержку, коррекцию воспаления и лечение основного заболевания), возможно не только замедлить прогрессирование саркопении, но и частично или полностью восстановить мышечную функцию. Такой подход способствует улучшению клинических исходов, снижению частоты осложнений и повышению качества жизни у пациентов с риском мышечной недостаточности.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Согласно международным клиническим рекомендациям, в частности, пересмотренным критериям Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых (EWGSOP2, 2019), саркопения классифицируется не только по этиологии и длительности течения, но и по степени выраженности клинических проявлений. Такая стратификация по тяжести позволяет оценить прогрессирование заболевания, прогноз и необходимость различной интенсивности терапевтических вмешательств.

Диагностика саркопении базируется на трёх ключевых параметрах:

- снижение мышечной силы,
- снижение мышечной массы (или качества мышц),
- ухудшение физической работоспособности.

В зависимости от количества подтверждённых критериев выделяют три основные стадии саркопении (табл. 3):

1. Вероятная саркопения, пресаркопения (*probable sarcopenia*)

На этой стадии фиксируется снижение мышечной силы, чаще всего выявляемое с помощью теста силы хвата кисти (*handgrip strength*) или короткого теста физической функции (например, SPPB, тест подъёма со стула). Это наиболее ранняя форма саркопении, которая требует дополнительной диагностики (в первую очередь – оценки мышечной массы) и может быть полностью обратимой при своевременном вмешательстве. Эта стадия также используется как основание для начала лечения.

2. Подтверждённая саркопения (*confirmed sarcopenia*)

Устанавливается при наличии снижения мышечной силы и подтверждённого уменьшения мышечной массы или качества мышц (например, с помощью биоимпедансного анализа, денситометрии (DXA) или ультразвуковой оценки). Данная стадия свидетельствует о более глубоком структурном и функциональном нарушении скелетной мускулатуры и требует активного и комплексного подхода к лечению, включая индивидуализированные программы упражнений, нутритивную поддержку и коррекцию сопутствующих заболеваний.

3. Тяжёлая саркопения (*severe sarcopenia*)

Диагностируется в случаях, когда к снижению мышечной силы и уменьшению массы/качества мышц присоединяется снижение физической работоспособности, проявляющееся, например, замедлением скорости ходьбы (менее 0,8 м/с), нарушением равновесия или значительным ограничением способности к самообслуживанию. Эта стадия ассоциирована с наиболее высоким риском падений, инвалидизации, госпитализаций и смерти. Пациенты с тяжёлой саркопенией требуют междисциплинарного подхода с участием гериатров, реабилитологов, нутрициологов и других специалистов.

Разделение саркопении на стадии имеет важное значение не только для научного описания феномена, но и для клинической маршрутизации пациента. Выявление вероятной саркопении уже требует активных действий со стороны лечащего врача: назначения физических упражнений, нутритивной коррекции и повторной оценки через 3–6 месяцев. Подтверждённая саркопения требует расширенной диагностики и мультифакторного вмешательства, в том числе рассмотрения вопроса о медикаментозной терапии (например, у онкологических больных или пациентов с воспалительными миопатиями). Тяжёлая саркопения – это состояние, требующее не только лечения, но и оценки потребности в социальном и функциональном сопровождении, а также профилактики повторных падений и frailty-ассоциированных осложнений.

Табл. 3. Классификация по тяжести течения

Стадия	Мышечная масса	Мышечная сила	Низкая физическая активность
Пресаркопения	↓		
Саркопения	↓	↓ или	↓
Тяжёлая саркопения	↓	↓	↓

САРКОПЕНИЧЕСКОЕ ОЖИРЕНИЕ

Саркопеническое ожирение представляет собой клинический фенотип, характеризующийся одновременным снижением мышечной массы и силы (саркопенией) и избыточным накоплением жировой ткани (ожирением). Такое сочетание патологических процессов приводит к выраженным метаболическим и функциональным расстройствам и существенно ухудшает прогноз, особенно у лиц пожилого возраста [Prado и др., 2012]. В рамках современной гериатрической и эндокринологической практики данное состояние рассматривается как фактор высокого риска, ассоциированный с ростом общей и сердечно-сосудистой смертности, увеличением частоты метаболических нарушений и снижением уровня повседневного функционирования и качества жизни пациентов.

У пожилых людей потеря мышечной массы нередко сопровождается параллельным увеличением массы жировой ткани, прежде всего – висцерального жира. При саркопеническом ожирении масса тела может оставаться в пределах нормы, несмотря на выраженные изменения в составе тела, связанные с уменьшением доли мышечной ткани и увеличением жировой [Choi, 2016]. У пожилых людей снижение уровня физической активности (динапения), наряду с возрастным замедлением обмена веществ, приводит к уменьшению общей потребности в энергии, что создает условия для накопления жировой ткани [Clark, Manini, 2008]. При этом висцеральный жир выполняет не только функцию энергетического депо, но и активно участвует в метаболической регуляции, выступая источником провоспалительных медиаторов – цитокинов (таких как TNF- α , IL-6, IL-1 β) и адипокинов (лептин, резистин, адипонектин). Эти вещества способствуют развитию хронического системного воспаления низкой степени, нарушению чувствительности к инсулину и стимулируют распад мышечного белка. Хроническое воспаление также угнетает анаболические сигнальные пути, включая те, что опосредуются инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF-1), что усугубляет мышечную деградацию. Таким образом, ожирение и саркопения оказываются патогенетически взаимосвязанными, создавая порочный круг, в котором снижение мышечной массы способствует накоплению жира, а ожирение – дальнейшей мышечной деструкции [Zamboni и др., 2008].

Сравнительный анализ биопсий скелетных мышц молодых и пожилых людей демонстрирует более чем двукратное увеличение процента внутримышеч-

ного жира у пожилых (до 15% площади поперечного сечения мышцы), что указывает на наличие жировой инфильтрации и снижение функционального потенциала мышц. Важная особенность саркопенического ожирения заключается в том, что мышечная слабость и функциональные ограничения возникают не только вследствие уменьшения объёма мышечной ткани, но и из-за её замещения жировой тканью [Delmonico и др., 2009].

По определению Baumgartner (2000) [Baumgartner, 2000], клинический фенотип саркопенического ожирения предполагает наличие одновременно высокого содержания жира (более 27% у мужчин и 38% у женщин) и признаков саркопении. В ряде эпидемиологических исследований использовались различные методы для оценки саркопенического ожирения – аппендикулярная масса мышц/рост² и аппендикулярная масса/масса тела, что приводило к разной частоте выявления фенотипа в зависимости от используемых индексов. В исследовании KLoSHA (Korean Longitudinal Study on Health and Aging) по первому критерию саркопеническое ожирение диагностировали у 16,7% мужчин и 5,7% женщин, по второму – у 35,1% мужчин и 48,1% женщин [Kim и др., 2012; Song, Chang, 2017].

Саркопеническое ожирение ассоциировано с увеличением риска развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, дислипидемии и инсулинорезистентности. При этом риск метаболических нарушений у пациентов с саркопеническим ожирением превышает таковой при изолированном ожирении или изолированной саркопении. Так, по данным

Lim et al. [Lim и др., 2010], относительный риск (OR) метаболического синдрома при саркопеническом ожирении составил 8,28 (95% CI: 4,45–15,40), при ожирении – 5,51, а при изолированной саркопении – 2,64. Эти данные подтверждаются и другими исследованиями. В проспективном когортном исследовании NHANES III [Burt, Harris, 1994] было показано, что снижение мышечной массы у лиц с ожирением повышает риск развития инсулинорезистентности на 39% (IR ratio 1,39, 95% CI 1,26–1,52), а у лиц без ожирения – на 16% (IR ratio 1,16, 95% CI 1,12–1,18). Аналогично, в British Regional Heart Study сочетание ожирения (окружность талии) и низкой мышечной массы (окружность предплечья) ассоциировалось с повышением риска смертности: HR 1,55 (95% CI: 1,01–2,39) [Shaper и др., 1981]. Метаанализ Tian et al. [Tian, Xu, 2016], включивший 12 когортных исследований (n=35 287), показал, что саркопеническое ожирение повышает риск смерти на 24% по сравнению с общей популяцией (HR 1,24; 95% CI: 1,12–1,37; p<0,001). У мужчин увеличение риска было статистически значимым (HR 1,23; 95% CI 1,08–1,41), у женщин – нет (HR 1,16; p=0,13).

Ожирение в пожилом возрасте традиционно ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Однако в ряде исследований отмечается феномен «парадокса ожирения», согласно которому у пожилых лиц с установленной сердечно-сосудистой патологией наличие избыточного веса по индексу массы тела (ИМТ) коррелирует с более высокой выживаемостью. Это создаёт диагностические сложности, поскольку ИМТ не позволяет точно дифференцировать ожирение за счёт жира от ожирения с

сопутствующей мышечной дистрофией. Поэтому оценка ИМТ у пожилых пациентов должна дополняться определением состава тела с использованием биоимпеданса, денситометрии или УЗИ.

Саркопеническое ожирение следует рассматривать как независимый фактор неблагоприятного прогноза. Его наличие требует активного вмешательства, включающего индивидуализированную программу физических упражнений (в том числе силовых), коррекцию рациона с достаточным содержанием белка, а также контроль за воспалительными и метаболическими маркерами. В некоторых случаях обосновано привлечение мультидисциплинарной команды с участием диетолога, эндокринолога и реабилитолога.

САРКОПЕНИЯ ПРИ ДРУГИХ СИНДРОМАХ

Саркопения представляет собой не только самостоятельное гериатрическое состояние, но и нередко входит в состав других клинико-патофизиологических синдромов, значительно влияя на их течение, клиническую выраженность, ответ на терапию и прогноз. В условиях внутренней медицины саркопения всё чаще рассматривается как универсальный модификатор риска, который может ухудшать функциональный статус пациента, снижать толерантность к физическим нагрузкам и увеличивать вероятность неблагоприятных исходов [Graziani и др., 2019; Sandek и др., 2007; Tuerhongjiang и др., 2021]. Её наличие часто усугубляет течение хронических заболеваний и снижает эффективность реабилитационных мероприятий. Среди состояний, при которых саркопения имеет особое клиническое значение, можно выделить хроническую сердечную недостаточность, метаболический синдром, ожирение, кахексию, синдром хрупкости, хронические воспалительные, онкологические, почечные и лёгочные заболевания. В этих случаях саркопения проявляется как вторичное состояние, отражающее глубину метаболических, воспалительных и трофических нарушений, и требует целенаправленной диагностики и вмешательства.

1 Синдром хрупкости (frailty syndrome)

Синдром хрупкости представляет собой мультифакторное гериатрическое состояние, характеризующееся снижением физиологических резервов организма, уменьшением сопротивляемости к внешним стрессорам и возрастной уязвимостью, ведущей к повышенному риску неблагоприятных клинических исходов – падений, госпитализаций, утраты функциональной независимости и смерти. Саркопения в этом контексте играет ключевую патогенетическую роль, будучи одним из основополагающих компонентов frailty, особенно в фенотипической модели, предложенной Fried и соавт. (2001) [Fried и др., 2001]. Критерии фенотипа хрупкости по Fried включают пять компонентов: непреднамеренная потеря массы тела, мышечная слабость (оценка силы хвата), утомляемость, низкая физическая активность и замедленная скорость ходьбы. При наличии трёх и более критериев пациент классифицируется как frail; при наличии одного или двух признаков – как prefrail [Clegg и др., 2013; Fried и др., 2001].

Саркопения при этом служит биомеханической основой для большинства перечисленных признаков. Уменьшение мышечной массы и особенно силы (динапения) напрямую снижает физическую производительность, скорость ходьбы и устойчивость, что повышает риск падений и утраты способности к самообслуживанию. Хрупкость и саркопения тесно коррелируют: более чем у 60–70% пациентов, классифицированных как frail, выявляются признаки саркопении [Salazar и др., 2023; Yukino-Iwashita и др., 2022][Landi и др., 2015; Woo, 2017]. Механизмы, связывающие саркопению и frailty, включают возраст-ассоциированное снижение анаболических гормонов (тестостерон, IGF-1), хроническое вялотекущее воспаление (повышение уровней IL-6, TNF- α , CRP), митохондриальную дисфункцию, снижение нейромышечной передачи, а также дефицит витамина D и недостаточное белковое питание. Всё это способствует снижению мышечной регенерации и ускоренному катаболизму [Moreira, Lourenço, 2013]. Современные исследования подтверждают, что наличие саркопении значительно повышает вероятность перехода из prefrail в полноценное frail-состояние и увеличивает риск неблагоприятных исходов, включая повторные госпитализации, функциональный регресс и смертность [Dent и др., 2018]. Так, в исследовании SHARE (Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe), включающем более 28 тысяч пожилых людей из разных стран Европы, показано, что сочетание признаков саркопении и хрупкости (frail-sarcopenic phenotype) ассоциируется с наибольшим риском снижения физического и когнитивного функционирования, а также повышенной летальностью [Santos-Eggimann и др., 2009].

Для оценки степени выраженности хрупкости в клинической практике широко используется Клиническая шкала хрупкости (Clinical Frailty Scale, CFS), разработанная Rockwood и соавт. как часть подхода к комплексной гериатрической оценке [Rockwood, 2005]. Эта шкала позволяет стратифицировать пациентов в зависимости от уровня физической, когнитивной и функциональной состоятельности по 9-балльной системе – от 1 (полностью здоровый и активный человек) до 9 (терминально больной пациент, находящийся при смерти). Оценка проводится на основании наблюдения за пациентом и сбора анамнеза, с акцентом на степень его зависимости в повседневной жизни (табл. 4). Шкала CFS показала высокую прогностическую ценность в отношении риска осложнений, госпитализаций, длительности пребывания в стационаре и смертности у пожилых пациентов. В отличие от узкофункциональных шкал, CFS интегрирует не только физическую слабость, но и когнитивный статус, утрату автономии и соматический фон, что делает её удобным инструментом для клинициста при принятии решений о маршрутизации, интенсивности лечения и объёме вмешательств в гериатрической популяции [Rockwood, 2005].

Таким образом, саркопения не только формирует физиологическую основу frailty, но и является её прогностическим маркером, определяющим степень выраженности функционального дефицита. Скрининг на наличие саркопении у пациентов с подозрением на синдром хрупкости должен стать неотъемлемой частью гериатрической оценки в условиях терапевтического стационара и амбулаторной практики.

Табл. 4. Клиническая шкала хрупкости

1		Отличное состояние здоровья	Крепкие, активные, энергичные и целеустремлённые люди. Эти люди обычно регулярно занимаются спортом. Они являются одними из самых приспособленных для своего возраста
2		Хорошее состояние здоровья	Люди, у которых нет симптомов активного заболевания, но состояние здоровья у них ниже, чем у категории 1. Часто они занимаются физическими упражнениями или время от времени очень активны, например, сезонно
3		Удовлетворительное состояние здоровья	Люди, чьи медицинские проблемы хорошо контролируются, но не проявляют регулярной активности, кроме обычной ходьбы
4		Преастения	Несмотря на то, что эти люди не зависят от других в плане ежедневной помощи, часто симптомы ограничивают их активность. Распространённая жалоба у таких пациентов на «замедление» и/или усталость в течение дня
5		Легкая старческая астения	У этих людей часто наблюдается более выраженная замедленность, и им нужна помощь в тяжёлой работе по дому, в транспорте и пр. Как правило, легкая слабость постепенно ухудшает ходьбу за покупками и прогулку в одиночестве, приготовление пищи и работу по дому
6		Умеренная старческая астения	Любям нужна помощь в любых делах вне дома и в ведении домашнего хозяйства. У них часто возникают проблемы с лестницами, им нужна помощь при купании и может потребоваться минимальная помощь при одевании
7		Тяжелая старческая астения	Полностью зависит от ухода за собой по любой причине (физической или когнитивной). Несмотря на это, они кажутся стабильными и не подвержены высокому риску смерти (в течение около 6 месяцев)

8		Очень тяжелая старческая астения	Полностью зависимые, близкие к концу жизни. Как правило, они не могут оправиться даже от незначительной болезни
9		Терминальное состояние	Приближается конец жизни. Эта категория применима к людям с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев, которые в остальном не являются явно слабыми

2 Кахексия

Кахексия представляет собой сложный метаболический синдром, основным проявлением которого является прогрессирующее снижение массы тела за счёт преимущественно скелетной мускулатуры. Это состояние сопровождается системным воспалением, повышенным катаболизмом, снижением аппетита (анорексией) и выраженными нарушениями обмена веществ. В отличие от обычного дефицита питания, кахексию невозможно скорректировать стандартной диетической поддержкой, и она оказывает самостоятельное неблагоприятное влияние на прогноз при тяжёлых хронических заболеваниях, таких как онкологические, сердечная недостаточность, хронические болезни лёгких и почек, а также некоторые инфекционные процессы [Fearon и др., 2011]. Одним из ключевых проявлений кахексии является саркопения, характеризующаяся утратой массы и силы скелетных мышц. Однако в отличие от возрастной или алиментарной саркопении, при кахексии наблюдается ускоренный мышечный катаболизм на фоне активного системного воспаления (повышение CRP, IL-6, TNF- α), а также снижение анаболической активности (снижение IGF-1, тестостерона, DHEA-S) [Argilés и др., 2015].

Клинически кахексия может проявляться на фоне нормального ИМТ, что требует особого внимания к скорости потери массы тела и оценке состава тела. Диагноз кахексии обоснован при наличии $\geq 5\%$ потери массы тела за последние 6 месяцев или ИМТ $< 19 \text{ кг/м}^2$, особенно при наличии признаков гиперкатаболизма и функционального дефицита [Evans и др., 2008].

Кахексия подразделяется на:

- первичную (алиментарную) – развивается вследствие недостаточного потребления пищи (например, при голодании, анорексии);
- вторичную (воспалительно-метаболическую) – возникает на фоне хронических заболеваний (например, ХСН, ХОБЛ, онкология, туберкулёз, СПИД, гипертиреоз).

Также выделяют три патофизиологических типа кахексии:

- маразм – истощение соматического белка (мышечная ткань);
- квашиоркор – истощение висцерального белка (альбумины, транстиретин);
- смешанная форма – сочетание обоих механизмов.

Кахексия сопровождается повышенным уровнем мышечного белкового распада, снижением синтеза белка, а также резистентностью к инсулину и анорексией. Эти процессы поддерживаются продукцией провоспалительных медиаторов, нарушением пищевого поведения, нарушением желудочно-кишечной функции (мальабсорбция, синдромы потерь белка), а также повышенными энергетическими затратами. Кахексия является важнейшим индикатором неблагоприятного прогноза. Она связана с увеличением госпитальной летальности, снижением эффективности терапии (например, химиотерапии), а также утратой функциональной независимости у пожилых пациентов. Саркопения при этом служит морфологическим отражением тяжести катаболического процесса и может использоваться как количественный маркер динамики кахексии.

3 Метаболический синдром

Метаболический синдром (МС) – это совокупность метаболических нарушений, включающих абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемию, артериальную гипертензию и дислипидемию, ассоциированных с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы всё больше данных свидетельствует о тесной взаимосвязи между саркопенией и метаболическим синдромом, особенно у пожилых людей и лиц с ожирением [Lim и др., 2010; Zamboni и др., 2008]. Саркопения способствует снижению уровня физической активности и уменьшению общего энергетического расхода, что в сочетании с абдоминальным ожирением усиливает проявления метаболического синдрома. Потеря мышечной массы, особенно при одновременном сохранении или увеличении висцеральной жировой ткани, ухудшает чувствительность тканей к инсулину, способствует гипергликемии, активации провоспалительных путей и нарушению липидного обмена [Kim и др., 2012]. Ряд исследований показал, что саркопения, особенно в сочетании с ожирением (саркопеническое ожирение), значительно увеличивает риск метаболического синдрома. Также показано, что саркопения ассоциирована с повышенным уровнем инсулинорезистентности и триглицеридов даже при нормальном ИМТ, что подчёркивает необходимость оценки мышечной массы при диагностике метаболических нарушений [Srikanthan, Hevener, Karlamangla, 2010].

4 Синдром мальабсорбции

Синдром мальабсорбции – это патологическое состояние, связанное с нарушением всасывания питательных веществ в тонком кишечнике. Он сопровождается дефицитом белков, жиров, углеводов, витаминов и микроэлементов, что может приводить к системным метаболическим нарушениям, включая прогрессирующее снижение мышечной массы и силы. Саркопения при мальабсорбции развивается как результат хронического нутритивного дефицита, прежде всего дефицита белка, что нарушает процессы мышечного обновления и способствует преобладанию катаболизма над анаболизмом. Наиболее часто саркопения наблюдается при таких состояниях, как целиакия, болезнь Крона,

хронический панкреатит, синдром короткой кишки, а также после обширных резекций кишечника. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника саркопения может сочетаться с системным воспалением, нарушением аппетита, анемией и гиповитаминозами, что усугубляет клиническую картину и повышает риск госпитализаций [Papadimitriou и др., 2023].

Список литературы

1. Argilés J. M. и др. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention // *Current Opinion in Pharmacology*. 2015. Т. 22. С. 100–106.
2. Baumgartner R. N. Body Composition in Healthy Aging // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000. Т. 904. № 1. С. 437–448.
3. Burt V. L., Harris T. The Third National Health and Nutrition Examination Survey: Contributing Data on Aging and Health // *The Gerontologist*. 1994. Т. 34. № 4. С. 486–490.
4. Cederholm T. и др. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition // *Clinical Nutrition*. 2017. Т. 36. № 1. С. 49–64.
5. Choi K. M. Sarcopenia and sarcopenic obesity // *Korean J Intern Med*. 2016. Т. 31. № 6. С. 1054–1060.
6. Clark B. C., Manini T. M. Sarcopenia != Dynapenia // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008. Т. 63. № 8. С. 829–834.
7. Clegg A. и др. Frailty in elderly people // *The Lancet*. 2013. Т. 381. № 9868. С. 752–762.
8. Cruz-Jentoft A. J. и др. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis // *Age and Ageing*. 2010. Т. 39. № 4. С. 412–423.
9. Cruz-Jentoft A. J. и др. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age and Ageing*. 2019. Т. 48. № 1. С. 16–31.
10. Delmonico M. J. и др. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009. Т. 90. № 6. С. 1579–1585.
11. Dent E. и др. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management // *The Journal of nutrition, health and aging*. 2018. Т. 22. № 10. С. 1148–1161.
12. Evans W. J. и др. Cachexia: A new definition // *Clinical Nutrition*. 2008. Т. 27. № 6. С. 793–799.
13. Fearon K. и др. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus // *The Lancet Oncology*. 2011. Т. 12. № 5. С. 489–495.
14. Fried L. P. и др. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001. Т. 56. № 3. С. M146–M157.
15. Kim Y.-S. и др. Prevalence of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity in the Korean Population Based on the Fourth Korean National Health and Nutritional Examination Surveys // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2012. Т. 67. № 10. С. 1107–1113.

16. Landi F. и др. Sarcopenia as the Biological Substrate of Physical Frailty // *Clinics in Geriatric Medicine*. 2015. Т. 31. № 3. С. 367–374.
17. Lim S. и др. Sarcopenic Obesity: Prevalence and Association With Metabolic Syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA) // *Diabetes Care*. 2010. Т. 33. № 7. С. 1652–1654.
18. Mijnders D. M. и др. Physical activity and incidence of sarcopenia: the population-based AGES–Reykjavik Study // *Age Ageing*. 2016. Т. 45. № 5. С. 614–620.
19. Moreira V. G., Lourenço R. A. Prevalence and factors associated with frailty in an older population from the city of Rio de Janeiro, Brazil: the FIBRA-RJ Study // *Clinics*. 2013. Т. 68. № 7. С. 979–985.
20. Muscaritoli M. и др. 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” // *Clinical Nutrition*. 2010. Т. 29. № 2. С. 154–159.
21. Papadimitriou K. и др. Nutritional Risk and Sarcopenia Features in Patients with Crohn’s Disease: Relation to Body Composition, Physical Performance, Nutritional Questionnaires and Biomarkers // *Nutrients*. 2023. Т. 15. № 16. С. 3615.
22. Prado C. M. M. и др. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence // *Clinical Nutrition*. 2012. Т. 31. № 5. С. 583–601.
23. Rockwood K. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people // *Canadian Medical Association Journal*. 2005. Т. 173. № 5. С. 489–495.
24. Santos-Eggimann B. и др. Prevalence of Frailty in Middle-Aged and Older Community-Dwelling Europeans Living in 10 Countries // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2009. Т. 64A. № 6. С. 675–681.
25. Shaper A. G. и др. British Regional Heart Study: cardiovascular risk factors in middle-aged men in 24 towns // *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981. Т. 283. № 6285. С. 179–186.
26. Song W.-J., Chang Y.-S. Respiratory allergies in the elderly: findings from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging phase I study (2005-2006) // *Asia Pacific Allergy*. 2017. Т. 7. № 4. С. 185–192.
27. Srikanthan P., Hevener A. L., Karlamangla A. S. Sarcopenia Exacerbates Obesity-Associated Insulin Resistance and Dysglycemia: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III // *PLoS ONE*. 2010. Т. 5. № 5. С. e10805.
28. Tian S., Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all- cause mortality: A meta- analysis of prospective cohort studies // *Geriatrics Gerontology Int*. 2016. Т. 16. № 2. С. 155–166.
29. Woo J. Sarcopenia // *Clinics in Geriatric Medicine*. 2017. Т. 33. № 3. С. 305–314.
30. Zamboni M. и др. Sarcopenic obesity: A new category of obesity in the elderly // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008. Т. 18. № 5. С. 388–395.

Глава 3

ПАТОГЕНЕЗ САРКОПЕНИИ

РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ САРКОПЕНИИ

Изучение связи саркопении с выраженностью хронического системного воспаления было выполнено в рамках National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2006 гг. [Karanth и др., 2021]. Саркопения определялась по индексу мышечной массы и росту тела (мужчины $<7,26 \text{ кг/м}^2$, женщины $<5,45 \text{ кг/м}^2$). Анализировались 2 доступных биомаркера воспаления: С-реактивный белок (СРБ) и системный индекс иммуновоспаления (СИИВ) *systemic immune-inflammation index (SII)*- индекс, разработанный с использованием количества лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови и равный соотношению количества тромбоцитов $\times$ количество нейтрофилов/ количество лимфоцитов, отражающий системное воспаление [Yang и др., 2020]. Оптимальная точка отсечения SII, равная $694,3 \times 10^9$. Балл SII ($\geq 694,3$) был независимо связан с повышенным риском развития сердечной смерти (HR: 2,02; 95% CI: 1,43–2,86), нефатального инфаркта миокарда (HR: 1,42; 95% CI: 1,09–1,85), нефатального инсульта (HR: 1,96; 95% CI: 1,28–2,99), MACE (HR: 1,65; 95% CI: 1,36–2,01) и больших сосудистых катастроф (HR: 1,53; 95% CI: 1,32–1,77). – для саркопении и саркопенического ожирения у пожилых людей с хроническими сопутствующими заболеваниями. Распространённость саркопении была выше у участников с высоким баллом SII ($\geq 704,1 \times 10^9$ клеток/л: 30,8%) по сравнению с лицами с низким SII ($< 365,7 \times 10^9$ клеток/л: 19,0%). Вероятность саркопении также увеличивалась с увеличением уровня системного воспаления, оценённого по уровню СРБ (п-нелинейность = 0,21). В метаанализе Vano, G 2017 [Vano и др., 2017] изучалась связь между воспалительными цитокинами и саркопенией. Был проведён электронный поиск в PubMed и Scopus до 09/01/2016 и метаанализ перекрестных исследований, сравнивающих уровни воспалительных цитокинов в сыворотке у пациентов с саркопенией и контрольной группой. В анализ включено 17 исследований с общим числом участников 11249 (3072 с саркопенией и 8177 без). У участников с саркопенией наблюдались значительно более высокие уровни СРБ (SMD=0,51; 95% CI 0,26, 0,77; $p<0,0001$; $R^2=96\%$), чем в контрольной группе. Уровни сывороточного IL6 между группами не отличались (SMD=0,35; 95% CI: -0,19, 0,89; $p=0,21$; $R^2=97\%$). Уровень TNF- α у пациентов саркопенией не был выше, чем у пациентов в контрольной группе (SMD=0,28; 95% CI -0,26, 0,83; $p=0,31$; $R^2=97\%$). Авторы анализа предположили, что саркопения, по-видимому, связана в первую очередь с повышенным уровнем СРБ в сыворотке. В исследовании, выполненном в Нидерландах Schaap, L.A 2006 (*Важность работы, в первую очередь, заключается в том, что динамика была прослежена в течение 3-х лет. Результаты силы*

сжатия кисти ($n = 986$) и массы аппендикулярных мышц ($n = 328$, измеренных методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, были получены в 1995 и 1996 годах и повторно измерены после 3-летнего наблюдения. Потеря мышечной силы определялась как потеря силы сжатия более чем на 40%, а саркопения определялась как потеря мышечной массы более чем на 3%, что приблизительно соответствует самым низким 15% выборки исследования) [Schaap и др., 2006] впервые было установлено, что уровень СРБ ($>6,1$ мг/л по сравнению с $<1,4$ мг/л) был связан с 2-х кратным увеличением риска потери мышечной силы. Высокие уровни СРБ ($>6,1$ мкг/мл) были связаны с 2-кратным увеличением риска потери силы (OR 1,90, 95% CI 1,06-3,41) по сравнению с низкими уровнями СРБ ($<1,4$ мкг/мл). Важно, что и уровни ИЛ-6 также имели связь с уровнем мышечной силы. Высокие уровни ИЛ-6 ($>4,9$ пг/мл) были связаны с 3-кратным увеличением риска потери силы по сравнению с низкими ($<1,7$ пг/мл) уровнями ИЛ-6 (OR= 3,65, 95% CI 1,92-6,91). Риск потери мышечной силы составил 1,54 (95% CI 1,26-1,89) на 0,93 (SD) в LN_IL-6 ($P < .001$). Высокие уровни ИЛ-6 были связаны с большим снижением мышечной силы, которая уменьшалась на $-3,21$ кг (стандартная ошибка 0,81) на одно стандартное отклонение. Высокий уровень ИЛ-6 (>5 пг/мл) и высокий уровень СРБ ($>6,1$ мкг/мл) были связаны с 2–3-кратным увеличением риска потери более 40% мышечной силы. Таким образом, более высокие уровни ИЛ-6 и СРБ увеличивают риск потери мышечной силы у пожилых больных. Аналогичные данные, подтверждающие взаимосвязь высокого уровня маркеров воспаления и саркопении, продемонстрированы в 2-х китайских наблюдательных исследованиях:

– В исследовании Taichung Community Health Study-Elderly Yang, C.W 2015 [Yang и др., 2015], куда включались пациенты старше 65 лет, установлено, что уровни сывороточного высокочувствительного СРБ были значительно выше у мужчин с саркопеническим ожирением (скорректированная средняя разница = $0,6$ мг/л; $p = 0,036$) по сравнению с исследуемыми из группы контроля без саркопении.

– В исследование West China Health and Aging Trend Study (WCHAT). Zhao, W.Y. 2021 [Zhao и др., 2021] включено 4224 пациента, средний возраст: 62,3 года, установлено, что высокий уровень системный индекс иммунновоспаления (СИИВ) systemic immune-inflammation index (SII) был значительно связан с саркопенией ($SII \geq 406,6$ VS $<261,8$ 109/л; HR = 1,27; 95% CI = 1,03 -1,56). Исследование выявило специфические системные маркеры воспаления, которые связаны с саркопенией. Эти маркеры включают С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), которые играют роль в воспалении и мышечном метаболизме. Корреляционный анализ выявил положительную корреляцию между повышенными уровнями этих маркеров воспаления и тяжестью саркопении. Более высокие уровни СРБ и ИЛ-6 были связаны с более низкой мышечной массой и силой, что указывает на то, что воспаление способствует развитию саркопении. Эти данные подчеркивают важность контроля выраженности воспаления как части комплексного подхода к контролю саркопении и, в целом, к здоровому старению.

Ряд экспертов объясняют описанную выше взаимосвязь несколькими механизмами:

- Прямой корреляционной связью выраженности воспаления и апоптоза миоцитов [Chung и др., 2009].

- Прямой корреляционной связью фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), биомаркер системного воспаления, увеличивающегося с возрастом и связанного с выраженностью атрофии мышц [Phillips, Leeuwenburgh, 2005]. Установлено, что чем выше уровень (ФНО- α), тем выраженнее уменьшение мышечной массы, площади поперечного сечения и количества быстрых и медленных мышечных волокон, причём этот процесс совпадает с возрастным повышением апоптоза. В работе Wu J., 2023 [Wu и др., 2023] исследовалась возможная взаимосвязь уровня TNF- α с выраженностью программируемой клеточной смертью (PCD), напрямую связанной с развитием саркопении, и проявляющуюся уменьшением размера и количества мышечных волокон. То есть изучалось, способствует ли TNF- α саркопении, опосредуя пироптоз, один из типов PCD. Авторы впервые создали модель естественно стареющих мышей с саркопенией, подтвердили высокий уровень в плазме TNF- α у старых мышей и доказали опосредованный и активацией апоптотической каспазы-8/-3 пироптоз в скелетных мышцах старых мышей с саркопенией. Таким образом продемонстрировано, что TNF- α запускает пироптоз посредством активации каспазы-8 и каспазы-3.

- Влиянием системного ожирения. В исследовании CHIANTI study Schragel M.A 2007 [Schragel и др., 2007] включено 378 мужчин и 493 женщины в возрасте ≥ 65 лет. Установлено, что центральное ожирение было в значительной степени связано с повышенным уровнем воспалительных биомаркеров (ИЛ-6, СРБ), что, в свою очередь, отрицательно повлияло на уровень мышечной силы и способствовало развитию и прогрессированию саркопении.

Несмотря на то, что ряд исследований выявил повышенный уровень провоспалительных маркеров (в первую очередь, СРБ и ИЛ-6) у пациентов с саркопенией и подтвердил их взаимосвязь, представляло интерес расширить количество изучаемых маркеров воспаления и вновь проанализировать взаимосвязь выраженности системного воспаления и саркопении. В контролируемом, рандомизированном исследовании Ke-Vin Chang 2023 [Chang и др., 2023]. В исследование включено 57 пациентов с саркопенией и 57 пациентов без саркопении из той же когорты пожилых людей. Анализировалась масса тела, индекс массы тела, сила сжатия кисти и индекс массы скелетных мышц. Уровни фактора некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкина (IL)-1 β , IL-6 и IL-15 были измерены в начале исследования в обеих группах, а также после 12-недельного курса, включавшего силовые упражнения и приём аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями, кальция и витамина D3 у пациентов с саркопенией. В группе с саркопенией наблюдались значительно более низкие показатели массы тела, индекса массы тела, силы сжатия кисти и индекса массы скелетных мышц. Кроме того, у пациентов с саркопенией наблюдался более высокий уровень TNF- α ($p=0,007$), IL-1 β ($p<0,001$) и IL-6 ($p<0,001$), в то время как по уровню IL-15 ($p=0,345$) между участниками с саркопенией и без нее не наблюдалось существенных различий. После вмешательства в группе с сар-

копений наблюдалось значительное улучшение показателей силы хвата и индекса массы скелетных мышц, а также заметное снижение уровня TNF- α ($p=0,003$), IL-1 β ($p=0,012$) и IL-6 ($p=0,001$). Таким образом, 3 из 4 цитокинов (TNF- α , IL-1 β и IL-6) были повышены у пациентов с саркопенией по сравнению с контрольной группой, уровень IL-15 в плазме крови независимо и обратно пропорционально был связан с саркопенией, то есть более низкий уровень IL-15, по-видимому, может ослаблять анаболическое воздействие на скелетные мышцы, потенциально приводя к развитию саркопении. В исследование Dupont J 2023 [Dupont и др., 2023] включено 40 пациентов из исследования *Exercise and Nutrition for Healthy AgeiNg (ENHANce)* для вторичного, поискового анализа. (ENHANce – это 5-групповое тройное слепое рандомизированное контролируемое исследование пожилых людей (>65 лет) с саркопенией, определённой в соответствии с пересмотренными критериями Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP2), целью которого является оценка влияния комбинированных анаболических вмешательств (белковая добавка, добавка омега-3 и физические упражнения) на физическую работоспособность по сравнению с группой плацебо. Воспалительные маркеры: высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP), альбумин, интерлейкин-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8 и фактор некроза опухоли- α (TNF- α) оценивались на исходном уровне. Анализировалась связь маркеров воспаления с исходными параметрами, определяющими саркопению (сила рукопожатия, тест вставания со стула, безжировая масса конечностей [aLM], скорость походки, короткая батарея тестов физической работоспособности), физической активностью (количество шагов) и качеством жизни (SF-36, SarQoL). Провоспалительный IL-1 β положительно коррелировал с силой рукопожатия ($p: 0,376$; $p = 0,024$), а IL-6 с aLM ($p: 0,334$; $p = 0,0433$). IL-6 обратно коррелировал с количеством шагов ($p: -0,358$; $p = 0,048$). Установлены гендерные различия. IL-8 обратно коррелировал с силой рукопожатия у женщин ($p: -0,425$; $p = 0,034$), но не у мужчин. Напротив, провоспалительные цитокины СРБ ($p: -0,615$; $p = 0,019$), ИЛ-6 ($p: -0,604$; $p = 0,029$) и ФНО- α ($p: -0,615$; $p = 0,025$) обратно коррелировали с оценкой физического компонента SF-36 у мужчин, но не у женщин, исследование подчеркивает гендерные различия. В экспериментальной работе Parker E2022 [Parker и др., 2022] изучалась связь уровня IL-1 β с продолжительностью иммобилизации одной из 2-х задних конечностей (вторая конечность -сравнение). Доказано достоверное увеличение уровня IL-1 β в иммобилизированной конечности по сравнению с активной конечностью. 164 пациента в возрасте от 61 до 90 лет из первого госпиталя Тяньцзиня КНР были рандомизированы в 2 группы с и без саркопении в соответствии с критериями Азиатской рабочей группы по саркопении (AWGS) [Rong и др., 2018]. Изучалась взаимосвязь между саркопенией (состав тела, силу рукопожатия (HS), скорость походки (GS)) и уровнем воспалительного цитокина IL6 и уровнем противовоспалительного цитокина IL 10. У пациентов с саркопенией зафиксированы более низкие уровни индекса массы тела, сывороточного альбумина, триглицеридов и креатинина по сравнению с пациентами без саркопении. Пациенты группы саркопении были старше и имели больший объём висцеральной жировой ткани ($P < 0,05$) и большие уровни IL 6, IL10. Соотношение IL6/IL10 было выше у пациентов с саркопенией ($P < 0,05$).

Таким образом, саркопения была связана с повышенными уровнями воспалительного цитокина IL-6, противовоспалительного цитокина IL-10 и их соотношением.

Анализ всех имеющихся в настоящее время исследований позволяет прийти к однозначному выводу: у пациентов с саркопенией наблюдается повышенный уровень TNF- α , IL-1 β , IL-6 и других воспалительных маркеров воспаления, что позволяет рассматривать воспаление как важнейший компонент клинического состояния, описываемого в клинике по критериям саркопении.

ОСЬ «КИШЕЧНИК – СЕРДЦЕ – МЫШЦЫ»: ПЕРЕКРЁСТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ

Микробиота, обитающая в желудочно-кишечном тракте человека, представляет собой высокоорганизованную и динамичную экосистему, играющую ключевую роль в регуляции метаболических процессов и влияющую как на поддержание здоровья, так и на развитие различных патологий. По современным данным, в составе человеческой кишечной микрофлоры могут присутствовать 1057 различных видов микроорганизмов, относящихся к доменам Eukarya, Archaea и Bacteria, классифицированных на основе филогенетического анализа малых субъединиц рибосомальной РНК [Rajilić-Stojanović, De Vos, 2014]. Основные функции микробиоты включают синтез витаминов, участие в формировании и модуляции иммунного ответа, взаимодействие с энтероцитами, а также влияние на поведенческие реакции организма [Rajilić-Stojanović и др., 2013; Cryan, Dinan, 2012]» Впервые кишечную микрофлору, по-видимому, описал в 1681 году Antonie van Leeuwenhoek, который сообщил о разнообразных «маленьких животных» в своём образце стула [Shulman, Friedmann, Sims, 2007], и только через 170 лет Casimir-Joseph Davaine были представлены первые подробные описания чистых культур желудочно-кишечных микроорганизмов. В истории изучения микробиоты кишечника традиционно выделяют несколько этапов: к первому этапу относят период с 1885 года по 70-е годы 20 века.

История изучения микробиоты желудочно-кишечного тракта человека началась с описания *Bacterium coli commune*, позднее получившей название *Escherichia coli*, выполненного немецким педиатром Теодором Эшерихом в 1885 году. Вскоре после этого были охарактеризованы и другие важные представители кишечной микрофлоры, включая роды *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, а также протеолитические кокки. До конца 1960-х годов основными обитателями кишечника считались *Bacteroides* spp. и *Bifidobacterium* spp., в то время как аэробные микроорганизмы – такие как колиформные бактерии, стрептококки и лактобациллы – рассматривались как второстепенные компоненты микробной экосистемы. Представители родов *Clostridium*, *Staphylococcus* и другие спорообразующие анаэробы обнаруживались значительно реже и зачастую не определялись вовсе.

Таким образом, первые исследования, базирующиеся на методах культивирования, дали лишь ограниченное представление о реальном составе микробиоты, охватывая, по оценкам, не более 10–25% от общего числа обитающих в

кишечнике микроорганизмов [Finegold, 1969] Начиная с 1970-х годов, по мере совершенствования методик, стало ясно, что в кишечной микрофлоре доминируют бактерии, принадлежащие к следующим родам: *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Veillonella*, *Ruminococcus*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus* и *Peptococcus* [W. E. C. MOORE, 1974]. Эти данные заложили основу для последующего развития исследований в области молекулярной микробиологии и метагеномики кишечной экосистемы.

С применением усовершенствованных анаэробных методов культивирования удалось достичь выделения до 88% микроорганизмов, визуализируемых в образцах кала при микроскопическом исследовании [Houston и др., 2008]. Однако, несмотря на успехи в количественном выделении, морфологическая и таксономическая идентификация многих изолятов оставалась ограниченной, зачастую не выходя за пределы уровня рода из-за высокой степени таксономической неопределённости.

Современный этап в изучении микробиоты характеризуется переходом к некультивируемым стратегиям анализа, основанным на исследовании последовательностей генов малой субъединицы рибосомальной РНК (16S рРНК), которые присутствуют у всех бактерий и служат универсальными филогенетическими маркерами. Такой подход позволил провести более точную таксономическую идентификацию, а также выявить ранее неизвестные микроорганизмы желудочно-кишечного тракта [Genaro и др., 2015]. Кроме того, анализ последовательностей гена 16S рРНК способствовал ревизии таксономических позиций некоторых известных видов и предложению их реклассификации на основе филогенетических данных.

Развитие высокопроизводительных технологий секвенирования (в том числе, полного генома и метагенома) позволило значительно расширить представление о генетическом разнообразии микробиоты. Современные метагеномные исследования выявили более 3 миллионов уникальных генов, преимущественно бактериального происхождения, присутствующих в кишечной среде человека. При этом установлено, что значительная доля микробных геномов до сих пор не охарактеризована и не соотнесена с известными видами [Brown и др., 2013; Le Chatelier и др., 2013]. В последние годы в мировой науке сформированы международные консорциумы, занимающиеся системным изучением микробиоты человека, координирующие стандартизированные протоколы сбора, анализа и интерпретации данных, что способствует формированию глобальной базы знаний о составе и функциях кишечной микробиоты.

В 2010 г. был сформирован крупный научный консорциум MetaHIT (MetaHIT (METAgenomics of the Human Intestinal Tract) (Метагеномика пищеварительного тракта человека, совместный проект, финансируемый Европейской комиссией, объединяющий 15 институтов из 8 стран), созданный для изучения кишечной микробиоты человека. Создание MetaHIT преследовало следующие цели: создать обширный справочный каталог микробных генов и геномов, присутствующих в кишечнике человека; разработать инструменты для определения того, какие гены и геномы референтного каталога присут-

ствуют у разных людей и с какой частотой; собрать группы людей, пациентов и здоровых добровольцев и определить, какие гены и геномы они несут. Ещё одной целью была разработка биоинформационных инструментов для хранения, организации и интерпретации всей собранной информации и, таким образом, установления связей между кишечной микробиотой и здоровьем и болезнями. Консорциум MetaHIT смог определить существование энтеротипов, каждый из которых характеризуется доминирующей бактерией: бактероиды, превотелла и руминококк. Энтеротипы, по-видимому, не связаны с географией, пищей, генетической изменчивостью, возрастом или полом особей. Физиологические и генетические характеристики описанных в настоящее время видов микроорганизмов желудочно-кишечного тракта и их связь с конкретными экосистемами или заболеваниями систематизируются и продолжают изучаться.

Микробиота различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) формируется под влиянием специфических физиологических условий, включая уровень кислорода, pH среды и наличие питательных субстратов. Так, максимальная плотность бактериальной популяции наблюдается в толстой кишке, где преобладают облигатные анаэробы. Напротив, в проксимальных отделах пищеварительного тракта, таких как желудок и начальный отдел тонкой кишки, основную долю микробиоты составляют аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы.

Физиологические параметры, такие как кислотность и доступность кислорода, изменяются вдоль оси ЖКТ: от кислой и аэробной среды желудка к более нейтральной и анаэробной обстановке в дистальных отделах кишечника, особенно в толстом кишечнике. Эти градиенты оказывают прямое влияние на состав и структуру микробных сообществ. Кроме того, источники нутриентов для микробов также варьируют по отделам ЖКТ. Простые сахара и моносахариды активно абсорбируются в подвздошной кишке, и, начиная с илеоцекального перехода, бактерии используют остаточные сложные углеводы, которые не были расщеплены и усвоены в верхних отделах кишечника. В дополнение к этому бактерии получают питание из слизи и мукопротеинов, выделяемых эпителиальными клетками. Как следствие этих условий, наблюдается отчётливое региональное распределение таксонов. В тонком кишечнике чаще доминируют представители порядков *Lactobacillales* и *Proteobacteria*, тогда как в толстом кишечнике основную массу составляют бактерии родов *Bacteroides* и представителей порядка *Clostridiales*. Общая бактериальная плотность также существенно выше в толстой кишке по сравнению с тонким кишечником, что отражает её функциональную и метаболическую специализацию в составе кишечной экосистемы. Тем не менее, молекулярный анализ показал, что одни и те же виды бактерий присутствуют в разных отделах кишечника, и варьируется лишь их количественное отношение [Hsiao, Fraser-Liggett, 2009]. В составе кишечного микробиома здоровых людей, согласно данным секвенирования, преобладают представители двух основных филумов – *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Однако даже на этом высоком таксономическом уровне наблюдается значительная межиндивидуальная вариабельность: соотношение *Firmicutes* к *Bacteroidetes*

может отличаться более чем в десять раз у разных лиц. Основную часть микробиоты кишечника человека составляют представители двух таксономических групп – Firmicutes и Bacteroidetes, доля которых достигает около 90% от общего числа микроорганизмов. Остальная часть микробного сообщества включает в себя менее многочисленные, но функционально значимые типы, такие как Actinobacteria, Cyanobacteria, Fusobacteria, Proteobacteria и Verrucomicrobia. Среди представителей Firmicutes важную роль играет *Faecalibacterium prausnitzii*, обладающий противовоспалительными свойствами, тогда как в составе Bacteroidetes выделяется *Bacteroides fragilis*, участвующий в метаболизме полисахаридов. У людей, придерживающихся западного типа питания, как правило, отмечается сдвиг в составе микробиоты в сторону увеличения доли Firmicutes при одновременном снижении Bacteroidetes, что ассоциируется с метаболическими нарушениями, включая склонность к ожирению.

Тип Firmicutes включает как облигатные, так и факультативные анаэробные бактерии. Большинство из них являются грамположительными и способны образовывать эндоспоры, что обеспечивает им высокую устойчивость к неблагоприятным воздействиям окружающей среды. Эндоспоры позволяют этим микроорганизмам выживать при дефиците питательных веществ, высокой концентрации кислорода, воздействии ультрафиолетового излучения, высушивании, экстремальных температурах и действии антисептиков. Благодаря этому механизму Firmicutes способны длительное время сохранять жизнеспособность в неактивной форме и переходить к активному метаболизму при улучшении условий.

К числу клинически значимых представителей данного типа относится класс Clostridia, отличающийся высокой таксономической неоднородностью, что обусловило его деление на отдельные кластеры. Среди представителей кластеров Clostridium XIVa и IV выявлены важные симбиотические микроорганизмы, играющие ключевую роль в регуляции кишечной функции. Эти бактерии преимущественно локализуются в складках слизистой оболочки кишечника, где принимают участие в поддержании целостности и функции эпителиального барьера.

Тип Firmicutes включает как патогенные виды (например, *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*), так и комменсальные микроорганизмы, входящие в состав нормальной микробиоты человека (например, представители рода *Lactobacillus*). Кроме того, в состав Firmicutes входят и промышленные микроорганизмы, широко используемые в биотехнологии: молочнокислые бактерии, *Paenibacillus polymyxa* (продуцент антибиотика полимиксина), а также клостридии, способные осуществлять ацетобутиловое брожение.

Тип Bacteroidetes представлен преимущественно граммотрицательными бактериями, которые не формируют спор и могут быть как анаэробами, так и аэробами. Они заселяют практически весь кишечник человека и обладают способностью к эффективной деградации сложных углеводов, устойчивых к

действию эндогенных ферментов пищеварительной системы. Эти микроорганизмы играют ключевую роль в расщеплении полисахаридов растительного происхождения, результатом чего является образование короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) – ацетата, пропионата и бутирата. Эти метаболиты абсорбируются эпителием кишечника и далее участвуют в метаболических и энергетических путях организма.

КЦЖК выполняют не только энергетическую функцию, но и оказывают трофическое влияние на слизистую оболочку кишечника, способствуя пролиферации и дифференцировке эпителиальных клеток, а также играют роль в созревании и активации иммунной системы. Представители рода *Bacteroides* имеют важное значение для поддержания метаболического гомеостаза и, как правило, находятся в симбиотических отношениях с макроорганизмом. Тем не менее, при увеличении их численности или нарушении барьерной функции кишечника некоторые из них могут проявлять патогенные свойства. Так, например, *Bacteroides fragilis* – облигатный анаэроб, обычно локализующийся в дистальных отделах кишечника, при нормальных условиях оказывает иммуномодулирующее действие, но в неблагоприятных ситуациях может становиться источником патологических процессов. Он является одним из наиболее часто выявляемых возбудителей анаэробных инфекций, включая интраабдоминальные абсцессы и сепсис, особенно у пациентов с повреждением слизистого барьера или перфорацией кишечной стенки.

Тип *Actinobacteria* включает как облигатные, так и факультативные аэробные и анаэробные грамположительные микроорганизмы. Их отличительной молекулярной особенностью является высокий процент содержания гуанина и цитозина в геномной ДНК, что выделяет их среди других грамположительных бактерий, таких как представители типа *Firmicutes*. Наиболее широко представленный в кишечной микробиоте род этого типа – *Bifidobacterium*. Его представители, особенно такие виды, как *Bifidobacterium longum*, являются важными компонентами нормофлоры человека. Было установлено, что они обладают пробиотическим потенциалом, оказывая положительное воздействие на здоровье хозяина. Эти бактерии участвуют в поддержании баланса микробиоты, улучшают барьерную функцию кишечника, способствуют метаболизму углеводов и модулируют иммунный ответ.

Тип *Proteobacteria* охватывает разнообразную группу грамотрицательных бактерий, среди которых преобладают факультативные анаэробы. В отличие от облигатных анаэробов, составляющих основную часть кишечной микробиоты, представители *Proteobacteria* обычно присутствуют в меньшем количестве в составе здорового кишечного микробиома. Особого внимания заслуживает семейство *Enterobacteriaceae* (относящееся к классу *Gamma**proteobacteria*), которое включает такие потенциально патогенные организмы, как *Escherichia coli* и *Klebsiella* spp. Хотя в нормальных условиях их численность в кишечнике ограничена, эти микроорганизмы могут активно размножаться и преобладать в микробиоте при нарушении микробного равновесия, например, после курса антибиотикотерапии или на фоне ряда патологических состояний. Таким

образом, несмотря на то, что Proteobacteria являются составной частью нормальной микрофлоры, их численное преобладание может свидетельствовать о дисбиозе и нарушении кишечного гомеостаза.

Микробиота кишечника подвержена возрастной эволюции. У новорождённых, появившихся на свет естественным путем, кишечная микробиота в первые недели и месяцы жизни преимущественно формируется за счёт Bifidobacterium. В противоположность этому, у детей, рожденных при помощи кесарева сечения, начальный состав микрофлоры характеризуется преобладанием микроорганизмов, типичных для кожного покрова матери, таких как Staphylococcus. С момента рождения на процесс формирования кишечной микробиоты влияют многочисленные факторы: способ родоразрешения (вагинальные роды или кесарево сечение), тип питания (естественное вскармливание или искусственная смесь), приём антибиотиков, условия санитарии, а также регион проживания. Все эти параметры играют роль в индивидуальных различиях микробного состава кишечника у младенцев. По мере взросления младенца первоначальная доминирующая аэробная среда кишечника созревает и эволюционирует, образуя анаэробную среду, что приводит к большему содержанию Bifidobacterium и Clostridia. Кишечная микробиота начинает стабилизироваться и эволюционировать в сторону состава, похожего на состав взрослого, ко второму году жизни.

Кишечный микробиом человека включает около 100 триллионов бактериальных клеток, принадлежащих к нескольким сотням видов [Shulman, Friedmann, Sims, 2007]. Более 90% этой микробной популяции составляют представители четырёх доминирующих типов: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria. Кроме них, в меньших количествах присутствуют также Verrucomicrobia и Fusobacteria. Количественное и качественное соотношение этих групп микробов существенно изменяется по всей длине желудочно-кишечного тракта и зависит от множества факторов, включая условия окружающей среды и доступность субстратов для метаболизма [Rajilić-Stojanović и др., 2013]. Формирование и развитие кишечного микробиома у детей происходит поэтапно, проходя четыре стадии, каждая из которых сопровождается последовательными изменениями бактериального состава под влиянием изменений в диете и внешней среде.

Кишечная микробиота и саркопения: современные представления

Данные, полученные в животных моделях, показали, что метаболиты кишечной микробиоты оказывают прямое влияние на мышечную атрофию. В экспериментальной работе Siddharth J 2017 [Siddharth и др., 2017] обнаружил, что у старых крыс с саркопенией кишечный микробиом отличался от кишечного микробиома у крыс с нормальной мышечной массой, в частности, изменилось соотношение микроорганизмов Sutterella и Barneseilla, что привело к изменению метаболического потенциала кишечных бактерий и коррелировало со снижением опорно-двигательной функции и изменениями воспалительного и иммунного статуса. Мышечная дисфункция коррелировала с подавлением генов,

участвующих в биосинтезе и метаболизме витаминов, углеводов, белков и липидов, что может способствовать регуляции мышечной массы. Интересно, что попытки коррекции микробиома, например, у крыс с раковой кахексией путем введения в рацион питания *Faecalibacterium prausnitzii* уменьшило воспаление жировой ткани, увеличило массу икроножной мышцы, размер мышечных волокон и экспрессию белка митохондриальной дыхательной цепи [Munukka и др., 2017]. Кормление мышей, стареющих естественным путём, бутиратом, КЦЖК, увеличило площадь поперечного сечения мышечных волокон и предотвратило накопление внутримышечного жира у старых мышей [Walsh и др., 2015]. Все эти исследования подчёркивают роль метаболитов, полученных из кишечной микробиоты, в регуляции метаболизма скелетных мышц. Исследование He W 2020 [He и др., 2020] посвящено изучению связи между триметиламин N-оксидом и мышечной слабостью у пожилых людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В перекрестном секционном исследовании проанализирован 451 пациент в возрасте 65 лет и старше, прошедший комплексную гериатрическую оценку. Статус мышечной слабости определялся с использованием индекса слабости, на основе анализа 48 переменных, уровень триметиламин N-оксида (ТМАО) в плазме натощак измерялся методом масс-спектрометрии. Частота диагностированной мышечной слабости увеличивалась с увеличением квартилей уровней ТМАО: 19,2% в квартиле 1 ($<2,27$ мкМ), 28,1% в квартиле 2 (2,27–3,40 мкМ), 28,6% в квартиле 3 (3,40–5,56 мкМ) и 42,9% в квартиле 4 ($>5,56$ мкМ) (p для тренда $<0,001$). Пациенты в самом высоком квартиле (Q4) продемонстрировали значительное увеличение риска мышечной слабости в 3,07 раза (OR 3,07, 95% CI 1,69–2,97, $p < 0,001$) по сравнению с риском мышечной слабости в самом нижнем квартиле уровней ТМАО (Q1). После пошаговой корректировки в многофакторных моделях связь между ТМАО и мышечной слабостью оставалась значительной (OR 2,11, 95% CI 1,01–4,38, $p = 0,046$). Анализ доза-реакция выявил линейную связь между концентрацией ТМАО и риском развития мышечной слабости. Увеличение ТМАО на 2 единицы независимо коррелировало с мышечной слабостью (OR=1,23, 95% ДИ 1,08–1,41, p для тенденции 0,002) и риском развития когнитивной слабости (OR 1,21, 95% CI 1,01–1,45, p для тенденции 0,04) [He и др., 2020]. К сожалению, в данном исследовании не учитывались особенности рациона питания и состав тела пациента. В исследовании Yamamoto K 2022 [Yamamoto и др., 2022], изучался фенотип пациентов с хроническим заболеванием печени и низким уровнем индекса скелетной мускулатуры. 69 пациентов с хроническим заболеванием печени были разделены по индексу массы скелетных мышц (ИМС) на группы с низким (L-ИМС: $n = 25$) и нормальным (N-ИМС: $n = 44$). Микробиом изучался в образцах кала (изучение области V3-4 бактериальной 16S рНК). У L-ИМС было более низкое соотношение Firmicutes/Bacteroidetes, чем у пациентов с N-ИМС. Существенно снижалось количество Coprobacillus, Catenibacterium и Clostridium. Также наблюдалось обилие грамотрицательных бактерий и высокие уровни липополисахаридов (ЛПС), что предполагает возможную связь между микробами кишечника, воспалением и изменениями мышечной массы.

Основным изменением в микробиоме кишечника при возрастной саркопении и саркопении, связанной с циррозом печени, было снижение количества бактерий, продуцирующих КЦЖК, в первую очередь это касалось семейства бактерий *Lachnospiraceae*, состоящее из *Lachnospira*, *Fusicatenibacter*, *Roseburia* и *Lachnoclostridium* [Chew и др., 2023]. Анализ микробиоты пациентов дома престарелых Haran JP 2018 [Haran и др., 2018], у которых бактериальный состав образцов стула определялся с помощью метагеномного секвенирования, показал, что:

- С возрастом наблюдается снижение экспрессии генов и метаболических путей, ответственных за синтез незаменимых аминокислот, азотистых оснований и витамина В, что указывает на функциональное обеднение микробиома.

- По мере прогрессирования саркопении отмечается уменьшение количества бактерий-продуцентов бутирата, повышение относительной численности дисбиотических микробных видов, а также усиление биосинтеза липополисахарида (ЛПС) и пептидогликана (ПГН). Одновременно выявляется снижение численности *Akkermansia muciniphila* (разрушающей муцин) и *Ruminococcus bromii* (продуцирующей бутират), что может способствовать нарушению барьерной функции кишечника и хронизации системного воспаления.

- С ухудшением нутритивного статуса (мальнутрицией) наблюдается дальнейшее снижение количества бактерий, продуцирующих бутират, и рост численности дисбиотических форм. В частности, увеличивается представленность *Ruminococcus gnavus* (продуцент ЛПС) и представителей семейств *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, несмотря на их потенциальную бутират-продуцирующую активность, что может отражать компенсаторные, но неэффективные сдвиги микробного состава.

Известно, что *Lactobacilli*, *F. Prausnitzii* обладают выраженным противовоспалительным эффектом, а *Enterobacteriaceae* вызывают провоспалительные эффекты, что позволило вновь вернуться к предположению о том, что возрастные изменения в кишечной микробиоте могут быть инициаторами саркопении и симптомов слабости, вызванных хроническим воспалением. Приведённые выше данные о качественном и количественном составе микробиоты и её роли в развитии саркопении и мышечной слабости у пациентов старших возрастных групп и больных недостаточностью кровообращения контрастно отличаются от данных по анализу микробиоты у спортсменов высокого международного уровня (международная команда по регби) [Clarke и др., 2014]. Анализ состава микробиоты был исследован с помощью секвенирования ампликона 16S рРНК. Белок составлял значительно больше (22%) от общего потребления энергии у спортсменов, чем в контрольных группах с низким индексом массы тела (16%) и высоким индексом массы тела (15%). В то время как мясо/мясные продукты были основными источниками диетического белка во всех группах, добавки были вторыми по величине (15%) источниками белка у спортсменов и не вносили значительного вклада в потребление белка в контрольной группе. В образцах кала спортсменов были обнаружены считывания, соответствующие 22 типам, 68 семействам и 113 родам. Напротив, в образцах с низким индексом массы тела было обнаружено всего 11 типов, 33 семейства и 65 ро-

дов, а в образцах с высоким индексом массы тела – 9 типов, 33 семейства и 61 род. Шесть основных изменений в относительной численности касались Firmicutes, Ruminococcaceae, S24-7, Succinivibrionaceae, группе кишечника RC9 и группах Succinivibrio. У элитных спортсменов были значительно более высокие уровни Akkermansiaceae (семейство в целом; $p=0,049$) и Akkermansia (род; $p=0,035$) по сравнению с контрольной группой с высоким индексом массы тела. Сравнение кишечной микробиоты элитных спортсменов с контрольной группой с низким индексом массы тела выявило значительно более высокие доли 40 таксонов и более низкие доли только трёх таксонов, Lactobacillaceae ($p=0,001$), Bacteroides ($p=0,035$) и Lactobacillus ($p=0,001$), у первых.

Таким образом, у спортсменов (высокий уровень индекса скелетной мускулатуры) было большее разнообразие кишечных микроорганизмов, представляющих 22 различных типа, что, в свою очередь, положительно коррелировало с потреблением белка.

Негативное влияние токсинов на мышечную массу подробно исследовано на модели уремического токсина (индоксилсульфат (ИС), связанный с белком уремический токсин). Культура миобластов подвергалась воздействию ИС при нормальной (0,6 мг/л, IS 0,6), уремической (53 мг/л, IS 53) или максимальной уремической (236 мг/л, IS 236) концентрации в течение 24, 48 и 72 ч. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью анализа МТТ (МТТ – это жёлтый водорастворимый тетразолиевый краситель, превращающийся под действием сукцинатдегидрогеназы и некоторых других ферментов дыхательной цепи митохондрий в сине-фиолетовый водонерастворимый кристаллический формазан, который кристаллизуется внутри клетки. МТТ-тест – колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток и окрашивания 7-аминоактиномицином D. Генерацию активных форм кислорода (ROS) и апоптоз оценивали с помощью проточной цитометрии. Жизнеспособность миобластов снижалась под воздействием ИС 236 в зависимости от времени ($p < 0,05$; 84,4, 68,0 и 63,6%). Продукция ROS была значительно выше ($p < 0,05$) в клетках, подвергшихся воздействию ИС 53 и ИС 236, по сравнению с контролем (необработанные клетки). Скорость апоптоза была значительно выше в клетках, обработанных ИС 53 и ИС 236, чем в контроле через 48 ч ($p < 0,05$; $4,7 \pm 0,1\%$ и $4,6 \pm 0,3\%$ против $3,1 \pm 0,1\%$ соответственно) и 72 ч ($p < 0,05$; $9,6 \pm 1,1\%$ и $10,4 \pm 0,3\%$ против $3,1 \pm 0,7\%$ соответственно). Таким образом, ИС оказывает прямое токсическое воздействие на миобласты, снижая их жизнеспособность и увеличивая апоптоз клеток.

В ряде работ было показано, что токсины, продуцируемые микробиотой кишечника, ингибируют пролиферацию миобластов, а также дифференциацию и формирование миотуб, индуцируя опосредованную окислительным стрессом экспрессию миостатина и атрогина-1 и экспрессию воспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α в мышечных клетках [Rodrigues и др., 2020]. Особый интерес представляет исследование баз данных исследований BIOSPHERE “BIOmarkers associated with Sarcopenia and Physical frailty in Elderly persons” и Gut-Liver (GuLiver) Axis studies. (Исследование оси GuLiver было разработано для анали-

за взаимосвязи между микробиотой кишечника, воспалением, а также статусом питания и метаболизма у людей с заболеваниями печени и без них) [Pisса и др., 2019]. В исследовании профилировали микробиоту кишечника и определяли уровни воспалительных и метаболических маркеров у пожилых людей с и без мышечной слабости и саркопении, чтобы оценить, связаны ли мышечная слабость и саркопении со специфическими профилями микробных таксонов кишечника и циркулирующих биомолекул. Результаты анализа дифференциального обилия таксонов кишечной микробиоты продемонстрировали увеличение представителей семейств *Peptostreptococcaceae* и *Bifidobacteriaceae*, а также родов *Dialister*, *Rugamidoacter* и *Eggerthella* у участников с признаками мышечной слабости и саркопении. Одновременно отмечено снижение численности таксонов *Slackia* и *Eubacterium*. Выявленные микробные маркеры ассоциированы с мышечной дисфункцией и, по всей вероятности, участвуют в патогенетических механизмах, связывающих микробиоту кишечника с саркопенией. Отмеченные таксоны также ранее были идентифицированы в исследованиях, посвящённых феноменам дряхлости и биологического старения, что подтверждает их возможную роль в возраст-ассоциированных изменениях метаболической и мышечной функции. Установлена связь между количеством бактерий *Ruminococcus*, продуцирующих бутират, и мышечной слабостью. Определена особая зона интереса бактерии *Oscillospira* (анаэробный производитель бутирата (кластеры *Clostridium* IV), связанного с потерей мышечной массы [Gophna, Konikoff, Nielsen, 2017]. Крайне неоднозначны результаты клинических исследований по коррекции микробиоты у больных саркопенией. Так, в плацебо-контролируемом, рандомизированном, двойном слепом исследовании изучалась эффективность применения пребиотика (пребиотический продукт состоял из смеси инулина и фруктоолигосахаридов и сравнивался с плацебо (мальтодекстрином)). Лечение продолжительностью 13 недель - либо пребиотик, либо плацебо - принимались после завтрака (между 9 и 10 утра), растворенные в стакане воды. Первичная конечная точка - влияние на синдром мышечной слабости. Первичная цель исследования не была достигнута. Тем не менее, приём пребиотиков по сравнению с плацебо значительно улучшил два критерия мышечной слабости: утомляемость и силу рукопожатия ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) [Buigues и др., 2016]. В исследовании Aoyagi Y 2019 [Aoyagi и др., 2019], изучили влияние на фекальную микробиоту потенциально благоприятных детерминант моторики кишечника: приём ферментированного молочного продукта, содержащего штамм *Lactobacillus casei* Shirota (LcS), и количество/качество привычной физической активности у 338 японцев в возрасте 65–92 лет в трёхмесячном исследовании. Пациенты были сгруппированы на основе оценок анкетирования потребления LcS (0-2, 3-5 и 6-7 дней в неделю) и определённых шагомером/акселерометром моделей физической активности [<7000 и ≥ 7000 шагов/день или <15 и ≥ 15 мин/день активности с интенсивностью >3 метаболических эквивалентов (MET)]. Фекальных бактерий, как правило, было больше у более частых потребителей продуктов, содержащих LcS, эта тенденция была статистически значимой (в основном $P < 0,001$) для общего количества *Lactobacillus*, подгруппы *Lactobacillus casei* и кластера *Atopobium*;

напротив, статистически значимых различий в числе фекальных бактерий между группами физической активности не наблюдалось. Однако употребление ферментированного молока с разной частотой не изменяет мышечную массу у пожилых людей [Aoyagi и др., 2019]. Следует признать, что все исследования на людях проводились в различных популяциях и в разных условиях с разными критериями оценки эффекта. По-видимому, неопределённость в этом вопросе будет сохраняться до момента проведения крупного когортного многоцентрового исследования с оценкой влияния на мышечную функцию и мышечную массу препаратов [Liu, Tang, 2022].

Роль микробных метаболитов в кардиологии

Метаболиты кишечной микробиоты могут всасываться в кровоток через эпителий кишечника и влиять на метаболические пути макроорганизма, в том числе на метаболизм холестерина, на потенциал воспалительных реакций и окислительный стресс. Исследования микробиома показали связь между микробными метаболитами: КЦЖК, желчными кислотами и ТМАО и сердечно-сосудистыми заболеваниями [McCarville и др., 2020; Lavelle, Sokol, 2020]».

Триметиламин-N-оксид и его роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Продукция ТМАО кишечной микробиотой является ключевым механизмом сердечно-сосудистых заболеваний. Пищевой холин, фосфатидилхолин и карнитин метаболизируются кишечными микробами с образованием триметиламина (ТМА). ТМА транспортируется в печень и далее преобразуется в ТМАО с помощью печеночных ферментов, флавиносодержащих монооксигеназ [Liu, Dai, 2020; Fennema, Phillips, Shephard, 2016]. ТМАО модулирует метаболизм холестерина и стеролов, транспорт холестерина и уровни желчных кислот. Повышенные уровни ТМАО в сыворотке связаны с ранним атеросклерозом, тяжестью заболевания периферических артерий и высоким риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [Roncal и др., 2019; Senthong и др., 2016]with extremely poor prognosis that remains underdiagnosed and undertreated. Trimethylamine-N-Oxide (ТМАО). В исследовании 4007 пациентов, перенесших плановую коронарную ангиографию, повышенные уровни ТМАО в плазме были связаны с повышенным риском смерти, инфаркта миокарда и инсульта в течение трех лет наблюдения [Tang и др., 2013]. Существует четкая связь между уровнями ТМАО и нестабильностью атеросклеротических бляшек. Это говорит о том, что ТМАО является маркером сердечно-сосудистого риска. Наблюдается высокая корреляция между повышением уровня ТМАО и увеличением экспрессии провоспалительных факторов (IL-6, TNF α), фактора эндотелиальной дисфункции (ЕТ-а), фактора проницаемости кишечника (зонулин), а также повышением в сыворотке крови уровня липополисахарида (эндотоксина). ТМАО может способствовать высвобождению воспалительных цитоки-

нов, усиливать адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам и способствовать окислительному стрессу и развитию атеросклероза [Liu, Dai, 2020].

Известно, что в процессе старения повышается уровень ТМАО в плазме крови, что может повышать экспрессию фактора некроза опухоли- α (TNF α), IL-1 β и IL-10. В эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVECs) ТМАО повышал уровни IL-1 β и IL-18 в зависимости от дозы и времени экспозиции. В эндотелиальных клетках сонных артерий (CAECs) ТМАО активирует pod-подобный рецептор NLRP3 инфламмасомы, тем самым индуцируя гиперпроницаемость эндотелия и способствуя высвобождению воспалительных цитокинов. Кроме того, у ЛПНП-/-мышей инъекция ТМАО приводила к повышению уровня маркеров воспаления и активированных воспалительных путей, в том числе MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы) и NF- κ B сигнальных путей. Эти наблюдения были повторены в человеческих эндотелиальных клетках аорты (HAECs) и сосудистых гладкомышечных клетках (VSMCs) [Liu, Dai, 2020]. Бактерии, синтезирующие ТМАО: тип Firmicutes (роды Anaerococcus, Clostridium, Enterococcus, Streptococcus, Desulfovibrio, Eubacterium), тип Proteobacteria (Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Proteus, Actinobacter, Citrobacter), тип Actinobacteria (Mobiluncus, Olsenella) и тип Bacteroidetes (Bacteroides).

Эволюционная роль ТМАО: адаптация к стрессовым условиям окружающей среды

- ТМАО действует как осмолит и защищает от дестабилизации белок при воздействии высокого давления. Действительно, некоторые костистые рыбы могут использовать большие количества ТМАО для осморегуляции, и уровни ТМАО в плазме у рыб увеличиваются с глубиной обитания, достигая уровней до 400 ммоль/кг у улиток, пойманных на глубине 7000 м в южной части Тихого океана.

- ТМАО участвует в адаптивной реакции организма на экстремальный холод – действуя как антифриз — например, у ньюфаундлендской корюшки.

- Принимает участие в противоточном механизме в петле Генли, функционирует аналогично мочеvine, внося вклад в осморегуляцию.

- ТМАО увеличивается в последнем триместре беременности, снижая риски кровопотери.

Можно предполагать, что эволюционный процесс мог закрепить метаболические изменения у макроорганизма, которые приводят к появлению кишечных комменсальных сообществ со способностью производить ТМАО и другие протромботические метаболиты, генерируемые кишечной микробиотой, что повышает адаптационный потенциал, позволяет выживать в экстремальных ситуациях. Однако эти эволюционные приобретения приобрели негативное влияние у людей, живущих в современных обществах, где доминирует высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, и радикально снижен риск экстремальных внешних воздействий.

Таким образом, уровень триметиламин-N-оксида (ТМАО) в сыворотке крови рассматривается в качестве потенциального биомаркера повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Метаболиты, продуцируемые кишечной микробиотой, играют ключевую роль в модуляции патофизиологических

процессов, вовлечённых в развитие сердечно-сосудистой патологии. В частности, ТМАО ассоциирован с прогрессированием атеросклероза, усилением воспалительных реакций и повышенной тромбогенностью. В противоположность этому, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), образующиеся при бактериальной ферментации пищевых волокон, демонстрируют выраженные кардиопротективные свойства, включая противовоспалительное действие, модуляцию артериального давления и улучшение функции эндотелия, тем самым способствуя поддержанию сердечно-сосудистого гомеостаза.

Короткоцепочечные жирные кислоты и их влияние на сердечно-сосудистые заболевания

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), так же известные, как short-chain fatty acids (SCFAs) или volatile fatty acids (VFAs), представляют собой группу предельных одноосновных карбоновых кислот, содержащих не более шести атомов углерода. К ним относятся уксусная, пропионовая, масляная, изомасляная, валериановая, изовалериановая, капроновая и изокапроновая кислоты. КЦЖК относят к биохимическим маркерам симбиоза микрофлоры, населяющей толстую кишку, и организма человека. КЦЖК являются основными метаболитами, вырабатываемыми микробиотой кишечника посредством ферментации неперевариваемых сложных полисахаридов и белков в толстом кишечнике. Наиболее распространёнными КЦЖК являются ацетат (C2), пропионат (C3) и бутират (C4). КЦЖК играют важную роль в поддержании здоровья кишечника, способствуя сохранению целостности эпителиального барьера, снижению воспаления и регуляции выработки слизи, а также оказывая непосредственное влияние на иммунные клетки. КЦЖК, содержащие пять или менее атомов углерода, продуцируются в значительных количествах кишечной микробиотой в процессе анаэробной ферментации пищевых волокон. Большинство неинфекционных заболеваний связаны как с диетой западного типа, так и с изменениями микробиома (дисбиозами), характеризующимися снижением разнообразия, ростом числа условно-патогенных микроорганизмов и несбалансированным соотношением полезных и вредных метаболитов. Диеты западного типа характеризуются высоким потреблением животных белков, жиров и рафинированных углеводов и низким потреблением пищевых волокон [Deehan и др., 2020; Makki и др., 2018]. Низкое потребление пищевых волокон истощает разнообразие кишечного микробиома и способствует увеличению выработки токсичных метаболитов. Эпидемиологические и интервенционные исследования подтверждают, что недостаточное потребление пищевых волокон является фактором, способствующим развитию неинфекционных заболеваний, что подчёркивает важность взаимодействия между пищевыми волокнами, микробиотой кишечника и функциональным состоянием желудочно-кишечного тракта, включая регуляцию моторики кишечника и профилактику запоров.

Растительные продукты питания являются основным источником пищевых волокон, обеспечивая кишечную микробиоту необходимыми субстратами для

метаболизма. К ключевым компонентам этих волокон относятся некрахмальные полисахариды, олигосахариды и резистентные крахмалы, обладающие значительной структурной гетерогенностью и служащие важными углеводными субстратами для ферментации микробиотой кишечника.

Короткоцепочечные жирные кислоты обладают выраженным противовоспалительным и детоксицирующим эффектом, а также играют ключевую роль в поддержании целостности кишечного барьера и энергетическом обмене клеток кишечника [Demidova, Lobanova, Oinotkinova, 2020; Pranami, Sharma, Pathak, 2017; Karakan, Tuohy, Janssen-van Solingen, 2021; Canani и др., 2011]:

- Бутират способствует укреплению межклеточных контактов, стимулирует секрецию слизи, тем самым усиливая барьерную функцию кишечной стенки. Кроме того, он является основным источником энергии для колоноцитов.

- Ацетат активирует G-белки через взаимодействие с GPCR-рецепторами, оказывая мощное противовоспалительное воздействие и служа энергетическим субстратом для клеток кишечника.

- Лактат проявляет детоксицирующие свойства, способствуя выведению вредных метаболитов и поддержанию метаболического баланса.

- Пропионат препятствует адгезии протеолитических бактерий к энтероцитам, предотвращая развитие воспалительных процессов, а также является источником энергии для клеток кишечника.

КЦЖК играют важную роль в регуляции артериального давления за счёт взаимодействия с рецепторами, связанными с G-белками (GPR41, GPR43 и Olfr78), которые экспрессируются, в том числе, в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и юктагломерулярного аппарата почек. Активация этих рецепторов опосредует секрецию ренина и участвует в регуляции сосудистого тонуса и системного сосудистого сопротивления.

Экспериментальные данные демонстрируют, что трансплантация кишечной микробиоты от гипертензивных доноров (в сравнении с нормотензивными) лабораторным мышам приводит к повышению уровня артериального давления у реципиентов. Эти результаты подчёркивают значимость состава микробиоты и её метаболитов в патогенезе артериальной гипертензии [Battson и др., 2019]. Таким образом, микробиота кишечника играет важную роль в регуляции артериального давления, а КЦЖК являются одними из ключевых микробных медиаторов, влияющих на вазомоторный тонус и, следовательно, на уровень артериального давления. В целом, развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) сопровождается снижением количества микроорганизмов, продуцирующих КЦЖК, и увеличением популяции бактерий, синтезирующих ТМАО, что может способствовать усугублению сосудистых и метаболических нарушений у пациентов с ХСН [Chen и др., 2023].

Метаболиты, вырабатываемые кишечной микробиотой, оказывают значительное влияние на организм хозяина на протяжении всей жизни. Триметиламин-N-оксид (ТМАО) образуется в организме в результате метаболизма пищевых нутриентов, таких как карнитин, холин и фосфатидилхолин, содержащихся преимущественно в продуктах животного происхождения. Образую-

щийся в кишечнике триметиламин (ТМА) в дальнейшем окисляется в печени до ТМАО. Этот метаболит участвует в регуляции липидного обмена, воспалительных реакций и развития атеросклеротических изменений. КЦЖК – ацетат, пропионат и бутират – являются продуктами ферментации неперевариваемых пищевых волокон микробиотой кишечника. Эти метаболиты играют ключевую роль в поддержании барьерной функции кишечного эпителия, энергетическом обеспечении эпителиоцитов, а также в модуляции метаболических и иммунных процессов.

Помимо ТМАО и КЦЖК, значительное влияние на иммунный гомеостаз оказывают и другие компоненты микробиоты. Так, липополисахарид (ЛПС), входящий в состав внешней мембраны грамотрицательных бактерий, представляет собой мощный эндотоксин, способный индуцировать хроническое системное воспаление. Ещё одним компонентом, вовлечённым в активацию врождённого иммунного ответа, является пептидогликан, структурный элемент клеточной стенки бактерий, взаимодействующий с рецепторами узкой специфичности, такими как NOD1 и NOD2. ЛПС вызывает экспрессию воспалительных медиаторов и активирует иммунный ответ через Toll-подобные рецепторы (TLR) и путь ядерного фактора каппа-легкой цепи-энхансера активированных В-клеток (NF-κB). ЛПС может попадать в кровоток через кишечную абсорбцию, что приводит к эндотоксемии, повышенному уровню эндотоксинов в крови. Эндотоксемия связана с патогенезом нескольких расстройств, включая атеросклероз, ожирение и резистентность к инсулину. В частности, было показано, что эндотоксемия связана с повышенным риском развития атеросклероза у курильщиков и лиц с инфекционными заболеваниями [Wiedermann и др., 1999; Muzio и др., 2000].

Функциональные и структурные нарушения кишечного тракта у пациентов с саркопенией

Существует предположение, что на прогрессирование мышечной атрофии оказывают влияние четыре патогенетических механизма: снижение аппетита, нарушение всасывания питательных веществ в кишечнике, усиление метаболических процессов, а также потенциальное нарушение клеточного захвата нутриентов. Недавно появилось ещё одно возможное объяснение - чрезмерная секреция альдостерона, приводящая к стимуляции фибробластов, что, в свою очередь, приводит к повышенному синтезу и отложению коллагена. Чрезмерная активация альдостерона является одним из основных механизмов прогрессии недостаточности кровообращения, а, следовательно, можно предположить, что накопление коллагена в стенках тонкого кишечника вместе с отёком и ишемией может снизить функциональную активность тонкого кишечника. Это, в свою очередь, может способствовать развитию мальабсорбции. Следовательно, морфологические и патофизиологические изменения кишечного барьера могут способствовать прогрессированию ХСН и фактически могут напрямую способствовать развитию саркопении. В нашем исследовании изучались морфологические

изменения стенки кишечника на разных стадиях ХСН в сравнении со здоровыми, соответствующими по возрасту контрольными лицами. Биоптаты были взяты из тонкой кишки во время эндоскопического исследования методом щипка. Материал был забран на уровне 10 см ниже *plica duodenojejunalis*. Микропрепараты были приготовлены и проанализированы в отделении патологии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Препараты были зафиксированы в 12% растворе нейтрального формалина, затем обезвожены и залиты в парафин. Срезы толщиной 5 мкм были депарафинированы и окрашены двумя методами, используя гематоксилин-эозин и пирюфуксин (по Ван Гизону) для коллагеновых волокон. Полученные микропрепараты были изучены с помощью световой микроскопии. Обработка изображений и морфометрический анализ были выполнены с использованием программного обеспечения Image-Pro Plus Version 3.0 для Windows. Оценивались следующие параметры:

- 1) Степень выраженности склероза по соотношению площади, занимаемой коллагеновыми волокнами, к общей площади слизистой оболочки.
- 2) Расстояние от базальной мембраны энтероцита до стенки капилляра.
- 3) Степень атрофии ворсинок путём измерения высоты (от основания до верхушки) и ширины ворсинок.

В рамках нашего исследования были проанализированы морфологические особенности тонкого и толстого кишечника у 45 пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, а также у 18 лиц контрольной группы в возрасте от 45 до 65 лет [Arutyunov и др., 2008].

Анализ содержания коллагена. Окрашивание на содержание коллагена в слизистой оболочке показало, что содержание коллагена значительно различалось между четырьмя изучаемыми когортами. Фактически, относительное содержание коллагена было самым высоким на поздних стадиях (класс III–IV по NYHA, когорта 3) заболевания ($31,7 \pm 1,3\%$). Однако у пациентов с саркопенией и сердечной кахексией (когорта 4) наблюдалось даже более высокое относительное количество коллагена ($32,4 \pm 1,2\%$), чем у пациентов того же функционального класса без сердечной кахексии ($p < 0,05$). Содержание коллагена в слизистой оболочке было ниже у пациентов с классом I–II по NYHA (когорта 2), но всё ещё значительно выше, чем у здоровых лиц (когорта 1) ($16,5 \pm 1,1$ против $12,8 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$). На рис. показаны репрезентативные гистологические изображения тонкой кишки у пациента с ХСН и здорово-

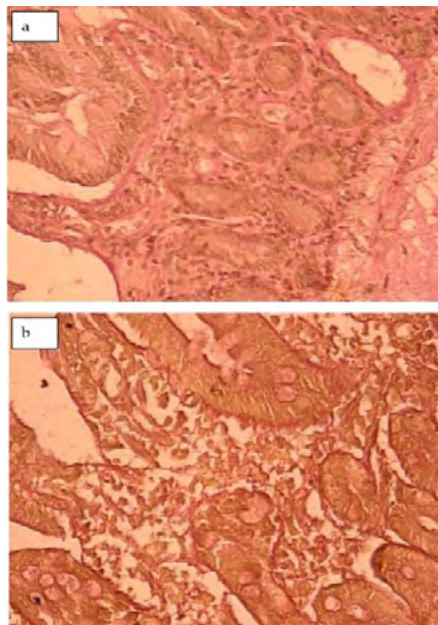


Рис. 1. Микропрепарат тонкого кишечника пациента

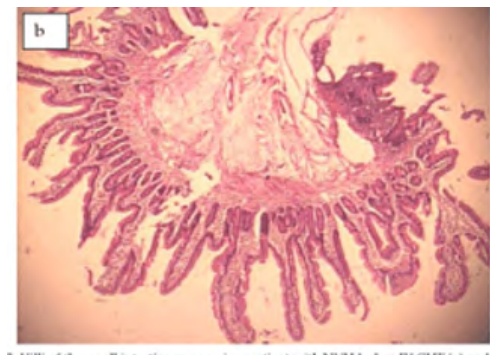


Рис. 2. Ворсинка тонкой кишки

капилляра представляет собой часть абсорбционного барьера, которая покрывается питательными веществами (или эндотоксином), всасываемыми из кишечника. Морфометрический анализ показывает, что наблюдалось значительное увеличение расстояния между стенкой капилляра и базальной мембраной с тяжестью заболевания (Рисунок. Ворсинка тонкой кишки). Здоровые субъекты (когорта 1) имели самое короткое расстояние между стенкой капилляра и базальной мембраной ($8,4 \pm 0,7$ мкм). Во всех других когортах отмечено значительное увеличение этого расстояния (барьера абсорбции). Пациенты с ХСН в классе NYHA I–II (когорта 2) имели расстояние между стенкой капилляра и базальной мембраной $10,1 \pm 1,2$ мкм ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой здоровья). Расстояние было наибольшим у пациентов с клинически подтвержденным диагнозом саркопении и/или сердечная кахексия (когорта 4, $19,1 \pm 1,2$ мкм). У пациентов с ХСН класс III–IV по NYHA без сердечной кахексии (когорта 3) уровни, были значительно ниже ($18,6 \pm 1,4$ мкм), чем у пациентов того же функционального класса с сердечной кахексией ($p < 0,05$).

Было показано, что поздние стадии ХСН и наличие саркопении связаны с увеличением относительного количества коллагена содержания слизистой оболочки тонкой кишки. Этот процесс сочетается с увеличением расстояния между капиллярной стенкой и базальной мембраной энтероцитов, которая представляет собой чувствительный абсорбционный барьер кишечника. Морфологические изменения приводят к прогрессии функциональных изменений, так, у пациентов класса III–IV по NYHA с саркопенией и/или сердечной кахексией или без неё была значительно повышена потеря как жира, так и белка. У пациентов с ХСН классов I и II по NYHA без саркопении, хоть и наблюдалось повышенное содержание коллагена в слизистой оболочке и увеличенное расстояние между стенкой капилляров и базальной мембраной, но не наблюдалось функциональных нарушений с точки зрения изменённой потери жира или белка по сравнению со здоровыми людьми того же возраста. Наши данные свидетельствуют о том, что увеличение содержания коллагена слизистой оболочки приводит к механическому барьеру в стенке кишечника, который просто отодвигает абсорбционную по-

го контроля. Присутствуют розовые коллагеновые волокна, и отчётливо видно, что коллаген покрывает буквально всё поле зрения у пациента с ХСН в классе IV по NYHA. Интересно, что значения тощей массы имело обратную корреляционную связь с относительной площадью коллагена ($r = -0,88$, $p < 0,05$).

Измерение расстояния между стенкой капилляра и базальной мембраной. Расстояние между базальной стенкой энтероцита и стенкой

верхность от капилляров. Более того, коллаген представляет собой физический барьер, усложняющий всасывание. Таким образом, развивается дисфункция всасывания, которая может фактически привести к прогрессированию саркопении и сердечной кахексии, которая уже присутствует на поздних стадиях ХСН, или может вызвать развитие сердечной кахексии как таковой. В этой ситуации уместен вопрос: «чем вызвано увеличение содержания коллагена»? Такие выраженные морфофункциональные изменения тонкого кишечника и их чёткая корреляция с тяжестью ХСН, очевидно, требуют объяснения. Большинство исследователей склонны связывать нарушение всасывания, наблюдаемое при недостаточности кровообращения, с изменениями микроциркуляции, которые приводят к дистрофическим изменениям стенки кишечника. Хорошо известно, что ХСН связана с застоем крови в венозной системе, что нарушает микроциркуляцию и влияет на трофические процессы в тканях. Было показано, что микроциркуляторные нарушения приводят к изменениям сосудистого русла в ворсинках тонкого кишечника, уменьшают их высоту и ширину, а также утолщают базальную мембрану энтероцитов (Рисунок. Ворсинка тонкой кишки).

Несколько экспериментальных исследований продемонстрировали связь между всасыванием и кровоснабжением стенки кишечника. В 1965 году Varro V [Varro и др., 1967] установил, что изменения в кровотоке кишечника могут более чем в два раза ухудшать всасывание глюкозы. Согласно современной нейрогуморальной концепции патогенеза ХСН, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ведущую роль в развитии заболевания. Эта идея вызвала растущий интерес к роли альдостерона при ХСН. РААС регулирует синтез коллагена. Молекулы ангиотензина II связываются с рецепторами ангиотензина II на мембране фибробластов, что увеличивает цитоплазматический Ca^{2+} , фактор роста тканей и образование коллагена. В культивируемых фибробластах синтез коллагена может быть вызван не только ангиотензином II, но и альдостероном. Исследования G. Zhou показали, что альдостерон увеличивал образование коллагена I типа в культуре миокардиальных фибробластов, кроме этого, известно, что альдостерон вызывает образование фиброза миокарда, коллагеновых отложений в поперечно-полосатых мышцах и почках. Аналогичные процессы, скорее всего, происходят и в тонкой кишке. Обильный коллаген в слизистой оболочке смещает капилляры от базальной мембраны энтероцитов, тем самым нарушая питание энтероцитов и способствуя развитию синдрома мальабсорбции. Все пациенты, страдающие ХСН, получают терапию ингибиторами АПФ и β -блокаторами. Ингибиторы АПФ снижают синтез альдостерона через снижение синтеза ангиотензина II. Это может объяснить влияние ИАПФ на отложение коллагена в стенке тонкого кишечника. Почти у всех наших пациентов с тяжёлой ХСН были признаки нарушения питания на фоне проводимого адекватного лечения в полном соответствии с текущими рекомендациями, сопровождавшееся прогрессивным снижением тощей массы тела. Ухудшение всасывания как жира, так и белка и усиление их потерь в кишечнике приводят к прогрессирующей потере мышечной массы, поскольку потеря белка компенсируется деградацией белка протеасомой, например, в скелетных мышцах [Von Haehling и др., 2002], что подтверждено снижением

тощей массы тела. Мы считаем, что снижение NFBM может, по крайней мере, частично, объяснить саркопению, мышечную слабость, усталость и прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке. Похоже, что важность тонкого кишечника при ХСН в значительной степени недооценивалась кардиологами и другими специалистами в течение последних десятилетий. Кишечник может представлять собой новую терапевтическую цель для будущих вмешательств.

Изменения структуры кишечной стенки у пациентов, страдающих ХСН I-IV ФК по NYHA. С учётом ранее зафиксированных нарушений в составе микробной популяции как в просвете кишечника, так и на уровне пристеночного слоя муцинозной флоры, особый интерес представляет оценка морфологических изменений структуры стенки толстой кишки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I-IV функционального класса (по классификации NYHA). При морфологическом анализе биопсийного материала слизистой оболочки толстой кишки у лиц контрольной группы патологических отклонений не обнаружено. В то же время, у больных, входящих в основную группу, были выявлены выраженные изменения, характеризующиеся полнокровием сосудов в собственной пластинке слизистой, а также наличием очаговых скоплений лимфоидных клеток. Эти находки интерпретируются как признаки выраженного хронического воспалительного процесса (Рисунок. Выраженная полиморфноклеточная инфильтрация).

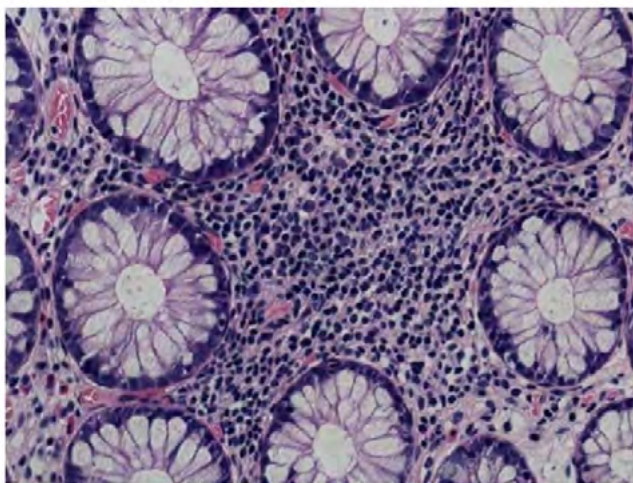


Рис. 3. Выраженная полиморфноклеточная инфильтрация

Для верификации лимфоидной природы клеточного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки была проведена иммуногистохимическая реакция с общелимфоцитарным антигеном (OLA), которая выявила интенсивное положительное окрашивание клеток лейкоцитарного происхождения (Рисунок. Иммуногистохимическое исследование с определением OLA). В эпителиальном слое визуализировались интраэпителиальные Т-лимфоциты. Применение антител к CD8 позволило детектировать CD8-позитивные Т-клетки в пределах эпителия. При иммуногистохимическом исследо-

вании с использованием маркера Ki67 была зафиксирована выраженная эпителиальная пролиферация в области желез. Кроме того, иммуноокрашивание на муцин 5 (Muc5) выявило единичные клетки поверхностного эпителия, содержащие данный муцин. В ряде препаратов также обнаруживались сидерофаги, что может свидетельствовать о хроническом венозном застое в микрососудах стенки кишки. Выявленный морфологический комплекс изменений интерпретируется как характерный для хронической сердечной недостаточности.

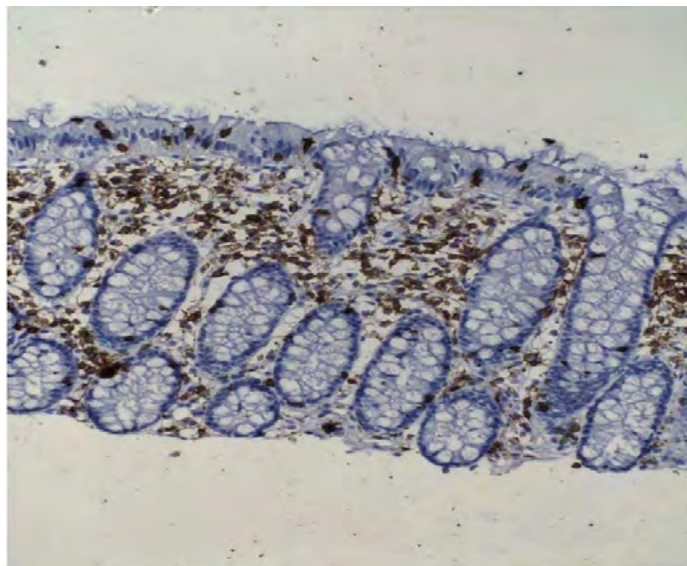


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование с определением OLA

Таким образом, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по NYHA в слизистой оболочке толстой кишки выявлены признаки выраженного хронического воспалительного процесса, сопровождающегося интерстициальным отеком и признаками венозного полнокровия. Степень выраженности морфологических изменений коррелировала с тяжестью клинических проявлений и нарастанием функционального класса сердечной недостаточности.

Микробиота, кишечный барьер и саркопения при хронической сердечной недостаточности: новые аспекты патогенеза

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это не только патология сердечно-сосудистой системы, но и состояние, сопровождающееся множественными внесердечными изменениями, включая нарушения метаболизма, воспалительные процессы и прогрессирующую потерю мышечной массы. Одним из наиболее значимых внесердечных проявлений ХСН является саркопения, характеризующаяся снижением мышечной массы, силы и функциональных возможностей.

Исследование SICA-HF [Shah и др., 2021] продемонстрировало, что распространённость саркопении среди пациентов с ХСН на 20% выше, чем у пациентов того же возраста без сердечной недостаточности. В российском исследовании [Зарудский Александр Александрович, 2020] установлено, что у пациентов старше 65 лет наличие ХСН увеличивает риск саркопении в 3,54 раза. Эти данные подчеркивают важность изучения механизмов, связывающих сердечную недостаточность и саркопению, поскольку их сочетание ведёт к ещё большему ухудшению прогноза.

Патогенетические взаимосвязи между ХСН и саркопенией включают:

- Системное воспаление и оксидативный стресс, способствующие разрушению мышечной ткани.
- Гормональные нарушения, в частности, снижение анаболических факторов и повышение катаболических цитокинов.
- Нарушения микробиоты кишечника, приводящие к дисфункции кишечного барьера и изменению продукции метаболитов, таких как КЦЖК.

Особый интерес представляет роль КЦЖК, которые являются ключевыми продуктами жизнедеятельности микробиоты кишечника и могут оказывать влияние как на мышцы, так и на сердечно-сосудистую систему. Уменьшение концентрации КЦЖК связано с усилением системного воспаления, снижением чувствительности к анаболическим стимулам и ускоренной потерей мышечной массы. Нарушение кишечного барьера в условиях ХСН может способствовать проникновению патогенов и воспалительных молекул в кровоток, что усиливает каскад патологических реакций, ведущих к прогрессированию как сердечной недостаточности, так и саркопении.

В 2025 году было проведено исследование [Соколова и др., 2025], целью которого являлось изучение уровней КЦЖК в плазме крови у пациентов с саркопенией и ХСН. В исследование вошли 76 пациентов с верифицированным диагнозом ХСН. Анализ включал определение уксусной, пропановой, бутановой, изобутановой, пентановой, 3-метилбутановой, 2-метилбутановой, 4-метилпентановой и гексановой кислот.

Для оценки взаимосвязи между концентрациями КЦЖК и наличием саркопении использовались методы машинного обучения, что позволило выявить скрытые закономерности и патогенетические механизмы, недоступные для традиционного статистического анализа.

Одним из ключевых этапов исследования стало применение машинного обучения для выявления закономерностей между уровнями КЦЖК и наличием саркопении у пациентов с ХСН. Использовались методы неконтролируемой классификации данных, позволяющие моделям самостоятельно находить структуры и взаимосвязи в наборе данных.

В качестве основных инструментов были применены:

- Анализ главных компонент (PCA – Principal Component Analysis), позволивший выделить наиболее значимые переменные, влияющие на развитие саркопении.
- Метод K-средних (K-means clustering), использованный для группировки пациентов в кластеры на основе сходных биохимических профилей КЦЖК.

– Подход «обучения без учителя» позволил минимизировать влияние предвзятых гипотез и дал возможность модели самостоятельно обнаруживать потенциальные механизмы влияния микробиомных метаболитов на мышечную ткань.

Средний возраст пациентов составил $68 \pm 9,8$ лет. Женщин, включенных в исследование, было почти в 2 раза больше, чем мужчин (48 (63%) vs 28 (37%)). Практически все пациенты имели абдоминальное ожирение, в среднем индекс массы тела составлял $34 \pm 7,42$ кг/м², окружность талии в среднем составила $114,8 \pm 18,8$ см. Все включенные в исследование пациенты имели 2 стадию ХСН, из них в стадии декомпенсации находилось 24 (31,6%) пациента. Гипертоническую болезнь имело 72 (97%) пациента, стенокардию напряжения – 28 (37%) пациентов, постинфарктный кардиосклероз – 26 (34%) пациентов, фибрилляцию предсердий – 43 (57%) пациента, последствия перенесённого ОНМК – 11 (14%) пациентов, сахарный диабет – 19 (25%) пациентов. Диагноз саркопении был установлен у 52 (68,4%) пациентов.

Был проведён кластерный анализ методом k-средних с целью распределения пациентов на кластеры, при этом каждый пациент имел свои характеристики. Выбор количества кластеров осуществлялся путём построения графика «каменистой осыпи», в результате анализа которого было выявлено, что оптимальное количество кластеров соответствует четырём. Кластеры были распределены оптимально, «выбросов» выявлено не было. На рис. (Рисунок. Распределение центроидов в каждом кластере) представлены значения центроидов, характерных для каждого кластера. В соответствии с этими значениями можно определить характеристики каждого кластера.

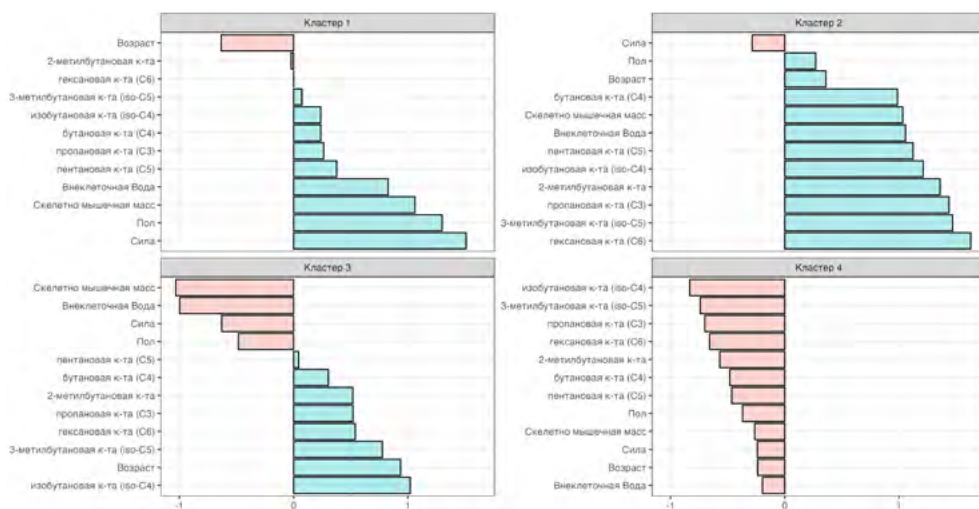


Рис. 5. Распределение центроидов в каждом кластере

Первый кластер ($n = 14$; 18,4%) представлен пациентами исключительно мужского пола, возраст которых меньше среднего возраста по выборке и составил $61,5$ [57,5; 67,8] год. Основными клиническими проявлениями сердечной недостаточности у пациентов этого кластера были одышка и отёки нижних конечностей,

уровень NTproBNP в среднем составил 1488,4 [1109,6; 2681,3] пг/мл, по данным биоимпедансометрии уровень внеклеточной воды составил 19,9 [18,1; 24] литра. Признаков саркопении не было выявлено ни у одного пациента: медиана снижения индекса скелетной мышечной массы (иСММ) относительно должных величин на 2,5 стандартных отклонения в группе составила -7,1[-15; 12,2] %, сила хвата кисти составила 44,2[41,1; 71,5] кг, тест «Подъем со стула» пациенты этого кластера выполняли за 13 секунд и менее, стоит отметить, что 15% выполняли этот тест менее, чем за 11 секунд. Полученные результаты краткого комплекса тестов физической активности SPPB-тестов (Short Physical Performance Battery [Guralnik и др., 1994]) (в среднем 8[7; 10] баллов) позволили выявить снижение мышечной функции и ограничение физической активности только 4 (29%) пациентов этого кластера.

При изучении уровней КЦЖК самые низкие значения выявлены у C5, самые высокие – у C4 (табл. 5), что позволило ранжировать по уровню КЦЖК в плазме крови у пациентов данного кластера:

$C4 > iC4 > \beta C5 > C3 > \alpha C5 > C6 > C5$

Второй кластер (n = 10; 13,2%) представлен пациентами в возрасте старше 70 лет (71 [70; 74,8] лет). По половому признаку пациенты распределились поровну по 50%. Пациенты данного кластера так же, как и первого кластера, в основном предъявляли типичные жалобы сердечной недостаточности на одышку и отеки нижних конечностей, и около половины пациентов отмечали появление усталости и снижение толерантности к физической нагрузке. Уровень NTproBNP (4559,4[1860,5; 5464,1] пг/мл) и внеклеточной воды по данным биоимпедансометрии (21,2[18,7; 26,1] литра) оказались самыми высокими в изучаемой выборке. Признаков саркопении не было выявлено ни у одного пациента: медиана снижения иСММ относительно должных величин на 2,5 стандартных отклонения у мужчин составила 6,93[-12,5; 23,2] %, у женщин 29[10,6; 91,6]%, медиана силы хвата кисти составила у мужчин 30,6[30,3; 31,1] кг, у женщин 21,8[16,7; 25,1] кг, однако тест «Подъем со стула» пациенты этого кластера выполняли более, чем за 15 секунд. Также у них выявлено снижение мышечной функции, результат SPPB-тестов составил 6[3; 7,5] баллов.

В данном кластере отмечается значительно повышенный уровень всех изученных КЦЖК по сравнению с общим уровнем выборки, самые низкие значения также выявлены у C5, самые высокие – у C4 (табл. 5). КЦЖК были ранжированы по уровню в плазме крови у пациентов данного кластера:

$C4 > \beta C5 > iC4 > \alpha C5 > C3 > C6 > C5$

Третий кластер (n = 15; 19,7%) представлен в основном пациентами женского пола (n = 13 (87%)). В этот кластер распределились пациенты самые пожилые в изучаемой выборке, медиана возраста которых составила 75 [72,5; 80,5] лет. Пациенты в основном предъявляли жалобы на слабость, усталость, снижение толерантности к физической нагрузке. Уровень NTproBNP в кластере составил 685[489,4; 1406,3] пг/мл, уровень внеклеточной воды по данным биоимпедансометрии составил 13,6[12,6; 14,8] литра. У пациентов этого кластера выявлены признаки саркопении: медиана снижения иСММ относительно должных величин на 2,5 стандартных отклонения у мужчин составила -53,2 [-58,8; -47,7] %, у женщин -44,2 [-50,8; -37,6] %, медиана силы хвата кисти составила у мужчин 28,6[25,1; 32,1] кг, у женщин 18,6[15,1; 22,1] кг, тест «Подъем со стула» пациенты этого кластера выполняли более, чем за 15 секунд. Также у них выявлено снижение мышечной функции, результат SPPB-тестов составил 6[3; 7,5] баллов.

у женщин -22,1[-32,3; -8,7] %, сила хвата кисти у мужчин составила 39,3[34,65; 43,5] кг, у женщин – 17,7[10,6; 19,8] кг, тогда как тест «Подъём со стула» пациенты этого кластера выполняли так же, как пациенты второго кластера более, чем за 15 секунд. Результат SPPB-тестов составил 5,5[4; 7] баллов, что свидетельствует о снижении мышечной функции у пациентов этого кластера. Тяжёлую саркопению имели 12 (80%) пациентов.

Отмечается, что ранжирование по уровню КЦЖК в точности совпадает с ранжированием КЦЖК во втором кластере.

Четвёртый кластер (n = 37; 48,7%) оказался самый многочисленный и составил почти половину всей выборки, медиана возраста пациентов этого кластера составила 66[59; 70] лет. Так же, как и третий кластер представлен в основном пациентами женского пола (n=30 (81%)). Уровень NTproBNP в кластере составил 2038,5[1530; 2547] пг/мл, уровень внеклеточной воды по данным биоимпедансометрии составил 16,6[14,9; 19,1] литра. У пациентов это кластера выявлены признаки саркопении: медиана снижения иСММ относительно должных величин на 2,5 стандартных отклонения у мужчин составила -13,4[-23; -11,4] %, у женщин -10,1[-23,3; -1,63], сила хвата кисти составила у мужчин 32,8[31,9; 35,6] кг, у женщин 23,75[21,2; 26,2] кг, тогда как тест «Подъём со стула» пациенты этого кластера выполняли так же, как пациенты второго и третьего кластера более, чем за 15 секунд. Полученные результаты SPPB-тестов (9[8; 11] баллов) позволили выявить снижение мышечной функции и ограничение физической активности у 8 (22%) пациентов этого кластера, что, скорее всего, связано с тяжестью саркопении.

В данном кластере отмечаются значительно низкие уровни всех изучаемых КЦЖК по сравнению с общей выборкой, при этом значения кислот всё же выше референтных, самые низкие значения выявлены у β C5, самые высокие, как и во всех кластерах – у C4 (табл. 5). Уровень КЦЖК в данном кластере ранжируется следующим образом:

$C4 > C3 > iC4 > \alpha C5 > C6 > C5 > \beta C5$

Табл. 5. Концентрация КЦЖК в плазме крови

Значение	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4	p
Пропановая кислота (C3), нг/мл	5930[4580; 6382,5]	7390[6537,5; 9310]	6580[4790; 6905]	2890[2580; 3370]	0,0001
Бутановая кислота (C4) нг/мл	15050[12525; 18200]	18650[14950; 21950]	16400[10100; 20850]	10600[9220; 12600]	0,0003
Изобутановая кислота (iC4), нг/мл	7785[3942,5; 10325]	13250[12500; 14875]	10800[9900; 14150]	1140[860; 1440]	0,0001
Пентановая кислота (C5), нг/мл	472[368,2; 551,2]	642,5[553,8; 804,5]	439[348; 514,5]	314[277; 433]	0,0001

Значение	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4	p
2-метилбутановая кислота (α C5), нг/мл	4200[2072,5; 7972,5]	10600[9262,5; 14350]	8180[5085; 10750]	650[328; 1330]	0,0001
3-метилбутановая кислота (β C5), нг/мл	7885[1720; 10375]	17180[14825; 23825]	13600[10800; 18100]	251[205; 402]	0,0001
Гексановая кислота (C6), нг/мл	1140[839; 1272,5]	2285[1880; 3642,5]	1330[1185; 1885]	500[329; 578]	0,0001

С целью выявления различий между уровнем КЦЖК в кластерах был проведён апостериорный анализ.

Проведённые попарные сравнения значений всех уровней изучаемых КЦЖК в выделенных кластерах позволили выявить закономерности межкластерных различий (Рисунок. Апостериорный анализ). В частности, между кластерами «1» и «4» и «2» и «4» были выявлены статистически достоверные различия в уровне всех изучаемых кислот, причём различия между «2» и «4» кластерами оказались более значимыми ($p=0,00001$). Между кластерами «1» и «2» и «3» и «4» также были выявлены различия в уровне кислот iC4, C3, α C5, β C5, C6, и более значимые различия оказались между «3» и «4» кластерами ($p=0,00001$), тогда как уровень C4 и C5 значимых различий не имел ($p=0,06$).

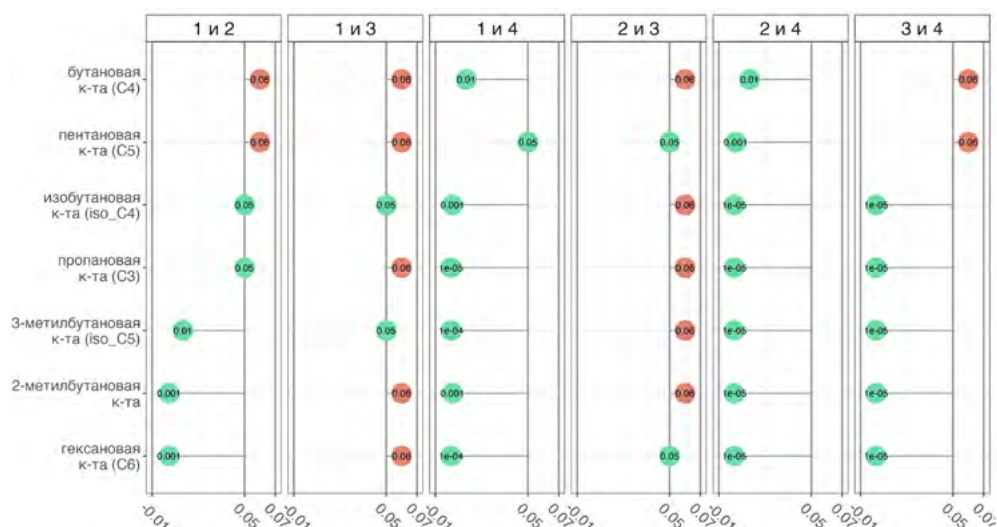


Рис. 6. Апостериорный анализ

Особый интерес представляло изучение различий между кластерами «2» и «3», так как для них был выявлен один тип ранжирования КЦЖК. И, как оказалось, эти кластеры достаточно похожи и по уровню КЦЖК, найдены различия только в уровне кислот C5 и C6.

Стоит отметить, что в абсолютно противоположных кластерах «1» и «3» выявлено изменение только в уровне двух кислот α C4 и β C5, медианные значения которых достаточно близки друг другу, но имеют статистически значимые отличия ($p=0,05$).

Кишечная микробиота у здоровых людей относительно стабильна с течением времени [Zoetendal, Akkermans, De Vos, 1998] и несильно изменчива между отдельными людьми [Rajilić-Stojanović, Smidt, De Vos, 2007; Tap и др., 2009; Zoetendal, Akkermans, De Vos, 1998]. Тогда как ХСН [Zhao и др., 2022; Luo и др., 2022; АРУТЮНОВ, БЫЛОВА, Румянцев, 2013], саркопения [Lv и др., 2021; Ticinesi и др., 2020], так же, как и пожилой возраст, сопряжены с изменением микробного пейзажа [O'Toole, Jeffery, 2015]. Эти изменения связаны со снижением биоразнообразия, увеличением условно-патогенных грамотрицательных бактерий и уменьшением количества видов полезных бактерий [Verhaar и др., 2020; O'Toole, Jeffery, 2015; АРУТЮНОВ, БЫЛОВА, Румянцев, 2013]. Основными продуктами метаболизма анаэробных бактерий, ферментирующих в кишечнике, являются КЦЖК [Van Der Hee, Wells, 2021; Vinolo и др., 2011; Koh и др., 2016]. Наиболее изучены ацетат (C2), пропионат (C3) и бутират (C4) [Cummings и др., 1987], на долю которых приходится более 95% всех КЦЖК [Sun и др., 2017]. Так, пропионат продуцируется несколькими доминирующими родами бактерий: *Akkermansia muciniphila* [Derrien и др., 2004], *Bacteroidetes* (*Bacteroides vulgatus* и *Bacteroides thetaiotaomicron*) и *Coprococcus catus* [Van Der Hee, Wells, 2021; Cummings и др., 1987]. *Bacteroidetes* так же производят и ацетат, тогда как *Firmicutes* (*Faecalibacterium prausnitzii* и *Clostridium leptum* семейства *Ruminococcaceae*) в основном производят бутират [Parada Venegas и др., 2019]. Стоит отметить, что бактерии, продуцирующие бутират, представляют собой достаточно большую группу микробного сообщества толстого кишечника, помимо *Firmicutes* к ним относятся *Eubacterium Rectale* и *Roseburia* spp. семейства *Lachnospiraceae* [Louis, Flint, 2009; Parada Venegas и др., 2019], а так же бактерии, производящие бутират из лактата и ацетата, такие как *Eubacterium Hallii* и *Anaerostipes* spp. и др. [Louis, Flint, 2009].

Количество КЦЖК хорошо изучено в кишечнике [Parada Venegas и др., 2019; Schwartz и др., 2010]. Подсчитано, что общее количество КЦЖК в проксимальном отделе толстой кишки колеблется от 70 до 140 ммоль/л и падает до 20–70 в дистальном отделе толстой кишки [Sun и др., 2017]. Интересно, что разные КЦЖК различаются в разных участках по всему кишечнику: ацетат и пропионат обнаруживаются как в тонком, так и в толстом кишечнике, тогда как бутират обнаруживается главным образом в толстой и слепой кишке [Vogt, Peña-Díaz, Finlay, 2015; Parada Venegas и др., 2019]. И концентрация ацетата в кишечнике обычно в три раза больше, чем пропианата и бутирата [Fernandes и др., 2014]. Большинство КЦЖК (90–95%), вырабатываемых в просвете толстого кишечника, абсорбируются слизистой оболочкой кишечника [Van Der Hee, Wells, 2021; Bloemen и др.,

2009; McNeil, Cummings, James, 1978; Sepponen и др., 2007]. На сегодняшний день известны следующие пути абсорбции КЦЖК: первый – в виде пассивной диффузии, второй – в виде транспорта, опосредованного переносчиками SMCT1/Slc5a8 и MCT1/Slc16a1, третий – в виде активации рецепторов клеточной поверхности, связанных с G-белком (GCPR) [Van Der Hee, Wells, 2021; Sun и др., 2017; Brown и др., 2003; He, Shi, 2017; Morrison, Preston, 2016]. После абсорбции КЦЖК используются или в колоноцитах, или транспортируются в систему кровообращения. Уровень КЦЖК в периферической крови недостаточно изучен. Известно, что их уровень в периферической крови намного ниже, чем в кишечнике [Parada Venegas и др., 2019; Naenen и др., 2013] и составляет для ацетата 67,0 [21,5-113,8] мкмоль/л, для пропионата 3,7 [1,5-6,5] мкмоль/л [Peters, Pomare, Fisher, 1992]. Исследование, проведенное Соколовой и соавт. [Соколова и др., 2025], демонстрирует значительно более высокие уровни концентрации всех изучаемых КЦЖК (табл.3). В частности, во всех изучаемых кластерах пациентов было выявлено значительное количество бутановой (C4) кислоты, преобладающее над другими КЦЖК, и более низкий уровень, хотя значительно выше референсных значений, пентановой (C5) кислоты. Такой высокий уровень КЦЖК в периферической крови может быть связан с несколькими факторами. Наиболее очевидным представляется нарушение целостности кишечного барьера. Известно, что гемодинамические нарушения у пациентов с ХСН ведут к гипоксии и отеку кишечной стенки, что приводит к нарушению барьерной функции стенки кишки и повышению её проницаемости («дырявый кишечник»), а также к нарушению двигательной функции кишечника, синдрому избыточного бактериального роста, бактериальной транслокации и активации процессов воспаления [Tuerhongjiang и др., 2021]. Так, в исследованиях Sandek et al. [Sandek и др., 2014; Sandek и др., 2007] у пациентов с ХСН по сравнению с пациентами контрольной группы наблюдалось увеличение толщины толстого кишечника вследствие отека, снижение кишечного кровотока (самый низкий кровоток выявлен у пациентов с низкой мышечной массой ($p < 0,002$)) и увеличение проницаемости толстой кишки на 210 % ($p = 0,03$). Также об увеличении проницаемости слизистой оболочки кишечника свидетельствует обнаруженное нами значительное количество C4 в периферической крови. Бутират, как известно, является ключевым субстратом для поддержания состояния эпителия толстой кишки, способствуя уменьшению воспалительных процессов, укреплению барьерной функции и регулированию гомеостаза кишечника [Zhao, Huang, Yu, 2021; Graziani и др., 2019; Morrison, Preston, 2016]. Его повышенное содержание в периферической крови может указывать на усиленную проницаемость кишечника. Так же о повышенной проницаемости может свидетельствовать выявленный нами высокий уровень C5, так как известно, что *Akkermansia muciniphila* (Phylum Verrucomicrobia), которая производит пропионат, разрушает муцин, в результате чего мы наблюдаем его высокое количество в периферической крови [Derrien и др., 2004; Louis, Flint, 2017; Parada Venegas и др., 2019; Cummings и др., 1987].

Также известно, что пропионат [Roy и др., 2006] и бутират [Bloemen и др., 2009] в значительной степени метаболизируются в печени. Нормальное поглощение печенью способно выводить даже повышенные концентрации искусственно введённого бутирата, тем самым предотвращая повышение систем-

ных концентраций бутирата [Van Der Beek и др., 2015]. Однако у пациентов с ХСН наблюдается застой жидкости, в том числе в печени, подразумевает потенциальную дисфункцию печени в рамках данного патологического состояния. Из-за повышенной остаточной концентрации пропионата в крови наиболее вероятным нарушением функции является его транспорт. В гепатоцитах транспортеры органических анионов OAT2 (органический анион-транспортирующий полипептид 2) и OAT7 (органический анион-транспортирующий полипептид 7) отвечают за транспорт пропионата и бутирата соответственно из крови через синусоидальную мембрану [Islam и др., 2008; Shin и др., 2007]. Таким образом, нарушение транспорта из крови в печеночную ткань может объяснить недостаточный клиренс пропионата (и бутирата) печенью, приводящий к повышению их уровня в периферической крови у пациентов с ХСН.

Увеличение концентрации КЦЖК может быть связано с изменением, снижением pH в кишке, что способствует быстрому всасыванию КЦЖК из толстой кишки. Ещё в 1987 J.H. Cummings et al. [Cummings и др., 1987] показали, что изменения pH кишечника коррелируют с изменениями концентрации КЦЖК: они выше в слепой кишке с низким pH, где, как предполагается, процесс брожения наиболее активен, и ниже в сигмовидной и прямой кишках, где pH более высок. Также известно, что уровень pH кишечника оказывает значительное влияние на конкуренцию между различными группами бактерий внутри микробного сообщества [Chung и др., 2016]. Слабокислый pH ограничивает рост *Bacteroides* spp. по сравнению с Firmicutes и Actinobacteria [Louis, Flint, 2017], что приводит к ограничению образования пропионата и усилению производства бутирата [Chung и др., 2016; Louis, Flint, 2017; Kettle и др., 2015]. Изменение микробиоты, а, соответственно, и КЦЖК может быть связана с ее плотностью. Средняя плотность микробиоты выше у пациентов с ХСН, а биопленка слизистой оболочки изменена в сторону более высокой встречаемости анаэробной группы *Eubacterium Rectale* и *Fusobacterium prausnitzii* [Sandek и др., 2014; Sandek и др., 2007]. Известно, что пациенты с хроническими заболеваниями наравне с другими известными симптомами, такими как слабость, боль, одышка, предъявляют жалобы на запоры. У пациентов с ХСН распространённость запоров колеблется от 10 до 50% [ALHosni и др., 2023; Moore и др., 2012]. Каждый четвёртый пациент с саркопенией предъявляет жалобы на запор, и распространённость запоров увеличивается в зависимости от тяжести саркопении [Park и др., 2021]. Снижение скорости транзита через толстую кишку также играет значительную роль: при замедлении транзита увеличивается количество веществ, доступных для микробной ферментации, что может привести к увеличению производства КЦЖК. Кроме того, различия в доступности веществ из-за изменения времени прохождения через кишечник могут изменить микробный пейзаж и тем самым изменить, увеличить уровень КЦЖК и изменить его состав [Canfora, Jocken, Blaak, 2015; El Oufir и др., 2000; Lewis, Heaton, 1997; Topping, Clifton, 2001] bulky stools. One short chain fatty acid (SCFA).

В данной работе [Соколова и др., 2025] при помощи машинного обучения боли установлены 4 кластера пациентов с ХСН, имеющих разную последовательность КЦЖК. Как было упомянуто ранее, большинство исследований

сосредоточено на изучении только трёх основных кислот: ацетата, пропионата и бутирата. В этом исследовании впервые изучалась связь сразу 7 КЦЖК: пропановой (C3), бутановой (C4), изобутановой (iC4), пентановой (C5), 3-метилбутановой (βC5), 2-метилбутановой (αC5), и гексановой (C6) кислотами. В исследовании была установлена определённая последовательность КЦЖК для различных кластеров пациентов, имеющих, вероятно, различный уровень системного воспаления, усиливающийся как при наличии ХСН, так и при наличии саркопении, что, по всей видимости, приводит к значительно повышенному уровню КЦЖК в периферической крови. Ранее опубликованные данные свидетельствуют, что соотношение концентраций пропионата и бутирата в периферической крови здоровых людей составляет 1:1 [Peters, Pomare, Fisher, 1992; Cummings и др., 1987; Bloemen и др., 2009]. Исследование Соколовой и соавт. [Соколова и др., 2025] показывает, что у пациентов с ХСН как с саркопенией, так и без неё это соотношение составляет примерно 1:30, т.е. происходит смещение соотношения в сторону резкого увеличения бутирата в крови. Как ранее обсуждалось, увеличение доли бутирата в периферической крови может быть следствием воспалительных изменений в кишечнике. В обзоре Zhao J. et al. [Zhao, Huang, Yu, 2021] продемонстрировано, что воспаление – одна из важных причин деградации мышц. Воспаление кишечника может привести к нарушению всасывания питательных веществ, таких как аминокислоты, которые важны для стимуляции биогенеза мышц [Zhao, Huang, Yu, 2021; Nardone и др., 2021]. Таким образом, масса скелетных мышц может быть связана с составом микробиоты кишечника [Daily, Park, 2022; Przewłócka и др., 2020; Ticinesi и др., 2019]. Изменения в составе микробиоты кишечника могут фактически способствовать хроническому воспалению и анаболической резистентности, что, в конечном итоге, приводит к уменьшению размера мышц, нарушению мышечной функции и неблагоприятным исходам [Grosicki, Fielding, Lustgarten, 2018; Ticinesi и др., 2017]. Экспериментальные модели старения показали, что возрастные изменения в составе микробиоты кишечника также способствуют проницаемости слизистой оболочки кишечника. Это явление приводит к увеличению системной абсорбции бактериальных продуктов, включая липополисахарид, активируя воспалительную реакцию и в конечном итоге приводя к увеличению циркулирующих уровней провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-α [Thevaranjan и др., 2017]. Хотя эти механизмы ещё не подтверждены у людей, значимость системного воспаления для патофизиологии саркопении была продемонстрирована многими исследованиями [Vano и др., 2017]. КЦЖК, полученные из микробиоты, оказывают глубокое влияние на функцию клеток скелетных мышц, способствуя митохондриальной активности [Saint-Georges-Chaumet, Edeas, 2016]. Оптимальное окисление митохондриальных жирных кислот в мышцах имеет основополагающее значение для ремоделирования скелетных мышц и ограничения миостеатоза [Henique и др., 2015; Gumucio и др., 2019; Ticinesi и др., 2019].

Исследование Соколовой и соавт. [Соколова и др., 2025] демонстрирует, что наличие таких состояний, как ХСН и саркопении, ассоциируется с повышенным уровнем КЦЖК в периферической крови, и имеет общий патогенети-

ческий фактор – воспаление [Bischoff и др., 2014] [Ktsoyan и др., 2016]. Возможно, воспаление приводит к двум основным последствиям. Во-первых, к нарушению барьерной функции кишечника, что затем приводит к «утечке» содержимого просвета, включая КЦЖК, в системный кровоток. Во-вторых, воспаление затрагивает кишечный эпителий и органы за пределами ЖКТ, такие как печень, мышцы, которые участвуют в метаболизме и выведении микробных метаболитов и соединений. Однако эти гипотезы нуждаются в дальнейшей экспериментальной проверке.

Гексановая кислота и её роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ХСН

Гексановая кислота (гексановая кислота, капроновая кислота) — это насыщенная карбоновая кислота с шестичленной углеродной цепью и химической формулой $C_6H_{12}O_2$.

В контексте физиологии человека гексановая кислота относится к КЦЖК, которые являются продуктами ферментации пищевых волокон кишечной микробиотой. КЦЖК, включая уксусную, пропионовую и масляную кислоты, известны своими положительными эффектами на здоровье, такими как модуляция воспалительных процессов, поддержание целостности кишечного барьера и участие в энергетическом обмене. Однако роль гексановой кислоты в этих процессах изучена недостаточно.

Существуют данные о том, что повышенные уровни некоторых КЦЖК в плазме крови могут быть связаны с неблагоприятными метаболическими состояниями. Например, в исследовании M. Thing и соавт. [Thing и др., 2024] было показано, что у пациентов с метаболически ассоциированным стеатотическим заболеванием печени наблюдаются повышенные концентрации пропионата, бутирата и валерата, что может указывать на их роль в развитии или прогрессировании данного заболевания.

В контексте ХСН и саркопении исследования, посвящённые влиянию гексановой кислоты, ограничены. Однако известно, что дисбаланс КЦЖК может влиять на воспалительные процессы и метаболизм мышечной ткани, что имеет значение для пациентов с ХСН и саркопенией. Повышенные уровни определённых КЦЖК могут способствовать развитию системного воспаления, нарушению энергетического обмена и дегенерации скелетных мышц, что ухудшает прогноз пациентов с ХСН.

Таким образом, изучение уровня гексановой кислоты в плазме крови у пациентов с ХСН и саркопенией представляет интерес для понимания её потенциальной роли в развитии сердечно-сосудистых осложнений и ухудшении мышечной функции. Дальнейшие исследования необходимы для определения клинической значимости гексановой кислоты как биомаркера и потенциальной терапевтической мишени в этой группе пациентов.

В 2025 году было проведено исследование [Sokolova и др., 2025], направленное на изучение уровня КЦЖК в плазме крови у пациентов с ХСН и саркопенией, а также на определение их влияния на прогноз, включая смертность от всех причин.

Всего было скринировано 636 пациентов с верифицированным диагнозом ХСН. У 63 пациентов проведение биоимпедансного анализа состава тела оказалось невозможным из-за наличия электрокардиостимулятора. Саркопения была выявлена у 114 пациентов, однако критериям включения и исключения (табл. 6) соответствовали только 74 пациента, которые были включены в окончательный анализ.

Табл. 6. Критерии включения/исключения в исследование

Критерии включения	Критерии исключения
возраст ≥ 60 лет	наличие электронных медицинских приборов
наличие установленного диагноза ХСН	любые тяжёлые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, угрожают жизни больного или ухудшают прогноз заболевания (в том числе анемия, аутоиммунные, эндокринологические, онкологические заболевания, гепатиты, заболевания соединительной ткани и др.).
наличие установленного диагноза саркопении	любые тяжёлые врожденные и приобретённые повреждения опорно-двигательного аппарата
наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании	наличие сопутствующей нейрохирургической или неврологической патологии
	злоупотребление алкоголем, лекарственными средствами, наркотическими веществами
	психические заболевания, недееспособность

Период наблюдения за пациентами составил 1,5 года, в течение которого анализировались уровни различных КЦЖК, в том числе гексановой кислоты, и их связь с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и общей смертностью.

Средний возраст участников составил $68,3 \pm 5,7$ лет, при этом 58% из них были мужчины. Среди пациентов отмечалась высокая распространённость сопутствующих заболеваний, характерных для больных с ХСН и саркопенией:

- Артериальная гипертензия – 81%,
- Сахарный диабет 2 типа – 36%,
- Хроническая болезнь почек – 42%,
- Ишемическая болезнь сердца – 67%,
- Фибрилляция предсердий – 28%,
- Постинфарктный кардиосклероз – 32%.

Кардиологическое обследование выявило средний уровень фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – $41,2 \pm 7,5\%$, что указывает на преимущественное наличие ХСН с умеренно сниженной или сохранённой систолической функцией.

Диагностика саркопении проводилась по критериям EWGSOP2, включая оценку мышечной силы, массы и физической работоспособности:

Средняя сила кистевого динамометра составила $18,5 \pm 3,8$ кг у мужчин и $14,2 \pm 2,9$ кг у женщин, что значительно ниже референсных значений.

Общая мышечная масса, определённая методом биоимпедансного анализа, в среднем составляла $27,8 \pm 3,9$ кг, что свидетельствовало о выраженной потере мышечной массы.

Оценка функционального состояния по шкале Short Physical Performance Battery (SPPB) выявила средний показатель $6,1 \pm 1,8$ баллов, что указывало на значительное снижение физической активности и высокий риск падений.

Одним из ключевых аспектов исследования стало изучение концентрации КЦЖК в плазме крови. У пациентов были измерены уровни уксусной, пропановой, бутановой, изобутановой, пентановой, 3-метилбутановой, 2-метилбутановой, 4-метилпентановой и гексановой кислот.

У всех пациентов, включённых в исследование, были выявлены повышенные уровни КЦЖК, превышающие референсные значения (табл. 7). Наиболее значительное увеличение отмечено для бутановой кислоты, уровень которой оказался выше нормы в 32,8 раза, а также для пропановой кислоты, концентрация которой превышала референсные значения в 10,9 раз. Уровень изобутановой кислоты был выше нормы в 2,82 раза, 2-метилбутановой кислоты – в 1,11 раза, 3-метилбутановой кислоты – в 1,12 раза, гексановой кислоты – в 1,09 раза, 4-метилпентановой кислоты – в 1,2 раза, а пентановой кислоты – в 1,33 раза.

Табл. 7. Уровни короткоцепочечных жирных кислот в исследуемой группе

КЦЖК	минимум	5-й перцентиль	25-й перцентиль	медиана	75-й перцентиль	95-й перцентиль	максимум
бутановая кислота, нг/мл	6370	7860,5	9752,5	12300	14500	22735	45000
пропановая кислота, нг/мл	1980	2113	2815	3745	6110	8419,5	17900
изобутановая кислота, нг/мл	549	606,2	937,8	1860	10800	18085	76205
2-метилбутановая, нг/мл	197	231,9	419,5	1655	7947,5	14090	27000
3-метилбутановая, нг/мл	93,5	138,6	234,2	638,5	12725	23595	29000
гексановая, нг/мл	206	243,1	455	622,5	1285	2659	4060
пентановая, нг/мл	105	203,9	278,8	376,5	491,2	832	1253
4-метилпентановая, нг/мл	52,7	58,8	97,5	114,6	145,4	267,6	390

Анализ взаимосвязи между уровнями КЦЖК и прогнозом пациентов показал, что наибольшее влияние на риск смертности оказывает уровень гексановой кислоты. Как видно на рис. (Рисунок. Риск смерти в зависимости от уровня короткоцепочечных жирных кислот в плазме крови), концентрация гексановой кислоты выше 50-го перцентиля увеличивает риск летального исхода в 7 раз (ОР 7,10; 95% ДИ [1,74; 28,9]).

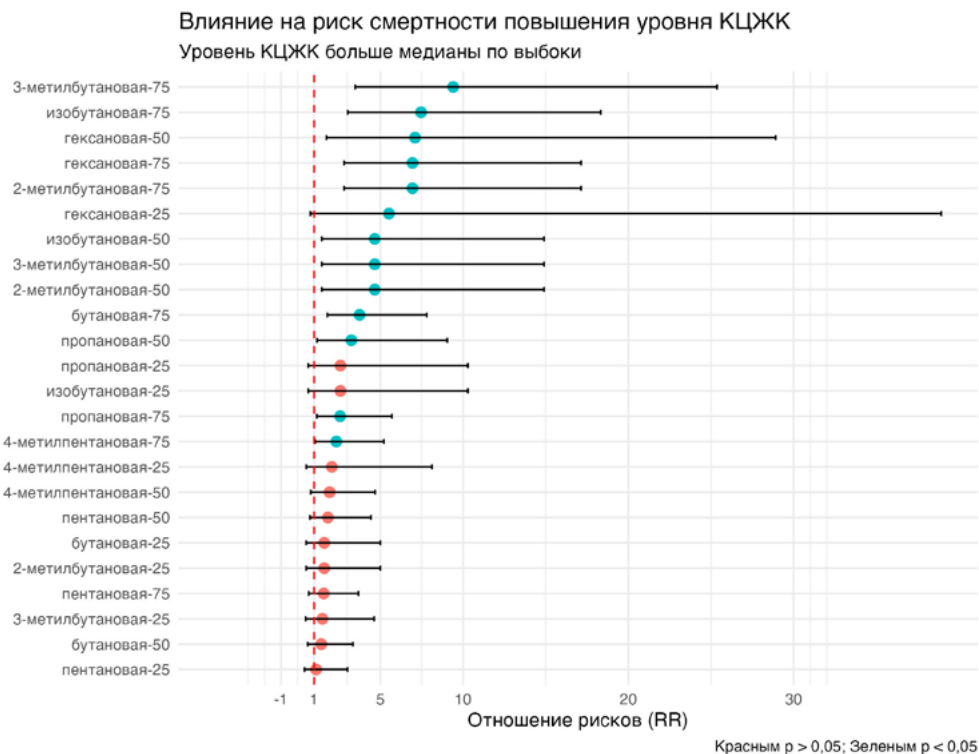


Рис. 7. Риск смерти в зависимости от уровня короткоцепочечных жирных кислот в плазме крови

Дополнительно анализ кривых Каплана-Майера (Рисунок. Кривые выживаемости Каплана-Майера) подтвердил статистически значимое различие в выживаемости пациентов в зависимости от уровня гексановой кислоты. Пациенты с более низким уровнем данного метаболита демонстрировали значительно более высокую вероятность выживания ($p = 0,00051$), что подчёркивает его прогностическую значимость.

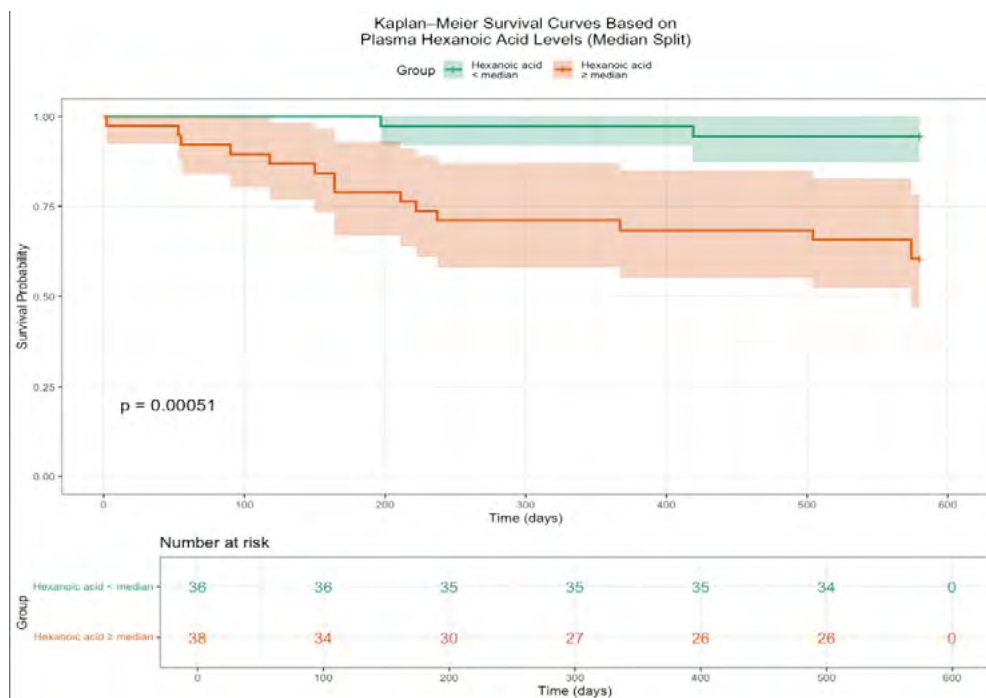


Рис. 8. Кривые выживаемости Каплана-Майера

Гексановая кислота (C6) производится в основном из продуктов пищи а не посредством выработки микрофлорой кишечника. Она содержится в кокосовом или пальмовом масле в виде триацилглицерола и метаболизируется в организме в качестве источника энергии [Andoh и др., 2000; Takeuchi и др., 2008]. В отличие от C2-C5, C6 производится в результате β -окисления длинноцепочечных жирных кислот в печени [Ohira, Tsutsui, Fujioka, 2017; Haghighia и др., 2015]. Структурно C2-C5 и C6 различаются несколькими атомами углерода, но, как было показано в исследованиях, их иммунологические свойства значительно различаются. Известно, что C2-C5 обладают противовоспалительными свойствами [Tan и др., 2014] и играют роль в поддержании целостности эпителия кишечника, посредством смягчения воспалительной среды на границе слизистой оболочки эпителия кишечника [Haghighia и др., 2015]. Это связано со снижением активности нуклеарного фактора транскрипции NF- κ B и увеличением высвобождения простагландина E2 [Cox и др., 2009; Thangaraju и др., 2009; Segain, 2000]. По данным литературы C2-C5 оказывают противовоспалительные свойства посредством уменьшения выработки ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α [Sam и др., 2021]. Наиболее хорошо эти свойства изучены с бутановой кислотой (C4) в присутствии липополисахарида, который проходит через толл-подобный рецептор 4 (TLR4). Одна из гипотез заключается в том, что (TLR4), как гомодимер, сигнализирующий через адаптерные белки MyD88/MAL и TRIF/TRAM, эволюционно консервативен как

рецептор, играющий сторожевую роль в регуляции основных функций организма [Ferwerda и др., 2007]. Физиологическое производство С2–С5 микрофлорой кишечника, при котором их многочисленные функции включают поддержание эпителия слизистой оболочки и регуляцию клеточной пролиферации, соответствует приписываемому консервативному сигнальному рецептору, характерному для TLR4. При этом наблюдается ингибирование воспаления, индуцированное С4, через путь TLR4 и включающее подавление экспрессии адаптерного белка TRAF6 [Jakus и др., 2013; Yamamoto и др., 2003]. С6, наоборот, имеет склонность к провоспалительным свойствам, не только из-за повышения производства провоспалительных цитокинов, но и из-за снижения производства ИЛ-10, через путь толл-подобного рецептора 2 (TLR2) [Sam и др., 2021]. Таким образом, в нашем исследовании наблюдалось увеличение риска смерти в 7 раз при повышении уровня гексановой выше 50-го перцентиля. TLR2 существует в форме гетеродимеров. Считается, что эволюционно TLR2 демонстрирует пластичность в своей способности реагировать на разнообразные и меняющиеся лиганды окружающей среды и патогены, включая молекулярные структуры, связанные с патогенной микрофлорой и белками MAMP или DAMP [Li, Lee, Madrenas, 2013]. В случае С6 наблюдается усиленная транскрипция белков GPR84 и PPAR γ . Они являются предполагаемыми рецепторами С6, которые индуцируются при воспалительных состояниях, и дополнительно увеличивают выработку ИЛ-6 и ИЛ-1 β [Yang и др., 2009; Suzuki и др., 2013]. Считается, что PPAR γ участвует в обеспечении чувствительности к инсулину и адипогенезе. Другим последствием иммунной регуляции, наблюдаемой при помощи С6, является изменение соотношения HIF-1 α /HIF-2 α . Субъединицы HIF- α являются факторами транскрипции, которые регулируют клеточные метаболические и ангиогенные функции в ответ на гипоксию и стресс. HIF-1 α связан с регуляцией генов путей, влияющих на метаболические процессы гликолиза и регенерацию НАДФН в ответ на гипоксию [Downes и др., 2018]. В исследованиях воспаление, вызванное С6, приводило к снижению транскрипции HIF-1 α и, как следствие, к преимущественной индукции HIF-2 α по сравнению с HIF-1 α . В исследованиях воздействие С4 не изменяло экспрессию HIF-1 α . Хотя в другом исследовании была информация о том, что С4 имеет склонность стабилизировать HIF-1 α , даже в условиях гипоксии, например, в тонком кишечнике [Sam и др., 2021]. Считается, что HIF-2 α регулирует более разнообразный спектр генов-мишеней, чем HIF-1 α , включая пути воспаления и липидного метаболизма. Это исследование показывает, что измененная активация HIF-1 α /HIF-2 α является следствием компенсаторного ответа на усиление воспаления, вызванного С6 [Sam и др., 2021; Downes и др., 2018; Rankin и др., 2009].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НАТРИЯ В РАЗВИТИИ САРКОПЕНИИ

Связь саркопении и обмена натрия интересна, прежде всего, в связи с тем, что потеря мышечной массы связана, в том числе, и метаболизмом мочевины. Потребление белка оказывает значительное влияние на метаболизм аммиака

в почках. В целом диеты с высоким содержанием белка, особенно богатые серосодержащими аминокислотами, увеличивают эндогенное производство кислот, что приводит к параллельному увеличению выделения аммиака, в то время как диеты с низким содержанием белка снижают его выделение.

Мочевина и её транспортеры играют ключевую роль в процессах концентрации мочи в почках. Исследования показывают, что при недостатке белка снижается способность концентрировать мочу, что восстанавливается при добавлении мочевины. Генетически модифицированные мыши без определённых транспортеров мочевины демонстрируют аналогичное снижение концентрационной способности мочи. Существует гипотеза, что для эффективного образования концентрированной мочи необходима высокая концентрация мочевины в межклеточном пространстве почечной мозговой субстанции. Это достигается за счёт реабсорбции мочевины через специфические белки-транспортеры, такие как UT-A1 и UT-A3. Транспортер UT-B1, присутствующий в эритроцитах, также играет важную роль в этом процессе, способствуя эффективному противоточному обмену и концентрации мочи. Отсутствие этого транспортера у людей и мышей приводит к сниженной способности концентрировать мочу.

В работе К. Kitada в 2017 г. [Kitada и др.,] была показана концепция того, что натрийурез контролирует экстрацеллюлярный объём за счёт выделения Na^+ с целью снижения объема экстрацеллюлярной жидкости. Развитие этой концепции показало, что контроль объема экстрацеллюлярной жидкости осуществляется с помощью натрийуреза-уреотелической регуляции. Принцип экономии воды в процессе концентрации мочи за счёт накопления мочевины в почечной мозговой субстанции был установлен ранее и подтверждён на мышах с нарушением функции почечных транспортеров мочевины. В соответствии с ранее полученными данными, указывающими на противоположные эффекты осмотиков мочевины и NaCl на транспорт мочевины, управляемый UT-A1 в условиях острого осмотического диуреза, мы демонстрируем, что этот принцип сохранения воды, зависящий от мочевины, используется для поддержания процесса концентрации в почках, возможно, компенсируя осмотический диуретический эффект выведения солей. В результате накопление эндогенной воды обеспечивает постоянство объема мочи, несмотря на интенсивный натрийурез. Сниженную зависимость от внешних источников воды можно рассматривать как выгодный физиологический механизм контроля водного баланса в организме. Эндогенное накопление воды в рамках механизма почечной концентрации не ограничивается экстремальными условиями потребления соли у мышей, но происходит с увеличением экскреции Na^+ , K^+ или осмотиков мочевины у мышей и людей на всех уровнях потребления соли. Bankir [Perucca и др., 2007] ранее отметили, что во время исследования натрийуреза в рамках исследования «Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)» увеличение выведения пищевой соли приводило к повышению концентрации Na^+ в моче участников без увеличения объема мочи. Эти результаты подчёркивают важность контроля за концентрацией мочи и регуляцией сохранения воды как ключевых факторов образования мочи и гомеостаза внеклеточного объема у людей и мышей при высоком потреблении соли.

Реадаптация процесса синтеза осмолитов мочевины для сохранения воды в организме в ответ на увеличенное потребление пищевой соли

Сохранение воды в организме за счёт модификации механизмов синтеза осмолита мочевины в ответ на повышенный приём соли включает в себя не только процесс рециркуляции мочевины почками, но также требует активации производства осмолита мочевины в печени и мышечной ткани, что было показано в исследовании на мышцах, подвергающихся диете с высоким содержанием соли. В исследовании было показано, что содержание мочевины в почках, печени и мышцах объясняет 87% изменчивости содержания мочевины в плазме у мышей, причём наибольший вклад вносит печень, а наименьший – мышцы. Увеличение активности аргиназы в печени и мышцах, но не в почках, объясняет 70% изменчивости уровней мочевины в плазме. Это указывает на то, что транспорт осмолита мочевины почками и производство осмолита мочевины в печени и скелетных мышцах являются интегрированными физиологическими и регуляторными компонентами. Фармакологическое подавление аргиназы предотвращало увеличение содержания мочевины в тканях и снижало концентрацию мочевины в плазме у мышей, потребляющих высокосоленую пищу. Эти результаты предполагают гепато-ренально-мышечное регулирование экстрацеллюлярной экономии воды за счёт производства осмолитов в печени и мышцах и рециркуляции осмолита мочевины в почках. Учитывая энергозатратный характер генерации осмолита мочевины, продолжение этого процесса экономии воды, зависящего от мочевины, имеет значительные последствия для энергетического метаболизма при высоком потреблении соли. Печень осуществляет транспорт азота, необходимого для биосинтеза мочевины, посредством глюкозо-аланинового цикла, интегрируя его в печеночный цикл мочевины. Этот метаболический путь трансаминирования также играет ключевую роль в транспорте пирувата и аминокислот из мышечной ткани в печень.

Следовательно, в условиях избытка энергии печень расходует энергию на синтез мочевины из азота, происходящего из аминокислот, а также на образование глюкозы из пирувата. В экспериментах с мышами, подвергнутыми воздействию высокосолевой диеты и физиологического раствора (HS+) вместо обычной воды наблюдалась экономия энергии в глюкозо-аланиновом цикле за счёт изменения приоритетов метаболических путей в печени. У этих мышей зафиксировано повышение энергоёмкости процесса генерации осмолитов мочевины в печени, в то время как затраты энергии на глюконеогенез снижались за счёт переключения метаболизма печеночного пируватного субстрата с энергоёмкого глюконеогенеза на энергонейтральный кетогенез. Это открытие интерпретируется как свидетельство того, что мыши в условиях HS+ физиологического раствора адаптировали свой энергетический метаболизм в печени для обеспечения сохранения воды через механизмы, основанные на мочеvine. Такое значительное увеличение продукции осмолитов в печени компенсировалось кетогенезом, предотвращая тем самым энергетический дефицит в печени и дисфункцию органа.

В отличие от печени, метаболизм скелетных мышц у мышей, находящихся на высокосолевой диете плюс физиологический раствор (HS+) вместо обычной воды, характеризовался использованием катаболических субстратов и топлива с

экстрагепатической генерацией мочевины, активацией глюкокортикоидных рецепторов, распадом мышечных белков и аутофагией, использованием аминокислот мышц и обеспечением азота и пирувата из мышц через «челночный транспорт» аланин-глюкоза-азот для производства мочевины и кетогенеза в печени. В результате возникший дефицит энергии привел к отрицательному энергетическому балансу, который механистически способствовал окислению жирных кислот, управляемому ферментами p-AMPK/p-ACC. Эти данные предполагают, что скелетные мышцы увеличили производство метаболической воды у мышей, находящихся на HS+ диете. Кроме того, применение HS+ физиологического раствора вызвало количественное снижение тощей массы тела у животных, как только во время парного кормления не разрешалось увеличивать потребление пищи, чтобы компенсировать катаболическое состояние, вызванное избытком соли.

В исследовании было показано, что независимо от метаболических изменений, индуцированных глюкокортикоидами, мыши на низкосолевой диете (LS), высокосолевой диете и водопроводной воде (HS+tap) и высокосолевой с физраствором (HS+saline) демонстрировали увеличение примерно на 80 % своего расчётного внеклеточного объёма за счёт отрицательного свободного водного клиренса (FWC). Дополнительный катаболизм под влиянием глюкокортикоидов у мышей на диете HS+saline привёл к потере 2,5 г безжировой массы тела с содержанием воды в ней 0,7 мл/г. В результате мыши должны были высвободить в экстрацеллюлярное пространство примерно 1,8 мл воды, хранившейся в клетках скелетных мышц, что эквивалентно около 35% от предполагаемого нормального объёма экстрацеллюлярной жидкости. У мышей на диете HS+tap натрийуретическая и уретелическая регуляция выведения соли была ограничена почечным удержанием свободной воды через поддержание механизма почечной концентрации.

Наблюдаемый в исследовании переход от глюконеогенеза к кетогенезу в печени у мышей, получавших высокосолевую диету + физиологический раствор вместо воды, представляет собой гипометаболическую реакцию, которая снижает метаболические затраты энергии на образование глюкозы и преимущественно производит осмолиты мочевины для сохранения воды в организме. У мышей, на данной диете, наблюдалось аналогичное снижение энергозатрат сердечно-сосудистой системы, уменьшение частоты сердечных сокращений и снижение артериального давления (АД).

Аэстивация в качестве альтернативного патофизиологического аспекта при употреблении избыточного количества соли.

Объединяющая гипотеза, объясняющая вышеупомянутые состояния в виде усиленной реабсорбции мочевины почками, увеличенного синтеза мочевины в печени и скелетных мышцах, а также изменения в распределении энергетических затрат печени, мышц и сердечно-сосудистой системы, предполагает, что диета с высоким содержанием соли без неограниченного доступа к воде спровоцировала у мышей аэстивацию. Жизнь в условиях засухи часто сопровождается ограниченным доступом к воде, особенно в жаркую погоду, что является типичным триггером для начала аэстивации (от латинского "aestas", что

означает «лето»). Аэстивацию можно охарактеризовать как ряд физиологических адаптаций для самосохранения, направленных на предотвращение обезвоживания и смерти. Ключевой целью аэстивации является сохранение воды в организме. Похоже, что необходимость удерживать воду в условиях высокого потребления соли вызывает у мышей состояние, аналогичное аэстивации.

Гомер Смит первым исследовал изменение осмолитов над гидратацией организма у аэстивирующих «лёгочных рыб» [Wilkie и др., 2007]. Эти рыбы, живущие в подземных грязевых коконах, вступают в состояние аэстивации при нахождении в воде, гиперосмоляльной по отношению к их телесным жидкостям, что способствует потере воды. Для предотвращения обезвоживания аэстивирующие лёгочные рыбы повышают уровень мочевины в плазме и тканях.

Так же, как и в предыдущем эксперименте на мышах, находящихся на гиперсолевой диете и физиологическом растворе вместо питьевой воды, у аэстивирующих легочных рыб происходит энергоёмкое производство мочевины в печени, а белок мышц используется в качестве источника азота. Возникающий дефицит энергии приводит к изменению приоритетов энергетического метаболизма во время аэстивации. В печени мышей на гиперсолевой диете и физиологическом растворе вместо питьевой воды уменьшается глюкогенез и увеличивается кетогенез, что предотвращает энергоёмкое образование глюкозы и мочевины. Кроме того, аэстивирующие лёгочные рыбы снижают частоту сердечных сокращений и артериальное давление, чтобы справиться с дефицитом энергии. Однако аэстивация не сопровождается физиологическими изменениями, характерными для спячки, и может быть быстро обращена вспять. В исследовании мыши на гиперсолевой диете и физиологическом растворе вместо питьевой воды во время острого стресса быстро переходили к фенотипу соль-чувствительной гипертензии. Сходство между феноменом аэстивации и мышами на гиперсолевой диете и физиологическом растворе вместо питьевой воды показывает, что реакция организма на высокое потребление соли включает в себя изменение приоритетов метаболизма и энергозатрат организма для обеспечения достаточного производства осмолитов мочевины и, таким образом, предотвращения обезвоживания.

Развитие саркопении в экспериментальных моделях почечной недостаточности

В рамках исследования, проведённого Kovarik [Kovarik и др., 2021] и его коллегами в 2021 году, на лабораторных крысах породы Sprague Dawley были осуществлены эксперименты для исследования хронической почечной недостаточности. Это исследование включало хирургическое уменьшение почечной массы на 5/6 у испытуемых животных, что имитировало развитие хронической почечной недостаточности. Применялись методы 24-часовых метаболических испытаний в специализированных клетках для анализа экскреции солей и воды. Кроме того, для мониторинга артериального давления использовалась технология радиотелеметрии. Исследование также включало анализ метаболических адаптаций в печени и скелетных мышцах, изучение содержания натрия, калия и воды в орга-

низме животных, а также анализ потерь воды через кожу. Эти методологические подходы позволили исследователям изучить разнообразные аспекты адаптивного физиологического сохранения воды, а также его связь с развитием гипертонии и катаболизма мышц в контексте хронической почечной недостаточности.

В результате исследования было установлено, что 5/6 удаление почечной массы у крыс приводит к снижению концентрации мочи на 50% и увеличению выведения воды через почки на 33,9 мл/кг/день, что вызывает полиурию. Организм активирует адаптивный ответ, напоминающий аэстивацию, включающий увеличение потребления жидкости на 78%, накопление натрия и активацию метаболических путей для сохранения воды. Этот адаптивный ответ приводит к гипертонии, связанной с увеличением сосудистого тонуса на 20% для сохранения воды, а также к катаболизму мышц, что может объяснять потерю мышечной массы на 20% у экспериментальных животных. Таким образом, активация механизмов сохранения воды при хронической почечной недостаточности может привести к катаболизму мышц и потере мышечной массы. Это может быть связано с использованием запасов энергии и аминокислот, хранящихся в мышцах, для синтеза органических осмолитов, что подтверждается увеличением уровня глутамина и аргинина в мышцах.

Другие механизмы развития аэстивации в экспериментальных моделях

В 2021 году было проведено исследование под руководством Johannes Wild [Wild и др., 2021], целью которого было исследование физиологических изменений у мышей с дефектом защитного барьера кожи. Исследование включало комплекс методик, в том числе измерение трансэпидермальной потери воды, мониторинг кровяного давления, анализ водного баланса в тканях, а также гистологическое исследование.

Основным фокусом исследования было изучение патофизиологии псориазоподобных дерматологических заболеваний. Выявлено, что мыши с дефектом кожного барьера теряют значительное количество воды, достигающее примерно 2,3 мл в сутки или около 41% от общего объема воды в организме. Это обезвоживание стимулирует активацию адаптивных механизмов аэстивации, включая метаболическую мобилизацию азота и энергии из мышечной ткани для синтеза органических осмолитов, а также циркуляторные адаптации для минимизации потери воды.

Кроме того, исследование выявило, что такие механизмы аэстивации могут способствовать развитию артериальной гипертензии и катаболической мышечной дистрофии. Это связано с тем, что метаболическая активация аэстивации ведёт к развитию саркопении, что приводит к катаболическим изменениям.

Таким образом, исследование Wild и его коллег подчёркивает сложность адаптивных механизмов, позволяющих организму поддерживать гидратационный баланс в условиях обезвоживания, и одновременно указывает на потенциальные патологические последствия этих адаптаций, включая развитие гипертензии и мышечной дистрофии.

Изменение метаболизма мочевины в исследованиях на людях

Натрий, кроме своей функции как осмолит, также важен в других аспектах, например, он связан, в том числе, и с иммунной системой. Эти наблюдения предполагают, что взаимосвязь между водой и солью может быть менее прямой, чем ранее считалось, а также это подчеркивает потенциальную роль других осмолитов в удержании свободной воды.

В своей крайней форме, как говорилось выше, роль осмолитов наблюдается у животных, впадающих в спячку, у которых аэстивация характеризуется сниженным метаболизмом и защитой от окислительного стресса. В этом состоянии важно сохранение воды, при этом уровни мочевины и глюкозы, действующие как нейонные осмолиты, повышаются.

Аналогичные механизмы наблюдаются у людей, живущих в различных климатических условиях, особенно с высокими температурами окружающей среды. Почки и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) эффективно поддерживают гомеостаз жидкости даже в сложных физиологических условиях.

Наилучшим образом изменение метаболизма мочевины и связанное с этим развитие феномена аэстивации было изучено на выборке пациентов с обезвоживанием, находящихся в отделениях интенсивной терапии.

Одной из ключевых задач в сфере интенсивной терапии является поддержание адекватного артериального и перфузионного давления в критически важных органах. Различные патологические состояния, включая кровотечение, диарею, сепсис, а также сердечную недостаточность, оказывают влияние на объём крови в сосудах, уровень сосудистого сопротивления и сердечный выброс. Также важно отметить, что в случаях почечной или печеночной недостаточности может наблюдаться увеличение общего объёма жидкости в организме, но не обязательно внутрисосудистого объёма. В таких условиях часто применяется введение значительного объёма инфузионных растворов, в основном физиологического раствора, для увеличения внутрисосудистого объёма и поддержания нормального сердечного выброса и артериального давления.

Однако после стабилизации гемодинамики у пациентов часто развивается гиперволемиа, что обусловлено задержкой жидкости в результате нарушения функции почек и активации механизмов задержки жидкости, в том числе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Это приводит к необходимости применения мер по разгрузке организма от избыточной жидкости, что обычно достигается с помощью диуретиков или гемофильтрации.

В статье S. Nihlen и её коллег [Nihlén и др., 2021] представлена гипотеза о сходстве реакции организма человека при потере жидкости с реакцией животных, при аэстивации. Исследование S. Nihlen и её команды, охватывающее 241 пациента в постреанимационном периоде, показало, что увеличение общей осмоляльности в период снижения гипергидратации организма обусловлено потерей свободной воды и изменением баланса осмолитов: снижением вклада натрия и увеличением вклада мочевины. Эти результаты указывают на механизм аэстивации, схожий с реакцией организма при длительном обезвоживании, и влияющий на выживаемость пациентов. Таким образом, данное исследование подчёркивает значение

эндогенных механизмов задержки жидкости как потенциальных маркеров неблагоприятного клинического исхода.

В исследовании, проведённом в отделении интенсивной терапии с третьего по седьмой день, 177 пациентов (73%) принимали фуросемид. Анализ показал, что корреляция между пропорцией мочевины/эффективной осмоляльностью на седьмой день после скорректированной кумулятивной дозы фуросемида составила $r = 0.55$. Среди пациентов с и без заместительной почечной терапии этот показатель был $r = 0,54$ и $r = 0,55$ соответственно. В подгруппе без фуросемида и заместительной почечной терапии ($n = 17$) корреляция достигла $r = 0,92$. Для пациентов, лечившихся фуросемидом, но без заместительной почечной терапии, показатель составил $r = 0.61$.

Не было выявлено различий в эффективной осмоляльности между пациентами, выжившими до 90 дней после поступления в отделение интенсивной терапии, и теми, кто не выжил. Однако отношение натрия к эффективной осмоляльности было выше, а отношение мочевины и эффективной осмоляльностью ниже в период с третьего по седьмой день интенсивной терапии у выживших по сравнению с умершими.

В исследовании, проведённом с участием стабилизированных пациентов отделения интенсивной терапии, было выявлено, что соотношение мочевины к эффективной осмоляльности увеличивается в процессе сокращения объёма жидкости. При этом наблюдался переход осмолитов от натрия (Na^+) и калия (K^+) к мочеvine, то есть от неорганических к органическим осмолитам. Это явление присутствовало также у пациентов с нормальной расчётной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ), даже после корректировки модели с учётом рСКФ.

Кроме того, было установлено, что изменения в уровне мочевины и соотношении мочевины к эффективной осмоляльности связаны с рСКФ, но весьма слабо связаны с введением азота и жидкости. Изменения в соотношении мочевины к эффективной осмоляльности ассоциированы во время уменьшения объёма жидкости у пациентов в отделении интенсивной терапии были связаны с водным балансом и лечением фуросемидом. Наконец, хотя уровень и динамика осмолярности в течение 3–7 дней пребывания в отделении интенсивной терапии были схожими у выживших и умерших пациентов, значение соотношения мочевины к эффективной осмоляльности было выше у пациентов, которые не выжили до 90 дней после поступления в отделение интенсивной терапии.

Исследование показывает, что у госпитализированных пациентов, особенно находящихся в отделениях интенсивной терапии, повышенный уровень мочевины в крови часто коррелирует с усилением катаболических процессов, ведущих к атрофии мышечной ткани (саркопении). Это явление, освещенное в исследовании S. Nihlen и соавт., подчёркивает, что такой катаболизм обусловлен не внешней нагрузкой азота, связанной с диетой, а критическими патологическими процессами, провоцирующими активную или пассивную потерю жидкости.

Показана сложная взаимосвязь между концентрацией мочевины и натрия при различных патологических состояниях. Эти находки предоставляют ценные данные для формулирования стратегий питания у пациентов в критических состояниях, хотя конкретные рекомендации пока остаются неопределёнными.

Важно отметить, что пациенты, пережившие серьёзные нарушения водно-солевого баланса из-за критических состояний, должны избегать дополнительно риска агрессивной дегидратации в постреанимационный период.

Исследования, проведённые в контексте интенсивной терапии, представляют собой сложную и многоаспектную задачу. Основные проблемы включают ретроспективный и наблюдательный характер исследований, а также сложности, связанные с точным измерением ключевых параметров, включая определённые осмолиты. Тем не менее, несмотря на эти ограничения, полученные данные оказываются ясными и убедительными. В этом контексте следует отметить, что вместо акцентирования внимания на очевидных ограничениях важно выразить признательность авторам за их вклад в физиологическое понимание экстремальных состояний пациентов.

Подход к проведению исследований в условиях интенсивной терапии предполагает первоочередное внимание к уходу за пациентами в сложных клинических условиях, где время и ресурсы для исследований ограничены. Гетерогенность состояний пациентов, совмещающих острые и хронические заболевания, часто рассматривается как ограничивающий фактор, однако исследование S. Nihlen и его коллег демонстрирует, что эффективные исследования возможны даже в таких условиях. Ключ к успеху заключается в сосредоточении на механизмах, способствующих развитию различных патологий, формулировании чёткого исследовательского вопроса, основанного на понимании физиологии и патофизиологии, а также в вовлечении достаточного количества пациентов для компенсации ограничений, связанных с такими исследованиями.

Развитие аэстивации у пациентов с COVID-19

В 2022 году M. Hultström и соавт. [Hultström и др., 2022] провёл исследование, в котором анализируются эффекты обезвоживания у пациентов с COVID-19, в частности, изучение реакции аэстивации в организме и её влияние на долгосрочные исходы заболевания. Анализ охватил 374 пациента из когорты Pronmed и 1052 пациента из COVID-19, показавший, что обезвоживание, определяемое через уровень осмоляльности, коррелирует с повышением уровня производства органических осмолитов и обратной пропорциональностью к уровням натрия и калия. Исследование включало оценку осмоляльности и корреляционный анализ с ключевыми исходами, такими как смертность, необходимость инвазивной механической вентиляции, острое почечное повреждение и симптомы длительного COVID-19. Применялись методы метаболомного анализа для определения изменений в профиле метаболитов, ассоциированных с аэстивацией, а также стандартизированные опросники и формы отчётности для оценки долгосрочных симптомов COVID-19.

Результаты показали, что метаболическая аэстивация, возникающая в ответ на обезвоживание у пациентов с COVID-19, ассоциирована с тяжестью заболевания. Ключевыми механизмами аэстивации являются усиленный синтез мочевины и глюконеогенез, вероятно, за счёт катаболизма мышечной ткани, что указывает на патогенный путь развития утомляемости и слабости, характерных для COVID-19. Метаболомный анализ выявил аминокислоты среди метаболитов, характеризую-

щихся аэстивационным профилем, свидетельствуя о распаде мышечных белков и использовании высвобождающихся аминокислот для синтеза мочевины в печени. Анализ также подчеркнул значительное обогащение путей аминокислотного метаболизма, что подтверждает роль белкового катаболизма как основного источника азота для синтеза мочевины в условиях обезвоживания. (Рисунок. Взаимосвязь дегидратации, воспаления и распада мышц при COVID-19.jpeg).

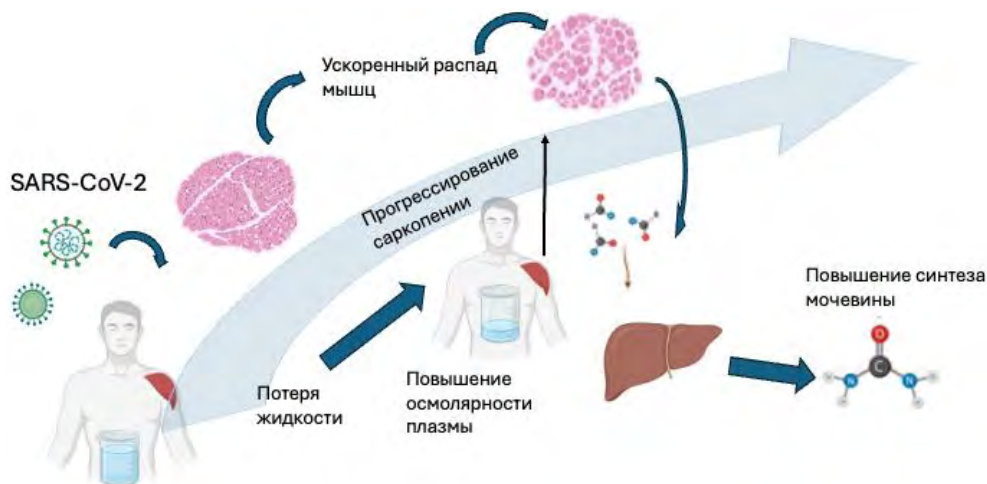


Рис. 9. Взаимосвязь дегидратации, воспаления и распада мышц при COVID-19.

Связь избыточного потребления соли и развития саркопении

В исследовании Yoshida и соавт. [Yoshida и др., 2020], посвящённом изучению взаимосвязи между высоким потреблением соли и риском развития саркопении в Японии, участвовало 122 здоровых взрослых добровольца, возраст которых составлял в среднем 56,3 года со стандартным отклонением 12,3 года. Участники были разделены на группы в зависимости от среднего уровня потребления соли (9,37 г/день) и возраста. В результате получились четыре группы: молодые с низким потреблением соли, молодые с высоким потреблением соли, старший возраст с низким потреблением соли и старший возраст с высоким потреблением соли.

Результаты исследования показали, что среднее ежедневное потребление соли среди участников составило 9,32 г/день, что почти в два раза превышает рекомендуемые ВОЗ нормы. Наблюдалась значительная связь между высоким потреблением соли и увеличением жировой массы тела, что согласуется с предыдущими исследованиями, указывающими на связь между избыточным потреблением соли и ожирением. В группе с высоким потреблением соли наблюдалось значительное снижение мышечной силы, что является одним из факторов риска саркопении.

Выявленная связь между высоким потреблением соли и снижением мышечной силы, как было показано в исследовании Yoshida и соавт., может быть

объяснена через несколько физиологических и биохимических механизмов:

1. Высокое потребление соли ведёт к нарушению гидратации организма и электролитного баланса. Натрий, основной компонент соли, привлекает воду и может вызвать задержку жидкости в организме. Это, в свою очередь, может влиять на функцию мышц, так как надлежащие гидратация и баланс электролитов являются ключевыми для мышечной работы.

2. Воздействием на мышечные волокна в исследовании упоминает о роли симпортера натрия-калия-хлорида (NKCC1) в процессах миогенеза. Высокое потребление соли может влиять на экспрессию и функцию NKCC1, что может нарушать нормальное развитие и дифференцировку мышечных волокон.

3. Влияние на инсулинорезистентность, высокое потребление соли может способствовать развитию инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, влияет на метаболизм и функцию мышц. Инсулин важен для регуляции глюкозы в крови и поддержания мышечной массы и силы. Инсулинорезистентность может приводить к снижению способности мышц использовать глюкозу, что снижает их эффективность и силу.

4. Высокое потребление соли коррелирует с увеличением жировой массы тела, как было показано в исследовании. Увеличение жировой массы может привести к снижению мышечной силы и функции, так как избыточный жир влияет на мобильность и физическую активность.

5. Влияние на воспалительные процессы увеличение уровня IL-6, которое наблюдалось у участников с высоким потреблением соли, указывает на возможное усиление воспалительных процессов. Хроническое воспаление может негативно сказаться на мышечной функции и способствовать развитию саркопении.

Таким образом, высокое потребление соли может оказывать множественное воздействие на мышечную систему, приводя к снижению мышечной силы и функции через различные пути. Нарушения в гидратации и электролитном балансе, изменения в миогенезе и функции NKCC1, инсулинорезистентность, связь с ожирением и увеличение воспалительных процессов – все эти факторы играют роль в уменьшении мышечной силы и увеличении риска развития саркопении.

В более масштабном исследовании, проведённом в 2019 году под руководством Noh Hye-Mi и соавторов [Noh и др., 2019], в исследование были включены 2982 пациента пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше). Основной фокус исследования направлен на анализ воздействия плотности потребления натрия на силу хвата руки. Под плотностью потребления авторы подразумевали количество потребляемого натрия (из пищи и напитков) в миллиграммах на 1000 калорий. Повышенная плотность потребления натрия указывает на тот факт, что при употреблении определённого количества калорий, количество потребляемого натрия также является значительным. Это явление может быть объяснено употреблением продуктов, богатых натрием, таких как солёные закуски, консервированные продукты с высоким содержанием быстрых углеводов.

Результаты показали, что у женщин высокая плотность потребления натрия и высокое отношение натрия к калию увеличивают риск низкой мышечной силы. В частности, у женщин в самом высоком quartile плотности потребления натрия (2260,40 мг/1000 калл.) был значительно более высокий риск динапении

(OR 1,51, 95% CI 1,10–2,07). Однако у мужчин связь между плотностью потребления натрия и динапенией не была обнаружена. Таким образом, исследование подчёркивает важность сбалансированного потребления питательных веществ, включая натрий и калий, для сохранения мышечной силы у пожилых взрослых.

Избыточное потребление соли саркопении и влияние диуретиков на данный процесс

Эксперименты с горизонтальным положением тела предназначены для исследования катаболических эффектов гипокинезии и/или для моделирования микрогравитации в аэрокосмических исследованиях. Эффекты горизонтального положения включают снижение сухой массы и массы мышц. Мочевина и креатинин, являющиеся катаболитами эндогенных белков и энергетического обмена в мышцах, экскретируются, главным образом, почками. Исследование направлено на оценку уровня мочевины, креатинина и функции почек в условиях горизонтального положения тела.

В исследовании, проведённом Bilancio и соавторами [Bilancio и др., 2014], был выполнен эксперимент на двадцати здоровых молодых мужчинах, включающий 7-дневный период адаптации и 35-дневный период с горизонтальным положением тела при поддержании нормокалорийной диеты. Собиралась моча и проводились антропометрические измерения. Результаты показали, что горизонтальное положение тела приводит к снижению объёма плазмы, массы тела, сухой массы и мышечной массы. Во время эксперимента наблюдалось временное увеличение уровня мочевины в крови и моче, снижение уровня креатинина в крови, а уровень креатинина в моче не изменялся. Корреляции с окончательным снижением сухой массы и мышечной массы были значимыми для изменений в уровне мочевины в моче. Таким образом, мочевина отражала скорость разрешения мышечной массы. Похожие эффекты с уменьшением мышечной массы были получены и под влиянием диуретиков.

Так, в исследованиях [Ishikawa и др., 2018] изучались распространённости саркопении и выявление факторов риска развития этого состояния у пациентов с недиализозависимой хронической болезнью почек (ХБП), с учётом особенностей использования лекарственных препаратов. В когорте из 260 пациентов, не находящихся на диализе, были рассмотрены различные параметры, включая возраст, пол, причины ХБП, применение лекарств и сопутствующие заболевания, которые могли влиять на распространённость саркопении. По критериям Азиатской рабочей группы по саркопении, саркопения была выявлена у 25,0% участников. Многофакторный анализ выявил связь возраста, мужского пола, индекса массы тела, сахарного диабета и использования петлевых диуретиков с повышенным риском саркопении (ОШ 4,59; 95% ДИ 1,81–11,61; $p = 0,001$). Выводы исследования подчёркивают, что, помимо высокой распространённости саркопении среди пациентов с ХБП, высокую роль играют петлевые диуретики как потенциальный фактор риска в контексте риска развития саркопении.

Как отмечено в предыдущих исследованиях [Nihlén и др., 2021], использование петлевых диуретиков связано с увеличением концентрации мочевины

и её влиянием на осмолярность плазмы, что, в свою очередь, ассоциируется с потерей мышечной массы у пациентов. Этот процесс приводит к выведению натрия, в том числе и из депо, и способствует снижению мышечной массы, что приводит к дино- и саркопении. Наши собственные данные подтверждают, что у пациентов, находящихся на высокосолевого диеты и активной диуретической терапии, наблюдается более выраженная связь между указанными процессами, в то время как у пациентов на низкосолевого диеты и с диуретической терапией эта связь проявляется в меньшей степени.

РОЛЬ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP3 В РАЗВИТИИ САРКОПЕНИИ

Многолетнее изучение системного воспаления позволило в 2002 году осуществить прорыв в понимании молекулярных процессов, развивающихся при воспалении. Научной группой в университете Лозанны, руководимой Tschopp J [Martinon, Burns, Tschopp, 2002], были описаны полипротеиновые комплексы (названы инфламмасомой от inflammation – воспаление), образующиеся внутриклеточно в ответ на различные внешние и внутренние стимулы, включая вирусные и бактериальные инфекции, в частности, было установлено, что формирование инфламмасом могут запустить: вирусная ДНК, ROS, митохондриальная дисфункция и продукты лизосомального разрушения, мурамилдипептид, асбест, кремний, была установлена связь между наличием метаболического синдрома и формированием инфламмасомы (инфламмасома конкретного типа NLRP3). Установлено, что компоненты микробиоты кишечника, а также их функциональные побочные продукты или метаболиты, могут вызывать или усугублять развитие заболеваний посредством прямой или косвенной модуляции инфламмасомы NLRP3. Главным синтезируемым продуктом инфламмасомы является синтез основных провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 β (IL-1 β) и интерлейкина 18 (IL-18). Когда NLRP3 активируется, его N-концевой PYD служит в качестве каркаса для инициирования сборки апоптоз-ассоциированных белков типа speck-like (ASC), затем комплекс ASC взаимодействует с сенсорными молекулами через свой домен пирина, а домен рекрутирования CARD взаимодействует с прокаспазой-1 (p45) и инициирует саморасщепление прокаспазы-1, что приводит к образованию активной формы каспазы-1. Активированная каспаза-1 играет двойную роль: она преобразует неактивные предшественники IL-1 β и IL-18 в активные воспалительные цитокины и опосредует образование пор в мембранах клеток посредством расщепления Gasdermin-D (GSDMD-N). Образование мембранных пор, в конечном итоге, приводит к пироптозу, способствуя высвобождению воспалительных факторов во внеклеточное пространство и дальнейшей прогрессии воспаления [Jorgue и др., 2021]. С открытием инфламмасом современная трактовка развития воспалительной реакции схематически выглядит следующим образом:

- врождённая и адаптивная иммунная системы сформировались в ходе эволюции;
- под воздействием патогенов первоначально активируется врождённая иммунная система (врождённый иммунитет, который характеризуется способ-

ностью распознавать широкий спектр патогенов - вирусы, бактерии, грибы - через паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognition receptors, PRRs)).

Активирование происходит благодаря рецепторам распознавания паттерна, опознающих особые молекулы (паттерны) на поверхности патогенов патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). (Рецепторы опознавания паттерна могут располагаться как на мембранах клеток, как Toll-подобные рецепторы (TLRs) и рецепторы лектинов С-типа (CLRs), так и в цитоплазме, как Nod-подобные рецепторы (NLRs) и RIG-I-подобные рецепторы (RLRs).

В 2004 году Matzinger P и Seong S.Y. [Matzinger, 2002; Seong, Matzinger, 2004] предположили, что активация неспецифического иммунитета основана не только на распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pattern recognition receptors, PRRs), но и на наличии молекулярных сигналов опасности (danger-associated molecular patterns, DAMPs). Множество белков DAMPs находятся в клеточном ядре и внутриклеточной жидкости. В случае, если они окажутся вне клетки или на её поверхности в результате повреждения тканей, то превратятся в DAMP (danger-associated molecular patterns). Следовательно, иммунный ответ возникает не только из-за поражения различными патогенами, но также из-за обнаружения вызванных патогенами клеточных повреждений.

В человеческом геноме закодировано 22 NOD-подобных рецептора, но только NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 и NAIP/NLRC4 образуют инфламмасомные комплексы [Shenoy и др., 2012]. Только члены семейства NOD-подобных рецепторов, семейства белков PYHIN и сам пирин (PYRIN) способны формировать комплексы инфламмасом в ответ на PAMPs и DAMPs [Ху и др., 2014]. Объединяющим признаком данных рецепторов является наличие пиринового домена (PYD) или каспаза-рекрутирующего домена (CARD). При активации инфламмасом каспаза-1 опосредует перевод предшественников IL-1 β , IL-18 в каталитически активные формы. Инфламмасома запускает воспалительный сигнальный каскад, приводящий к пироптозу – особой форме программируемой клеточной гибели (формирование пор в клетке). Происходит повреждение тканей и органов пациента (полиорганное повреждение), в том числе и поражение мышечной ткани, проявляющееся гибелью миоцитов и замещением мышечной ткани соединительной тканью. (Рисунок. Активация инфламмасомы NLRP3 и её вклад в развитие саркопении через пироптоз (адаптировано из Yunyi Zou [Zou и др., 2024])).

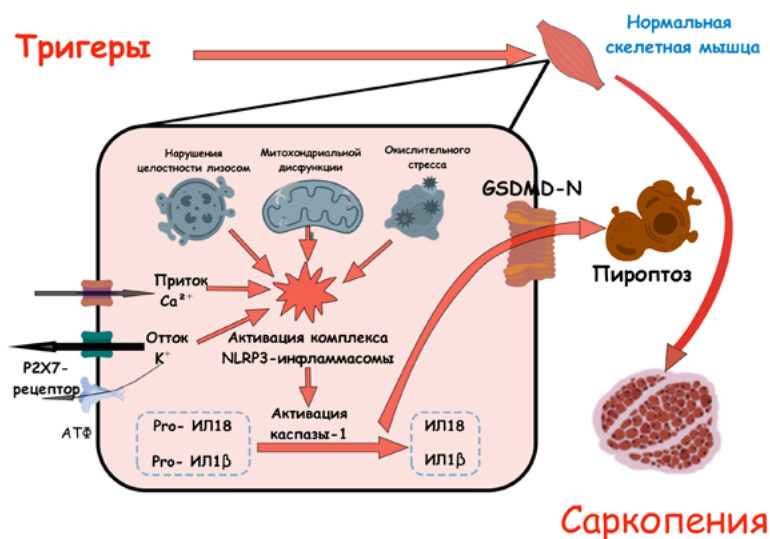


Рис. 10. Активация инфламмосомы NLRP3 и её вклад в развитие саркопении через пироптоз

По данным Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP2) и Азиатской рабочей группы по саркопении (AWGS2019), саркопении определяется как прогрессирующее и системное заболевание скелетных мышц, характеризующееся постепенной потерей мышечной массы и функции. Воспалительные факторы играют значительную роль в уменьшении мышечной массы и функции, потенцируя прогрессию саркопении. Интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкин-6 (IL-6) тесно связаны с возрастным снижением мышечной функции и потерей массы и силы [Schaar и др., 2009; Visser и др., 2002]. В последнее время пироптозу в развитии саркопении придаётся большое значение. У пожилых людей с саркопенией сниженная мышечная сила и сниженная мышечная масса прямо пропорционально связаны с высокими уровнем сывороточных ключевых провоспалительных цитокинов, которые опосредуют пироптоз, включая IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF. Важно помнить, что развитие пироптоза практически невозможно без наличия воспаления, которое всегда сопровождает стареющие миоциты [Franceschi и др., 2018; Picca и др., 2022; Tuttle, Thang, Maier, 2020]. Так, по данным метаанализа Picca A 2022 [Picca и др., 2022], в который включено 80 исследований, 33160 пациентов в возрасте 60-88 лет, установлено, что уровень альбумина и гемоглобина были отрицательно связаны как со слабостью, так и с саркопенией. IL6 был связан со слабостью и саркопенией только у людей в возрасте < 75 лет. У пожилых людей, имеющих верифицированную саркопению, отмечен более высокий уровень фактора некроза опухоли альфа по сравнению с пациентами без саркопении. Ключевой «инициатор» пироптоза, процесс инициации и активации инфламмосомы NLRP3 во время старения запускает и поддерживает провоспалительную среду, приводящую к саркопении. В экспериментальных работах установлено, что у мышей экспрессия мРНК NLRP3 увеличивается в прямой зависимости от возраста. Кроме того, уровни мРНК прокаспазы-1 и про-IL-1 β , а также активность

каспазы-1 у старых мышей значительно выше, чем у молодых особей. Исследования на мышцах с инактивированным геном NLRP3 (отсутствие инфламмасомы NLRP3) увеличивает здоровую продолжительность жизни мышей и уменьшает симптомы инсулинорезистентности, потери костной массы, снижения когнитивных способностей и нарушения двигательной работы. Важно отметить, что отсутствие NLRP3 предотвращает потерю мышечной массы во время старения, которое характеризуется сохранённой мышечной силой, выносливостью и уменьшением количества миопатических волокон по сравнению с мышцами, имеющими инфламмасому NLRP3. Кроме того, при отсутствии NLRP3 у старых мышей не наблюдается повышенная активность каспазы-1 в «стареющих» мышцах, а фиброз, оценённый по расширению интерстициального эндомизимального и перимизимального пространства, инфильтрации и отложению коллагеновых волокон и наличие апоптотических ядер были достоверно менее выражены, чем эти же параметры у мышей с сохранённой NLRP3 [McBride и др., 2017].

С возрастом дисфункциональные митохондрии могут накапливаться в миоцитах скелетных мышц людей, что, в свою очередь, приводит к активации инфламмасомы NLRP3 [Xian и др., 2022]. Кроме того, возникновение дисбактериоза кишечника у пожилых людей с саркопенией может привести к нарушению их кишечного барьера и, в конечном итоге, баланса между про- и противовоспалительными цитокинами [Zhang, Cheng, Hu, 2022], усиливая системное хроническое воспаление и потенцируя развитие саркопении [Zhang, Cheng, Hu, 2022]. Учитывая роль инфламмасомы NLRP3 в процессе пироптоза и, как следствие, в прогрессии саркопении, становится очевидным начало формирования нового вектора в коррекции развития саркопении. NLRP3 или связанные с инфламмасомой NLRP3 окислительный стресс и повреждённые митохондрии становятся новой целью для медикаментозных и немедикаментозных вмешательств с целью замедления процессов старения и развития саркопении. (Рисунок. Ключевые триггеры и регуляторы инфламмасомы NLRP3 (адаптировано из Yunyi Zou [Zou и др., 2024])

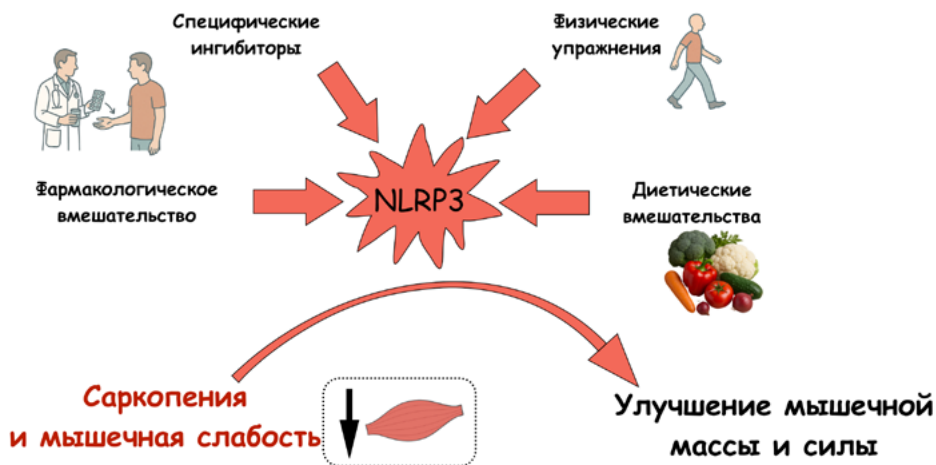


Рис. 11. Ключевые триггеры и регуляторы инфламмасомы NLRP3

Влияние на инфламмасому NLRP3

Фармакологические вмешательства наиболее перспективных, обсуждаемых в настоящее время веществ:

– Триптолид, дитерпеноид абьетанового типа, обнаруженный в *Tripterygium wilfordii* (виноградная лоза, используемая в традиционной китайской медицине), известен своими противовоспалительными и иммунодепрессивными свойствами. В исследовании Gao J 2021 [Gao и др., 2021] изучался антиатрофический потенциал триптолида. Даже при фемтомольных концентрациях триптолид повышал синтез белка (IGF-1/p-IGF-1R/IRS-1/p-Akt/p-mTOR) и понижал деградацию белка (атрогин-1), противодействовал индуцированной активации каспазы-1, опосредованной инфламмасомой NLRP3. Эти результаты свидетельствуют о том, что лечение триптолидом может предотвращать патологическое прогрессирование индуцированной атрофии скелетных мышц посредством ингибирования инфламмасы NLRP3.

– Триметазидин антиангинальное средство, обеспечивает кардиопротекцию у пациентов со стенокардией, СД2 типа и дисфункцией левого желудочка. В исследовании Ferraro E 2016 [Ferraro и др., 2016] установлено, что триметазидин значительно увеличивает мышечную силу у мышей и предотвращает возрастное снижение мышечной функции, снижает выраженность мышечного пироптоза за счёт снижения экспрессии NLRP3, каспазы-1 и GSDMD, как *in vivo*, так и *in vitro*, и ослабляет мышечную атрофию. В совокупности эффекты триметазидина в контексте NLRP3 инфламмасы являются многообещающими в качестве эффективного терапевтического подхода.

– Мелатонин изучался в контексте мышечных расстройств, характеризующихся мышечным истощением, особенно связанных с митохондриальными нарушениями и окислительным стрессом. Salucci S (2021) [Salucci и др., 2021] в экспериментальной работе установил, что мелатонин оказывает защитное действие на скелетные мышцы у старых мышей, значительно снижая экспрессию мРНК каспазы-1 и IL-1 β . Таким образом, мелатонин является потенциальным терапевтическим препаратом для лечения саркопении посредством ингибирования инфламмасы NLRP3.

– Грелин циркулирующий гормон проявляет противовоспалительную активность в контексте различных воспалительных состояний. В исследовании Nose Y (2022) [Nose и др., 2022] изучалась роль грелина и его основные механизмы действия у пациентов с саркопенией. Постоянное введение грелина ослабило потерю скелетных мышц у пациентов с раком пищевода во время послеоперационного голодания. Кроме того, грелин значительно улучшил двигательную активность, ослабил инфильтрацию мышечной ткани воспалительными клетками у мышей с мышечной дистрофией Дюшенна. В частности, грелин резко ингибировал активацию инфламмасы NLRP3 и снизил уровень IL-1 β в дистрофических мышцах. Эти результаты подтверждают терапевтический потенциал грелина в коррекции саркопении.

– BMP-7 (BMP-7 (Bone Morphogenetic Protein-7) – это костный морфогенетический белок из суперсемейства трансформирующего ростового фактора-бета

(TGF- β). Так же известен, как остеогенный белок-1 (OP-1). Из-за своих регенеративных свойств BMP-7 рассматривается как потенциальный терапевтический агент. BMP-7 подавляет воспаление и фиброз почек, восстанавливает здоровую популяцию эпителиальных клеток. В последние годы изучается терапевтический потенциал BMP-7 в лечении диабетической мышечной миопатии. У мышей с диабетом лечение BMP-7 ингибировало вызванную диабетом атрофию мышц и значительно снижало вызванный диабетом фиброз мышц. В частности, лечение BMP-7 снижало экспрессию маркеров каскада пироптоза NLRP3, каспазы-1, IL- β , IL-18 и GSDMD. Эти результаты позволяют предполагать, что BMP-7 может служить потенциальным терапевтическим агентом для снижения выраженности пироптоза и улучшения мышечной функции при диабетической миопатии. (Aluganti Narasimhulu C 2021) [Aluganti Narasimhulu, Singla, 2021].

– MCC950. Учитывая доминирующую роль пироптоза, опосредованного аномальной активацией инфламмасы NLRP3 при генетических и метаболических заболеваниях, был проведён скрининг молекулярных ингибиторов NLRP3, включая MCC950 и RRx-001 (Chen Y2021 [Chen и др., 2021]). Среди этих ингибиторов MCC950 (MCC950 (так же известен, как CP-456773 или CRID3)) – это селективный ингибитор инфламмасы NLRP3. MCC950 блокирует активацию NLRP3, что снижает выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и IL-18. Это, в свою очередь, уменьшает воспаление и повреждение тканей. Ингибитор NLRP3 MCC950 оказал клинически значимое влияние на функциональное состояние мышц. В экспериментальной модели миопатии на мышцах MCC950 улучшил физическую работоспособность мышей, подавляя активацию инфламмасы NLRP3 (Nalbandian A 2017, (22)). У мышей с МДД MCC950 приводит к значительному снижению инфильтрации мышечной ткани макрофагами. Приведённые данные свидетельствуют о том, что малые молекулярные ингибиторы, нацеленные на NLRP3, могут быть эффективны в клинике, снижая выраженность воспалительных реакций в скелетных мышцах при саркопении. Тем не менее, их эффективность требует дальнейшей проверки в контролируемых клинических исследованиях.

– Колхицин. Известно, что: колхицин снижает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС; обладает широким противовоспалительным действием (колхицин действует посредством ингибирования полимеризации тубулина, ингибирования молекул адгезии и цитокинов, а также ингибирования нуклеотид связывающего домена олигомеризации, лейцин-богатого повтора и пиринового домена, содержащего белок 3 (NLRP3) инфламмасы. Блокируя активацию инфламмасы NLRP3, колхицин блокирует процесс активации и подавляет высвобождение IL-1 и IL-18. Колхицин может подавлять активацию NLRP3 подавляя экспрессию гена MEFV, что предотвращает выработку NLRP3, ингибируя образование пор, что приводит к снижению внутриклеточного K⁺, тем самым снижая уровни ROS и IL-1 β). Считается, что часть атеропротективных эффектов является результатом ингибирования инфламмасы NLRP3. В рамках субанализа исследования LoDoCo2 у 338 пациентов (Silvis MJM 2021) [Silvis и др., 2021] In vitro инфламмасу NLRP3 стимулировали в дифференцированных и недифференцированных клетках THP-1 PMA. In vivo измерения проводили в сыворотке,

полученной от 278 участников исследования LoDoCo2 через год после рандомизации на колхицин 0,5 мг один раз в день или плацебо. NLRP3 количественно определяли с помощью набора Human NLRP3 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (кат. № EH4202, Fine Test, Fine Biological Technology, Ухань, Китай) в соответствии с инструкцией производителя. Набор имел чувствительность 0,47 нг/мл и диапазон 0,78–50,0 нг/мл. In vitro IL-1 β измеряли с помощью исследовательского набора IL-1 β (Human IL-1 beta/IL-1F2 Quantikine HS ELISA Kit, R&D Systems, Миннеаполис, Миннесота, США). Чувствительность этого анализа составляла 0,063 пг/мл, а диапазон анализа – от 0,1 до 8,0 пг/мл. Уровни белка EV NLRP3 были значительно ниже у пациентов, получавших колхицин (медиана 1,38 нг/мл), по сравнению с плацебо (медиана 1,58 нг/мл) (разница -0,20 нг/мл, 95% ДИ -0,37 до -0,03 нг/мл; $p=0,025$). Уровень Hs-CRP был значительно ниже у пациентов, получавших колхицин (медиана 0,80 мг/л), по сравнению с плацебо (медиана 1,34 мг/л) (разница -0,54 мг/л, 95% ДИ от -0,58 до -0,12 мг/л; $p < 0,005$). Уровни IL-6 коррелировали с уровнями белка EV NLRP3 у пациентов, получавших колхицин ($r = 0,170$, $p = 0,044$). Уровни IL-6 были ниже у пациентов, получавших колхицин (медиана 2,07 нг/л) по сравнению с плацебо (медиана 2,59 нг/л), хотя это не было статистически значимым ($p = 0,076$). Таким образом, колхицин приводит к снижению уровня белка EV NLRP3. В исследовании Birgy Karim 2024 [Karim и др., 2024] включено 104 пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым проводилось ЧКВ в двух больницах в Джакарте. Пациенты рандомизированы в группу для получения колхицина (2 мг ударной дозы; 0,5 мг затем каждые 12 часов в течение 48 часов) и в группу плацебо. Уровень NLRP3 измерялся в венозной крови на исходном уровне, после процедуры ЧКВ и через 24 часа. Исходные уровни NLRP3 составили 38,69 нг/мл и 39,0138 нг/мл соответственно в группах сравнения ($p > 0,05$), через 24 часа, у пациентов, получавших колхицин, отмечено снижение уровня NLRP3 (37,67 нг/мл), в группе плацебо уровень NLRP3 увеличился (42,89 нг/мл) статистически незначимо ($p > 0,05$). Данные, приведенные выше, указывают на то, что ингибирующее действие колхицина на инфламмасому NLRP3 клинически значимо и может обусловить противовоспалительный протективный эффект колхицина, что, в свою очередь, позволяет предполагать эффективность препарата колхицин при саркопении. В нашей клинике выполнено пилотное исследование по оценке эффективности колхицина у 15 пациентов с верифицированной саркопенией. Все пациенты мужчины с ишемическим генезом ХСН, все с умеренно сниженной ФВ ЛЖ ($42,7 \pm 1,2\%$), старше 65 лет ($69,65 \pm 5,7$ лет), ИМТ $26,3 \pm 2,7$ кг/м², находящихся на оптимальной терапии ХСН, получающих не менее 2000 ккал/сутки (контроль по пищевому дневнику). У пациентов определяли исходно, через 6 и 12 месяцев активность IL6, TNF α , уровень инфламмасы NLRP3 в плазме крови, уровень миостатина, силу сжатия кисти и индекс скелетной мускулатуры. Все пациенты получали 0,5 мг колхицина/сутки. Из 15 включенных пациентов в исследование закончили 9 пациентов (3 летальных исхода в период пандемии, 2 отказа от участия в исследовании из-за побочных событий: понос и боли в ЖКТ; 1 потеря связи с пациентом). На рис.

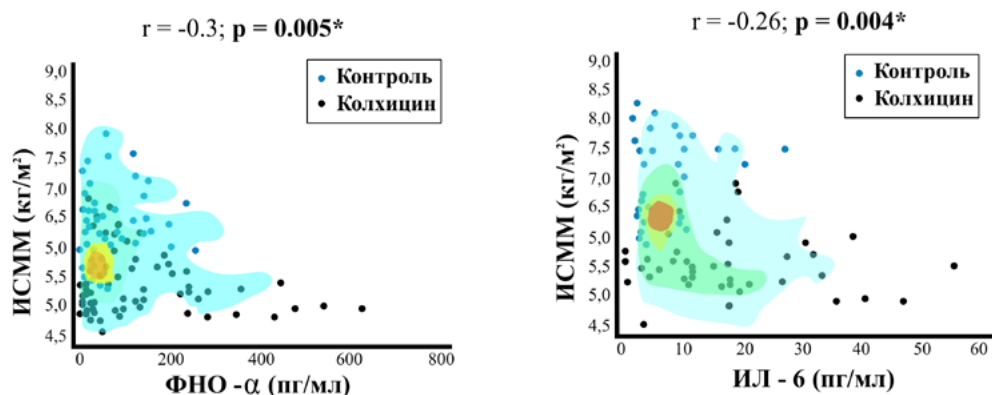


Рис. 12. Корреляционная зависимость между ИСММ и концентрациями IL-6 и TNF-α в группах контроля и колхицина

(Рисунок. Корреляционная зависимость между ИСММ и концентрациями IL-6 и TNF-α в группах контроля и колхицина) представлена корреляционная связь величины индекса скелетной мускулатуры с уровнем IL6 и TNFα. Уровень инфламماسомы NLRP3 составил 2.6 ± 1.3 нг/мл. Большой уровень инфламماسомы соответствовал меньшему индексу скелетной мускулатуры. Через 12 месяцев наблюдения уровень инфламماسомы составил 2.2 ± 1.1 нг/мл (тенденция к снижению), уровни IL6, TNFα снизились, уровень миостатина достоверно не увеличился, индекс скелетной мускулатуры не увеличился, но сила сжатия достоверно возросла. (Рисунок. Изменение миостатина и силы сжатия кисти в течение года).

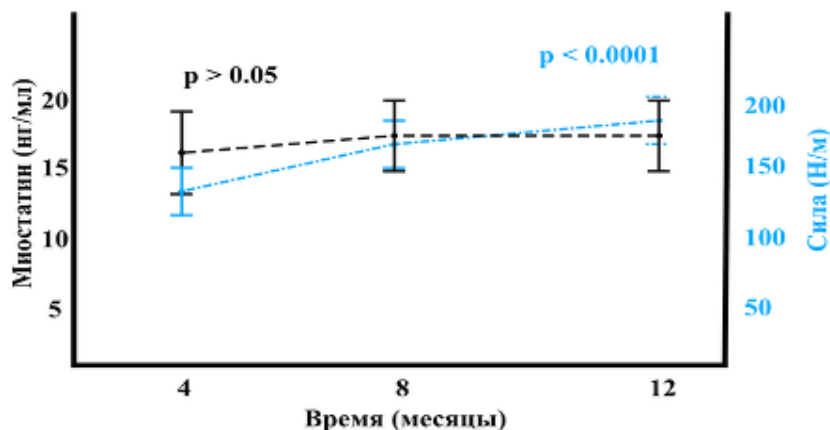


Рис. 13. Изменение миостатина и силы сжатия кисти в течение года

В целом терапия колхицином снизила выраженность воспаления, увеличила силу сжатия, но не повлияла на уровень мышечной массы. Эти результаты позволяют сформулировать ряд вопросов: когда не поздно начинать терапию, направленную на снижение активности инфламماسомы NLRP3, в частности терапию колхицином, то есть, когда необратимые морфологические измене-

ния сделают практически неэффективной такую терапию; что следует ожидать в результате этой терапии – увеличение мышечной массы или увеличения мышечной силы. Результаты этого пилотного исследования могут быть использованы в разработке контролируемого проспективного исследования. Нефармакологическая коррекция активности инфламماسомы NLRP3.

– Физическая активность. Снижение уровня физической активности напрямую связано с основным механизмом саркопении, физическая активность является решающим фактором в коррекции мышечной массы. Упражнения могут снизить уровень воспаления в скелетных мышцах [Kim и др., 2021]. Аэробные упражнения улучшают функцию эндотелиальных клеток посредством снижения активации NLRP3, могут потенциально повлиять на выраженность пироптоза, регулируя сигнальный путь воспаления NLRP3 при саркопении [Hong и др., 2021], тем самым уменьшая сосудистое воспаление и окислительный стресс, ингибируют пироптоз. Однако исследования по изучению влияния упражнений на уровень активности NLRP3 при саркопении остаются малочисленными, что требует проведения новых контролируемых исследований.

– Диетические вмешательства стали перспективным направлением в коррекции саркопении [Ganapathy, Nieves, 2020; Granic, Sayer, Robinson, 2019]. Они включают белковые, витаминные, минеральные и/или антиоксидантные добавки, а также использование диеты с высоким содержанием белка или средиземноморской диеты, эффективность которых была изучена у больных саркопенией.

Таким образом, активация инфламماسомы NLRP3 очевидна у больных саркопенией. Инфламماسома NLRP3 играет ключевую роль в развитии саркопении, приводя к синтезу провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-18) и пироптозу. Роль NLRP3 в саркопении сложна, и ее точные молекулярные механизмы требуют дальнейшего изучения. В процессе возникновения саркопении лизосомальное разрушение, митохондриальная дисфункция и окислительный стресс играют решающую роль в активации инфламماسомы NLRP3, активированная инфламماسома NLRP3 запускает, в свою очередь, процесс пироптоза и способствует развитию саркопении. Приведённые выше препараты продемонстрировали как *in vitro*, так и *in vivo* влияние на активацию инфламماسомы NLRP3 и последующее развитие пироптоза, что может стать основным терапевтическим воздействием на процесс развития саркопении. Терапевтическая эффективность и безопасность таких препаратов-кандидатов у пациентов с саркопенией требуют дальнейшего изучения в контролируемых клинических исследованиях.

Список литературы

1. Hultström M. и др. Dehydration is associated with production of organic osmolytes and predicts physical long-term symptoms after COVID-19: a multicenter cohort study // Crit Care. 2022. Т. 26. С. 322.
2. Nihlén S. и др. The Contribution of Plasma Urea to Total Osmolality During Iatrogenic Fluid Reduction in Critically Ill Patients // Function (Oxf). 2021. Т. 3. № 1. С. zqab055.

3. Noh H.-M. и др. Association Between Sodium Density and Grip Strength Among Older Korean Adults: A Nationwide Cross-Sectional Study // *Clin Interv Aging*. 2019. Т. 14. С. 2163–2171.
4. Tuerhongjiang G. и др. Interplay Between Gut Microbiota and Amino Acid Metabolism in Heart Failure // *Front. Cardiovasc. Med*. 2021. Т. 8. С. 752241.
5. Zhao P. и др. Significance of Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Heart Failure // *Nutrients*. 2022. Т. 14. № 18. С. 3758.
6. Shah P. и др. A comparison of non- invasive methods of measuring body composition in patients with heart failure: a report from SICA- HF // *ESC Heart Failure*. 2021. Т. 8. № 5. С. 3929–3934.
7. Yoshida Y. и др. High Salt Diet Impacts the Risk of Sarcopenia Associated with Reduction of Skeletal Muscle Performance in the Japanese Population // *Nutrients*. 2020. Т. 12. № 11. С. 3474.
8. Demidova T. Y., Lobanova K. G., Oinotkinova O. S. Gut microbiota is a factor of risk for obesity and type 2 diabetes // *Terapevticheskii arkhiv*. 2020. Т. 92. № 10. С. 97–104.
9. Bilancio G. и др. Effects of Bed-Rest on Urea and Creatinine: Correlation with Changes in Fat-Free Mass // *PLoS One*. 2014. Т. 9. № 9. С. e108805.
10. Thing M. и др. Targeted metabolomics reveals plasma short-chain fatty acids are associated with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease // *BMC Gastroenterol*. 2024. Т. 24. № 1. С. 43.
11. Daily J. W., Park S. Sarcopenia Is a Cause and Consequence of Metabolic Dysregulation in Aging Humans: Effects of Gut Dysbiosis, Glucose Dysregulation, Diet and Lifestyle // *Cells*. 2022. Т. 11. № 3. С. 338.
12. Hsiao W. W. L., Fraser-Liggett C. M. Human Microbiome Project – paving the way to a better understanding of ourselves and our microbes // *Drug Discovery Today*. 2009. Т. 14. № 7–8. С. 331–333.
13. Luo Q. и др. Effects of Gut Microbiota and Metabolites on Heart Failure and Its Risk Factors: A Two-Sample Mendelian Randomization Study // *Front. Nutr*. 2022. Т. 9. С. 899746.
14. Islam R. и др. Mouse Organic Anion Transporter 2 (mOat2) Mediates the Transport of Short Chain Fatty Acid Propionate // *J Pharmacol Sci*. 2008. Т. 106. № 3. С. 525–528.
15. Pranami D., Sharma R., Pathak H. Lactulose: a prebiotic, laxative and detoxifying agent // *Drugs Ther Perspect*. 2017. Т. 33. № 5. С. 228–233.
16. Yang J.-Y. и др. Regulation of adipogenesis by medium-chain fatty acids in the absence of hormonal cocktail // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2009. Т. 20. № 7. С. 537–543.
17. Varró V. и др. Effect of glucose and glycine solution on the circulation of the isolated jejunal loop in the dog // *Digest Dis Sci*. 1967. Т. 12. № 1. С. 60–64.
18. Andoh A. и др. Medium- and Long-Chain Fatty Acids Differentially Modulate Interleukin-8 Secretion in Human Fetal Intestinal Epithelial Cells // *The Journal of Nutrition*. 2000. Т. 130. № 11. С. 2636–2640.
19. Brown J. и др. Translating the human microbiome // *Nat Biotechnol*. 2013. Т. 31. № 4. С. 304–308.

20. Zhao J., Huang Y., Yu X. A Narrative Review of Gut-Muscle Axis and Sarcopenia: The Potential Role of Gut Microbiota // *IJGM*. 2021. T. Volume 14. C. 1263–1273.
21. Chen X. и др. Gut microbiota and microbiota-derived metabolites in cardiovascular diseases // *Chin Med J (Engl)*. 2023. T. 136. № 19. C. 2269–2284.
22. Kovarik J. J. и др. Adaptive physiological water conservation explains hypertension and muscle catabolism in experimental chronic renal failure // *Acta Physiol (Oxf)*. 2021. T. 232. № 1. C. e13629.
23. Lv W. и др. Human gut microbiome impacts skeletal muscle mass via gut microbial synthesis of the short-chain fatty acid butyrate among healthy menopausal women // *J cachexia sarcopenia muscle*. 2021. T. 12. № 6. C. 1860–1870.
24. Wild J. и др. Aestivation motifs explain hypertension and muscle mass loss in mice with psoriatic skin barrier defect // *Acta Physiologica*. 2021. T. 232. № 1. C. e13628.
25. Henique C. и др. Increasing mitochondrial muscle fatty acid oxidation induces skeletal muscle remodeling toward an oxidative phenotype // *FASEB j*. 2015. T. 29. № 6. C. 2473–2483.
26. Battson M. L. и др. Gut microbiota regulates cardiac ischemic tolerance and aortic stiffness in obesity // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2019. T. 317. № 6. C. H1210–H1220.
27. Ktsoyan Z. A. и др. Systemic Concentrations of Short Chain Fatty Acids Are Elevated in Salmonellosis and Exacerbation of Familial Mediterranean Fever // *Front. Microbiol*. 2016. T. 7.
28. Ishikawa S. и др. Loop diuretics are associated with greater risk of sarcopenia in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease // *PLoS ONE*. 2018. T. 13. № 2. C. e0192990.
29. Ticinesi A. и др. The Gut-Muscle Axis in Older Subjects with Low Muscle Mass and Performance: A Proof of Concept Study Exploring Fecal Microbiota Composition and Function with Shotgun Metagenomics Sequencing // *IJMS*. 2020. T. 21. № 23. C. 8946.
30. Sam Q. H. и др. The Divergent Immunomodulatory Effects of Short Chain Fatty Acids and Medium Chain Fatty Acids // *Int J Mol Sci*. 2021. T. 22. № 12. C. 6453.
31. Nardone O. M. и др. Inflammatory Bowel Diseases and Sarcopenia: The Role of Inflammation and Gut Microbiota in the Development of Muscle Failure // *Front. Immunol*. 2021. T. 12. C. 694217.
32. Wilkie M. P. и др. The African Lungfish (*Protopterus dolloi*): Ionoregulation and Osmoregulation in a Fish out of Water // *Physiological and Biochemical Zoology*. 2007. T. 80. № 1. C. 99–112.
33. Gumucio J. P. и др. Reduced mitochondrial lipid oxidation leads to fat accumulation in myosteatosis // *FASEB j*. 2019. T. 33. № 7. C. 7863–7881.
34. Von Haehling S. и др. Cachexia: a therapeutic approach beyond cytokine antagonism // *International Journal of Cardiology*. 2002. T. 85. № 1. C. 173–183.
35. Przewłocka K. и др. Gut-Muscle Axis Exists and May Affect Skeletal Muscle Adaptation to Training // *Nutrients*. 2020. T. 12. № 5. C. 1451.

36. Van Der Beek C. M. и др. Hepatic Uptake of Rectally Administered Butyrate Prevents an Increase in Systemic Butyrate Concentrations in Humans 1–3 // *The Journal of Nutrition*. 2015. Т. 145. № 9. С. 2019–2024.
37. Karakan T., Tuohy K. M., Janssen-van Solingen G. Low-Dose Lactulose as a Prebiotic for Improved Gut Health and Enhanced Mineral Absorption // *Front. Nutr.* 2021. Т. 8. С. 672925.
38. Shulman S. T., Friedmann H. C., Sims R. H. Theodor Escherich: The First Pediatric Infectious Diseases Physician? // *Clinical Infectious Diseases*. 2007. Т. 45. № 8. С. 1025–1029.
39. Arutyunov G. P. и др. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure // *International Journal of Cardiology*. 2008. Т. 125. № 2. С. 240–245.
40. Peters S. G., Pomare E. W., Fisher C. A. Portal and peripheral blood short chain fatty acid concentrations after caecal lactulose instillation at surgery. // *Gut*. 1992. Т. 33. № 9. С. 1249–1252.
41. Vogt S. L., Peña-Díaz J., Finlay B. B. Chemical communication in the gut: Effects of microbiota-generated metabolites on gastrointestinal bacterial pathogens // *Anaerobe*. 2015. Т. 34. С. 106–115.
42. Saint-Georges-Chaumet Y., Edeas M. Microbiota–mitochondria inter-talk: consequence for microbiota–host interaction // *Pathogens and Disease*. 2016. Т. 74. № 1. С. ftv096.
43. Shin H. J. и др. Novel liver-specific organic anion transporter OAT7 that operates the exchange of sulfate conjugates for short chain fatty acid butyrate // *Hepatology*. 2007. Т. 45. № 4. С. 1046–1055.
44. Verhaar B. J. H. и др. Associations between gut microbiota, faecal short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: the HELIUS study // *European Heart Journal*. 2020. Т. 41. № 44. С. 4259–4267.
45. Downes N. L. и др. Differential but Complementary HIF1 α and HIF2 α Transcriptional Regulation // *Molecular Therapy*. 2018. Т. 26. № 7. С. 1735–1745.
46. Kitada K. и др. High salt intake reprioritizes osmolyte and energy metabolism for body fluid conservation // *J Clin Invest*. Т. 127. № 5. С. 1944–1959.
47. Perucca J. и др. Sex difference in urine concentration across differing ages, sodium intake, and level of kidney disease // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007. Т. 292. № 2. С. R700–705.
48. Liu Y., Dai M. Trimethylamine N-Oxide Generated by the Gut Microbiota Is Associated with Vascular Inflammation: New Insights into Atherosclerosis // *Mediators of Inflammation*. 2020. Т. 2020. С. 1–15.
49. Sandek A. и др. Intestinal Blood Flow in Patients With Chronic Heart Failure // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Т. 64. № 11. С. 1092–1102.
50. Suzuki M. и др. Medium-chain Fatty Acid-sensing Receptor, GPR84, Is a Proinflammatory Receptor // *Journal of Biological Chemistry*. 2013. Т. 288. № 15. С. 10684–10691.
51. Ticinesi A. и др. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia // *Nutrients*. 2019. Т. 11. № 7. С. 1633.

52. Rajilić- Stojanović M. и др. Long- term monitoring of the human intestinal microbiota composition // *Environmental Microbiology*. 2013. Т. 15. № 4. С. 1146–1159.
53. McCarville J. L. и др. Microbiota Metabolites in Health and Disease // *Annu. Rev. Immunol.* 2020. Т. 38. № 1. С. 147–170.
54. Grosicki G. J., Fielding R. A., Lustgarten M. S. Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: Biological Basis for a Gut-Muscle Axis // *Calcif Tissue Int.* 2018. Т. 102. № 4. С. 433–442.
55. Ticinesi A. и др. Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut–Muscle Axis? // *Nutrients*. 2017. Т. 9. № 12. С. 1303.
56. Chung W. S. F. и др. Modulation of the human gut microbiota by dietary fibres occurs at the species level // *BMC Biol.* 2016. Т. 14. № 1. С. 3.
57. Cox M. A. и др. Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E2 and cytokines // *WJG*. 2009. Т. 15. № 44. С. 5549.
58. Roy C. C. и др. Short- Chain Fatty Acids: Ready for Prime Time? // *Nut in Clin Prac.* 2006. Т. 21. № 4. С. 351–366.
59. Van Der Hee B., Wells J. M. Microbial Regulation of Host Physiology by Short-chain Fatty Acids // *Trends in Microbiology*. 2021. Т. 29. № 8. С. 700–712.
60. Ohira H., Tsutsui W., Fujioka Y. Are Short Chain Fatty Acids in Gut Microbiota Defensive Players for Inflammation and Atherosclerosis? // *J Atheroscler Thromb.* 2017. Т. 24. № 7. С. 660–672.
61. Deehan E. C. и др. Precision Microbiome Modulation with Discrete Dietary Fiber Structures Directs Short-Chain Fatty Acid Production // *Cell Host & Microbe*. 2020. Т. 27. № 3. С. 389- 404.e6.
62. Bano G. и др. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis // *Maturitas*. 2017a. Т. 96. С. 10–15.
63. Wiedermann C. J. и др. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease // *Journal of the American College of Cardiology*. 1999. Т. 34. № 7. С. 1975–1981.
64. Rajilić- Stojanović M., Smidt H., De Vos W. M. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited // *Environmental Microbiology*. 2007. Т. 9. № 9. С. 2125–2136.
65. Sandek A. и др. Altered Intestinal Function in Patients With Chronic Heart Failure // *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. Т. 50. № 16. С. 1561–1569.
66. Sun M. и др. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases // *J Gastroenterol*. 2017. Т. 52. № 1. С. 1–8.
67. Thangaraju M. и др. GPR109A Is a G-protein–Coupled Receptor for the Bacterial Fermentation Product Butyrate and Functions as a Tumor Suppressor in Colon // *Cancer Research*. 2009. Т. 69. № 7. С. 2826–2832.
68. Tap J. и др. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core // *Environmental Microbiology*. 2009. Т. 11. № 10. С. 2574–2584.
69. Thevaranjan N. и др. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction // *Cell Host & Microbe*. 2017. Т. 21. № 4. С. 455- 466.e4.

70. Haghikia A. и др. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine // *Immunity*. 2015. Т. 43. № 4. С. 817–829.
71. O'Toole P. W., Jeffery I. B. Gut microbiota and aging // *Science*. 2015. Т. 350. № 6265. С. 1214–1215.
72. Rajilić-Stojanović M., De Vos W. M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota // *FEMS Microbiol Rev*. 2014. Т. 38. № 5. С. 996–1047.
73. Zoetendal E. G., Akkermans A. D. L., De Vos W. M. Temperature Gradient Gel Electrophoresis Analysis of 16S rRNA from Human Fecal Samples Reveals Stable and Host-Specific Communities of Active Bacteria // *Appl Environ Microbiol*. 1998. Т. 64. № 10. С. 3854–3859.
74. Canani R. B. и др. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases // *World J Gastroenterol*. 2011. Т. 17. № 12. С. 1519–1528.
75. Vinolo M. A. R. и др. Regulation of Inflammation by Short Chain Fatty Acids // *Nutrients*. 2011. Т. 3. № 10. С. 858–876.
76. Segain J.-P. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappa B inhibition: implications for Crohn's disease // *Gut*. 2000. Т. 47. № 3. С. 397–403.
77. Bischoff S. C. и др. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy // *BMC Gastroenterol*. 2014. Т. 14. № 1. С. 189.
78. Lavelle A., Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020. Т. 17. № 4. С. 223–237.
79. Derrien M. и др. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2004. Т. 54. № 5. С. 1469–1476.
80. Louis P., Flint H. J. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine // *FEMS Microbiology Letters*. 2009. Т. 294. № 1. С. 1–8.
81. Louis P., Flint H. J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota // *Environmental Microbiology*. 2017. Т. 19. № 1. С. 29–41.
82. Parada Venegas D. и др. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases // *Front. Immunol*. 2019. Т. 10. С. 277.
83. Makki K. и др. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease // *Cell Host & Microbe*. 2018. Т. 23. № 6. С. 705–715.
84. Schwartz A. и др. Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects // *Obesity*. 2010. Т. 18. № 1. С. 190–195.
85. Cummings J. H. и др. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. // *Gut*. 1987. Т. 28. № 10. С. 1221–1227.
86. Cryan J. F., Dinan T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour // *Nat Rev Neurosci*. 2012. Т. 13. № 10. С. 701–712.
87. Koh A. и др. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites // *Cell*. 2016. Т. 165. № 6. С. 1332–1345.
88. Le Chatelier E. и др. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers // *Nature*. 2013. Т. 500. № 7464. С. 541–546.

89. Guralnik J. M. и др. A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association With Self-Reported Disability and Prediction of Mortality and Nursing Home Admission // *Journal of Gerontology*. 1994. Т. 49. № 2. С. M85–M94.

90. АРУТЮНОВ Г. П., БЫЛОВА Н. А., Румянцев С. А. Внекардиальные проявления при хронической сердечной недостаточности. Москва: ООО «Форте принт», 2013. 172 с.

91. Зарудский Александр Александрович. САРКОПЕНИЯ И ЕЕ КОМПОНЕНТЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ // 2020.

92. Соколова А. В. и др. Диагностическая роль уровня короткоцепочечных жирных кислот в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложненной саркопенией // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2025. Т. 35. № 1. С. 42–52.

93. ALHosni F. и др. Symptom prevalence, severity, distress and management among patients with chronic diseases // *BMC Nurs*. 2023. Т. 22. № 1. С. 155.

94. Aluganti Narasimhulu C., Singla D. K. Amelioration of diabetes- induced inflammation mediated pyroptosis, sarcopenia, and adverse muscle remodelling by bone morphogenetic protein- 7 // *J cachexia sarcopenia muscle*. 2021. Т. 12. № 2. С. 403–420.

95. Aoyagi Y. и др. Independent and Interactive Effects of Habitually Ingesting Fermented Milk Products Containing *Lactobacillus casei* Strain Shirota and of Engaging in Moderate Habitual Daily Physical Activity on the Intestinal Health of Older People // *Front. Microbiol*. 2019. Т. 10. С. 1477.

96. Bano G. и др. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis // *Maturitas*. 2017b. Т. 96. С. 10–15.

97. Bloemen J. G. и др. Short chain fatty acids exchange across the gut and liver in humans measured at surgery // *Clinical Nutrition*. 2009. Т. 28. № 6. С. 657–661.

98. Brown A. J. и др. The Orphan G Protein-coupled Receptors GPR41 and GPR43 Are Activated by Propionate and Other Short Chain Carboxylic Acids // *Journal of Biological Chemistry*. 2003. Т. 278. № 13. С. 11312–11319.

99. Buigues C. и др. Effect of a Prebiotic Formulation on Frailty Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial // *IJMS*. 2016. Т. 17. № 6. С. 932.

100. Canfora E. E., Jocken J. W., Blaak E. E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity // *Nat Rev Endocrinol*. 2015. Т. 11. № 10. С. 577–591.

101. Chang K.-V. и др. Enhanced serum levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and -6 in sarcopenia: alleviation through exercise and nutrition intervention // *Aging*. 2023. Т. 15. № 22. С. 13471–13485.

102. Chen Y. и др. RRx-001 ameliorates inflammatory diseases by acting as a potent covalent NLRP3 inhibitor // *Cell Mol Immunol*. 2021. Т. 18. № 6. С. 1425–1436.

103. Chew W. и др. Gut-muscle crosstalk. A perspective on influence of microbes on muscle function // *Front. Med*. 2023. Т. 9. С. 1065365.

104. Chung H. Y. и др. Molecular inflammation: Underpinnings of aging and age-related diseases // *Ageing Research Reviews*. 2009. Т. 8. № 1. С. 18–30.

105. Clarke S. F. и др. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity // *Gut*. 2014. Т. 63. № 12. С. 1913–1920.
106. Dupont J. и др. Are inflammatory markers associated with sarcopenia-related traits in older adults with sarcopenia? – A cross-sectional analysis of the HANsee study // *Experimental Gerontology*. 2023. Т. 178. С. 112196.
107. El Oufir L. и др. Relationships between transit time in man and in vitro fermentation of dietary fiber by fecal bacteria // *Eur J Clin Nutr*. 2000. Т. 54. № 8. С. 603–609.
108. Fennema D., Phillips I. R., Shephard E. A. Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease // *Drug Metabolism and Disposition*. 2016. Т. 44. № 11. С. 1839–1850.
109. Fernandes J. и др. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans // *Nutr & Diabetes*. 2014. Т. 4. № 6. С. e121–e121.
110. Ferraro E. и др. Improvement of skeletal muscle performance in ageing by the metabolic modulator Trimetazidine // *J cachexia sarcopenia muscle*. 2016. Т. 7. № 4. С. 449–457.
111. Ferwerda B. и др. TLR4 polymorphisms, infectious diseases, and evolutionary pressure during migration of modern humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007. Т. 104. № 42. С. 16645–16650.
112. Finegold S. M. Intestinal bacteria. The role they play in normal physiology, pathologic physiology, and infection // *Calif Med*. 1969. Т. 110. № 6. С. 455–459.
113. Franceschi C. и др. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases // *Nat Rev Endocrinol*. 2018. Т. 14. № 10. С. 576–590.
114. Ganapathy A., Nieves J. W. Nutrition and Sarcopenia—What Do We Know? // *Nutrients*. 2020. Т. 12. № 6. С. 1755.
115. Gao J. и др. Triptolide: pharmacological spectrum, biosynthesis, chemical synthesis and derivatives // *Theranostics*. 2021. Т. 11. № 15. С. 7199–7221.
116. Gophna U., Konikoff T., Nielsen H. B. Oscillospira and related bacteria – From metagenomic species to metabolic features // *Environmental Microbiology*. 2017. Т. 19. № 3. С. 835–841.
117. Granic A., Sayer A. A., Robinson S. M. Dietary Patterns, Skeletal Muscle Health, and Sarcopenia in Older Adults // *Nutrients*. 2019. Т. 11. № 4. С. 745.
118. Graziani C. и др. Intestinal permeability in physiological and pathological conditions: major determinants and assessment modalities // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019. Т. 23. № 2. С. 795–810.
119. Haenen D. и др. A Diet High in Resistant Starch Modulates Microbiota Composition, SCFA Concentrations, and Gene Expression in Pig Intestine // *The Journal of Nutrition*. 2013. Т. 143. № 3. С. 274–283.
120. Haran J. P. и др. The nursing home elder microbiome stability and associations with age, frailty, nutrition and physical location // *Journal of Medical Microbiology*. 2018. Т. 67. № 1. С. 40–51.
121. He M., Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics // *Cell Biosci*. 2017. Т. 7. № 1. С. 54.

122. He W. и др. Trimethylamine N-Oxide, a Gut Microbiota-Dependent Metabolite, is Associated with Frailty in Older Adults with Cardiovascular Disease // *CIA*. 2020. T. Volume 15. С. 1809–1820.
123. Hong J. и др. Exercise training mitigates ER stress and UCP2 deficiency-associated coronary vascular dysfunction in atherosclerosis // *Sci Rep*. 2021. T. 11. № 1. С. 15449.
124. Jakus P. B. и др. TRAF6 is functional in inhibition of TLR4-mediated NF- κ B activation by resveratrol // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2013. T. 24. № 5. С. 819–823.
125. Karanth S. D. и др. Inflammation in Relation to Sarcopenia and Sarcopenic Obesity among Older Adults Living with Chronic Comorbidities: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2006 // *Nutrients*. 2021. T. 13. № 11. С. 3957.
126. Karim B. и др. Role of colchicine to reduce NLRP3 marker in STEMI patients undergo primary PCI: A randomised controlled clinical trial // *Med J Malaysia*. 2024. T. 79. № 2. С. 146–150.
127. Kettle H. и др. Modelling the emergent dynamics and major metabolites of the human colonic microbiota // *Environmental Microbiology*. 2015. T. 17. № 5. С. 1615–1630.
128. Kim J. W. и др. Understanding of sarcopenia: from definition to therapeutic strategies // *Arch. Pharm. Res*. 2021. T. 44. № 9–10. С. 876–889.
129. Lewis S. J., Heaton K. W. Increasing butyrate concentration in the distal colon by accelerating intestinal transit // *Gut*. 1997. T. 41. № 2. С. 245–251.
130. Li J., Lee D. S. W., Madrenas J. Evolving Bacterial Envelopes and Plasticity of TLR2-Dependent Responses: Basic Research and Translational Opportunities // *Front. Immunol*. 2013. T. 4.
131. Liu C.-F., Tang W. H. W. Gut microbiota in sarcopenia and heart failure // *J Cardiovasc Aging*. 2022. T. 2. № 3. С. 35.
132. Matzinger P. The Danger Model: A Renewed Sense of Self // *Science*. 2002. T. 296. № 5566. С. 301–305.
133. McBride M. J. и др. The NLRP3 inflammasome contributes to sarcopenia and lower muscle glycolytic potential in old mice // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2017. T. 313. № 2. С. E222–E232.
134. McNeil N. I., Cummings J. H., James W. P. Short chain fatty acid absorption by the human large intestine. // *Gut*. 1978. T. 19. № 9. С. 819–822.
135. Moore K. L. и др. Age and Sex Variation in Prevalence of Chronic Medical Conditions in Older Residents of U.S . Nursing Homes // *J American Geriatrics Society*. 2012. T. 60. № 4. С. 756–764.
136. Morrison D. J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism // *Gut Microbes*. 2016. T. 7. № 3. С. 189–200.
137. Munukka E. и др. Faecalibacterium prausnitzii treatment improves hepatic health and reduces adipose tissue inflammation in high-fat fed mice // *The ISME Journal*. 2017. T. 11. № 7. С. 1667–1679.

138. Muzio M. и др. Toll like receptor family (TLT) and signalling pathway // *Eur Cytokine Netw.* 2000. Т. 11. № 3. С. 489–490.
139. Nose Y. и др. Perioperative Ghrelin Administration Attenuates Postoperative Skeletal Muscle Loss in Patients Undergoing Esophagectomy for Esophageal Cancer: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial // *Ann Surg Oncol.* 2022. Т. 29. № 6. С. 3604–3612.
140. Park H. и др. Status of Constipation and Its Association with Sarcopenia in Older Adults: A Population-Based Cohort Study // *IJERPH.* 2021. Т. 18. № 21. С. 11083.
141. Parker E. и др. Hindlimb Immobilization Increases IL-1 β and Cdkn2a Expression in Skeletal Muscle Fibro-Adipogenic Progenitor Cells: A Link Between Senescence and Muscle Disuse Atrophy // *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. Т. 9. С. 790437.
142. Phillips T., Leeuwenburgh C. Muscle fiber- specific apoptosis and TNF- α signaling in sarcopenia are attenuated by life- long calorie restriction // *FASEB j.* 2005. Т. 19. № 6. С. 1–33.
143. Picca A. и др. Gut Microbial, Inflammatory and Metabolic Signatures in Older People with Physical Frailty and Sarcopenia: Results from the BIOSPHERE Study // *Nutrients.* 2019. Т. 12. № 1. С. 65.
144. Picca A. и др. Biomarkers shared by frailty and sarcopenia in older adults: A systematic review and meta-analysis // *Ageing Research Reviews.* 2022. Т. 73. С. 101530.
145. Rankin E. B. и др. Hypoxia-Inducible Factor 2 Regulates Hepatic Lipid Metabolism // *Molecular and Cellular Biology.* 2009. Т. 29. № 16. С. 4527–4538.
146. Rodrigues G. G. C. и др. Indoxyl Sulfate Contributes to Uremic Sarcopenia by Inducing Apoptosis in Myoblasts // *Archives of Medical Research.* 2020. Т. 51. № 1. С. 21–29.
147. Roncal C. и др. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) Predicts Cardiovascular Mortality in Peripheral Artery Disease // *Sci Rep.* 2019. Т. 9. № 1. С. 15580.
148. Rong Y.-D. и др. Study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory cytokine IL-6, anti-inflammatory cytokine IL-10 // *BMC Geriatr.* 2018. Т. 18. № 1. С. 308.
149. Salucci S. и др. Melatonin role in skeletal muscle disorders // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2021. Т. 25. № 2. С. 1024–1033.
150. Schaap L. A. и др. Inflammatory Markers and Loss of Muscle Mass (Sarcopenia) and Strength // *The American Journal of Medicine.* 2006. Т. 119. № 6. С. 526.e9-526.e17.
151. Schaap L. A. и др. Higher Inflammatory Marker Levels in Older Persons: Associations With 5-Year Change in Muscle Mass and Muscle Strength // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2009. Т. 64A. № 11. С. 1183–1189.
152. Schrager M. A. и др. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study // *Journal of Applied Physiology.* 2007. Т. 102. № 3. С. 919–925.
153. Senthong V. и др. Intestinal Microbiota-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide and 5-Year Mortality Risk in Stable Coronary Artery Disease: The Contributory Role of Intestinal Microbiota in a COURAGE-Like Patient Cohort // *J Am Heart Assoc.* 2016. Т. 5. № 6. С. e002816.

154. Seong S.-Y., Matzinger P. Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses // *Nat Rev Immunol.* 2004. Т. 4. № 6. С. 469–478.
155. Sepponen K. и др. Expression of CD147 and monocarboxylate transporters MCT1, MCT2 and MCT4 in porcine small intestine and colon // *The Veterinary Journal.* 2007. Т. 174. № 1. С. 122–128.
156. Shenoy A. R. и др. GBP5 Promotes NLRP3 Inflammasome Assembly and Immunity in Mammals // *Science.* 2012. Т. 336. № 6080. С. 481–485.
157. Siddharth J. и др. Aging and sarcopenia associate with specific interactions between gut microbes, serum biomarkers and host physiology in rats // *Aging.* 2017. Т. 9. № 7. С. 1698–1720.
158. Silvis M. J. M. и др. Colchicine reduces extracellular vesicle NLRP3 inflammasome protein levels in chronic coronary disease: A LoDoCo2 biomarker sub-study // *Atherosclerosis.* 2021. Т. 334. С. 93–100.
159. Sokolova A. V. и др. Prognostic Significance of Plasma Short-Chain Fatty Acid Levels in Assessing Mortality Risk in Patients with Chronic Heart Failure and Sarcopenia // 2025.
160. Takeuchi H. и др. The application of medium-chain fatty acids: edible oil with a suppressing effect on body fat accumulation // *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008. Т. 17 Suppl 1. С. 320–323.
161. Tan J. и др. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease // *Advances in Immunology.* : Elsevier, 2014. С. 91–119.
162. Tang W. H. W. и др. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk // *N Engl J Med.* 2013. Т. 368. № 17. С. 1575–1584.
163. Topping D. L., Clifton P. M. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides // *Physiological Reviews.* 2001. Т. 81. № 3. С. 1031–1064.
164. Tuttle C. S. L., Thang L. A. N., Maier A. B. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis // *Ageing Research Reviews.* 2020. Т. 64. С. 101185.
165. Visser M. и др. Relationship of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α With Muscle Mass and Muscle Strength in Elderly Men and Women: The Health ABC Study // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2002. Т. 57. № 5. С. M326–M332.
166. W. E. C. MOORE W. E. C. M. Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians // *American Society for Microbiology.* 1974. Т. 27. С. 961–979.
167. Walsh M. E. и др. The histone deacetylase inhibitor butyrate improves metabolism and reduces muscle atrophy during aging // *Aging Cell.* 2015. Т. 14. № 6. С. 957–970.
168. Wu J. и др. TNF- α contributes to sarcopenia through caspase-8/caspase-3/GSDME-mediated pyroptosis // *Cell Death Discov.* 2023. Т. 9. № 1. С. 76.
169. Xian H. и др. Oxidized DNA fragments exit mitochondria via mPTP- and VDAC-dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling // *Immunity.* 2022. Т. 55. № 8. С. 1370- 1385.e8.

170. Xu H. и др. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome // *Nature*. 2014. Т. 513. № 7517. С. 237–241.
171. Yamamoto K. и др. Patients with low muscle mass have characteristic microbiome with low potential for amino acid synthesis in chronic liver disease // *Sci Rep*. 2022. Т. 12. № 1. С. 3674.
172. Yamamoto M. и др. Role of Adaptor TRIF in the MyD88-Independent Toll-Like Receptor Signaling Pathway // *Science*. 2003. Т. 301. № 5633. С. 640–643.
173. Yang C.-W. и др. Association of Sarcopenic Obesity with Higher Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Chinese Older Males - A Community-Based Study (Taichung Community Health Study-Elderly, TCHS-E) // *PLoS ONE*. 2015. Т. 10. № 7. С. e0132908.
174. Yang Y. и др. Systemic immune- inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease // *Eur J Clin Investigation*. 2020. Т. 50. № 5. С. e13230.
175. Zhang T., Cheng J., Hu Y. Gut microbiota as a promising therapeutic target for age-related sarcopenia // *Ageing Research Reviews*. 2022. Т. 81. С. 101739.
176. Zhao W. и др. The association between systemic inflammatory markers and sarcopenia: Results from the West China Health and Aging Trend Study (WCHAT) // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2021. Т. 92. С. 104262.
177. Zou Y. и др. New insights into the function of the NLRP3 inflammasome in sarcopenia: mechanism and therapeutic strategies // *Metabolism*. 2024. Т. 158. С. 155972.

Глава 4

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ САРКОПЕНИИ

ИСТОРИЯ И ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ СОСТАВА ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА

В период после Первой мировой войны Jindřich Matiegka (Рисунок. Jindřich Matiegka), работавший в Пражском университете, изложил своё видение состава тела в письме от 7 мая 1920 года [Brozek, Prokopes, 2001] к известному американскому физическому антропологу Aleš Hrdlička:

«Я направляю своё предложение о создании комиссии, которая разработает метод оценки эффективности работы человеческого тела. Я обосновываю своё предложение, указывая на то, что обязанностью антропологии является разработка метода тестирования физических возможностей человека, аналогичного методам, разработанным психологами для тестирования умственных возможностей. Умственные и физические возможности вместе составляют работоспособность и определяют работоспособность человека».

В 1921г. Matiegka [Matiegka, 1921] опубликовал, вероятно, основополагающую статью, описывающую антропометрические измерения массы скелетных мышц и трёх других функциональных компонентов тела. Его система рассматривала массу тела (W) как сумму четырёх составляющих:

$$W = O + D + M + R,$$

где O – масса скелета, D – масса кожи и подкожной жировой клетчатки, M – масса скелетной мускулатуры, R – остаточная масса.

Используя измерительные приборы, которые по современным стандартам считались бы примитивными, Matiegka разработал свою модель, основанную на росте, ширине костей и конечностей, толщине кожных складок и вычисленной площади поверхности тела.

Военный и послевоенный периоды стали важной вехой в становлении фундаментальных представлений о трофологических нарушениях, составивших клинко-патофизиологическую основу таких состояний, как алиментарная дистрофия, травматическая кахексия и позднее описанная саркопения. В условиях масштабных вооружённых конфликтов, массового голода, инфекционной нагрузки и ограниченных ресурсов резко возрос интерес к объективной оценке нутритивного статуса и динамики изменений в составе тела. Особое значение имели наблюдения за военнослужащими, ранеными, узниками концлагерей и пациентами с тяжёлыми хроническими заболеваниями. В рамках систематизированного труда «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» (1950–1955) были впервые докумен-

тированы клинические и морфологические проявления тяжёлых нарушений трофики, включая тяжёлые формы истощения, атрофии поперечно-полосатой мускулатуры, снижение кожно-жировой складки, гипоальбуминемию и гипопроотеинемию.

В целях углублённого понимания механизмов и последствий трофических нарушений, наблюдавшихся в военное время, было инициировано целенаправленное экспериментальное исследование, получившее название Миннесотского голодания (Minnesota Starvation Experiment), проведённое под руководством Ancel Keys в 1944–1945 гг. в городе Миннеаполис (штат Миннесота). Эксперимент включал 36 добровольцев, подвергнутых контролируемому голоданию (ограничение калорийности до 50% от нормы) в течение 6 месяцев с последующей фазой реабилитации. Он дал детальное представление о снижении массы тела, потере скелетной мускулатуры, уменьшении базального метаболизма и когнитивных нарушениях, ассоциированных с дефицитом нутриентов [Keys, A. and Brožek, J. and Henschel, A. and Mickelsen, O. and Taylor, H. L., 1950]. Дополнительно в исследованиях британского и американского военного медицинского корпуса использовались методы подводного взвешивания, азотистого баланса и клинической антропометрии для оценки потерь жировой и мышечной массы в госпиталях и лагерях для военнопленных.

Данные, полученные в ходе клинических наблюдений в 1940–1950-х годах, заложили основы для последующего формирования понятий тяжёлой трофологической недостаточности и истощения скелетной мускулатуры как самостоятельных патологических процессов. Эти наблюдения предвосхищали современное понимание саркопении как состояния, включающего не только количественную, но и функциональную деградацию мышечной ткани, обусловленную не только возрастом, но и рядом экзогенных и эндогенных факторов – в том числе воспалением, гипомобильностью и дефицитом белка.

К середине 1970-х годов структура ведущих причин смерти в индустриально развитых странах претерпела существенные изменения: на первый план вышли хронические неинфекционные заболевания, в том числе ожирение и сердечно-сосудистая патология, вытеснившие ранее доминировавшие инфекционные болезни. На этом фоне интерес к исследованию состава тела усилился, однако методы фенотипирования жировой ткани находились ещё на ранней стадии развития. Поворотным моментом стало исследование A. Keys 1972 года [Keys и др., 1972], посвящённое поиску оптимального индекса, отражающего степень ожирения, – в результате которого широкое распространение получил индекс массы тела (ИМТ). Это исследование опиралось на анализ суммы двух кожных складок у 7043 мужчин различного происхождения; у 429 из них процент жировой ткани дополнительно оценивался с помощью гидроденситометрии.

В это же время активно систематизировались данные по составу тела человека, полученные ранее с использованием антропометрии и вскрытий. Так, фундаментальный труд «Эталонный человек» [Report of the task group on reference man, 1979] объединил и стандартизировал эти разрозненные сведения, став ориентиром для дальнейших исследований в области физиологии, медицины и гигиены.

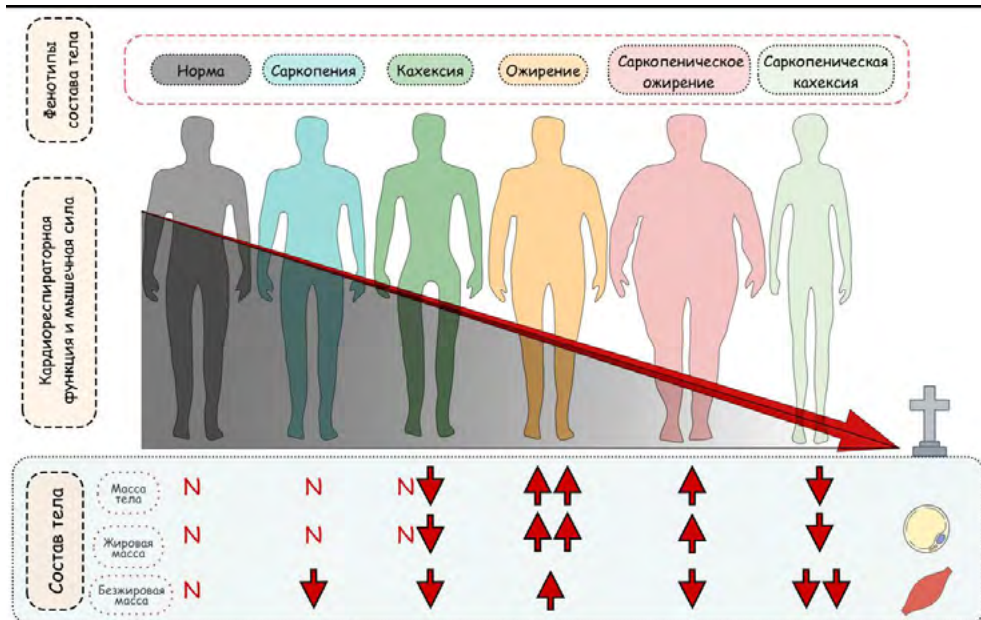


Рис. 14. Фенотипы состава тела

Появление ожирения как эпидемиологически значимого явления стимулировало новую волну интереса к методам фенотипирования жировой ткани и изучению рисков, ассоциированных с её избытком (Рисунок. Фенотипы состава тела.jpeg). Широкий научный и клинический интерес к составу тела человека сопровождался стремительным развитием разнообразных методов его измерения, многие из которых были внедрены в практику в течение последнего столетия. Несмотря на количественное изобилие публикаций, описывающих данные технологии, подавляющее большинство этих методов имеют общее происхождение – они опираются на ключевые открытия, сделанные в XIX–XX веках.

Именно эти фундаментальные открытия положили начало формированию четырёх основных групп методик, применяемых в оценке состава тела:

- открытие рентгеновских лучей Вильгельмом Рентгеном в 1895 году,
- явление радиоактивности, описанное Анри Беккерелем в 1896 году,
- выделение стабильного изотопа дейтерия Гарольдом Юри в 1931 году,
- открытие ядерного магнитного резонанса Исидором Раби в 1938 году.

Эти открытия легли в основу целого спектра инструментальных методик – от денситометрии и изотопного разведения до магнитно-резонансной томографии (МРТ), рентгеновской абсорбциометрии и радиоизотопных методов, позволивших с высокой точностью исследовать распределение и объём жировой и безжировой массы. Их развитие обеспечило формирование нового этапа в науке о составе тела – этапа, характеризующегося переходом от описательной антропометрии к высокотехнологичным количественным методам анализа.

Основные направления эволюции этих методов, а также их научные и исторические корни, представлены в виде временной шкалы (Рисунок. Научные от-

крытия как основа методик оценки состава тела.png) и обобщены в табл. 8, где наглядно прослеживается связь между базовыми физико-химическими открытиями и современными технологиями анализа состава тела.

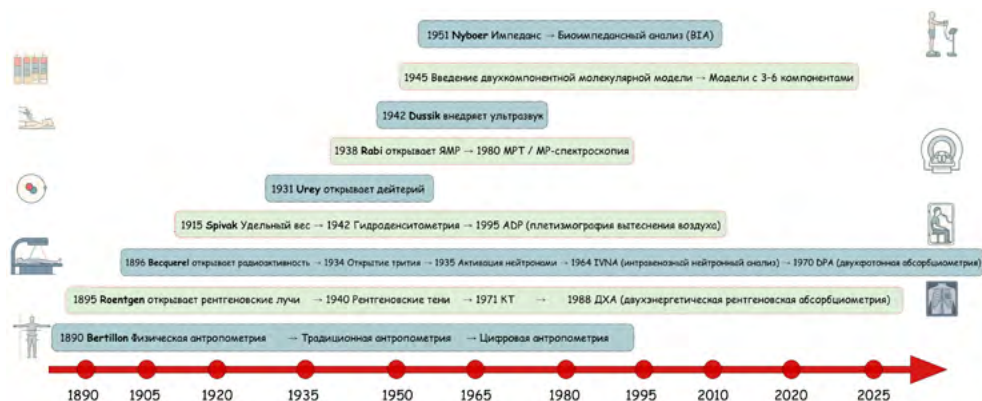


Рис. 15. Научные открытия как основа методик оценки состава тела

Табл. 8. Исторические этапы развития методов оценки состава тела человека [Brozek, Prokopec, 2001]

Год	Инновации	Влияние	Измеряемые компоненты
1890	Bertillon представляет физическую антропометрию	Изначально использовался как инструмент судебной экспертизы; в 1921 году Matejka измерил 4 компонента тела; в 1989 году сканер Loughborough положил начало цифровой антропометрии.	Размер, форма и состав всего тела и его частей.
1895	Röntgen открывает рентгеновские лучи	В 1940 году Stewart и др. использовали рентгеновские тени для оценки мышц и костей; в 1970-х Hounsfield и Cormack разработали компьютерную томографию (КТ); в 1988 году DXA был одобрен для клинического использования.	КТ: объёмы тканей и органов всего тела и его частей; DXA: жировая, мышечная и костная масса тела.
1896	Becquerel открывает радиоактивность	В 1934 году Rutherford и др. открыли тритий; в 1935 году Hevesy и Levi ввели нейтронную активацию; в 1964 году Anderson и др. применили нейтронный активационный анализ in vivo (IVNA); в 1970 году Mazess и др. показали, что γ -излучение с двумя энергиями может различать жировую, безжировую и костную массу, что привело к созданию DPA и впоследствии DXA.	$^3\text{H}_2\text{O}$: общее содержание воды по изотопному разбавлению; IVNA: основные элементы организма для молекулярного моделирования; DPA: жировая, мышечная и костная масса.

Год	Инновации	Влияние	Измеряемые компоненты
1915	Spivak измеряет удельный вес у людей	В 1942 году Behnke и др. связали удельный вес с ожирением; в 1995 году McCrogy и др. ввели плетизмографию с вытеснением воздуха.	Общая масса жира и безжировая масса тела.
1931	Urey открывает дейтерий	В 1934 году Hevesy и Hofer использовали дейтерий (D_2O) для измерения общего содержания воды; был введён метод изотопного разбавления.	D_2O : общая вода организма; изотопное разбавление для оценки нескольких компартментов.
1938	Rabi открывает ядерный магнитный резонанс (ЯМР)	В 1946 году Bloch и Purcell расширили методы ЯМР; в 1970-х Lauterbur и Mansfield стали пионерами МРТ; в 1980 году Damadian представил первый коммерческий МРТ-сканер.	МРТ и спектроскопия: объёмы тканей и органов, состав и метаболиты.
1942	Dussik представляет диагностический ультразвук	Медицинские приложения развились из более ранних исследований в различных областях.	Размеры органов и тканей; состав тканей.
1945	Представлены модели молекулярного состава тела	В 1945 году Pace и Rathbun установили химическую стабильность тела без жира; в последующие десятилетия комбинация данных по воде, плотности тела и минеральному составу костей позволила создать модели состава тела от двух до шести компонентов.	Двухкомпонентная модель (жир и обезжиренная масса); более сложные модели (3–6 компонентов) как эталонные.
1951	Nyboer и др. вводят клинические измерения импеданса	В 1962 году Thomasset и в 1969 году Hoffer и др. связали биоимпеданс с общим содержанием воды в организме. Биоэлектрические анализаторы произошли от этих работ.	В зависимости от устройства – оценка состава тела и отдельных регионов.

Саркопения, саркопеническое ожирение и кахексия объединены рядом негативных последствий, которые отражают видение Matiegka о взаимосвязи между массой и функцией опорно-двигательной системы и её влиянием на «эффективность работы» человека. Потребовались десятилетия, прежде чем антропометрические методы и модели Matiegka стали напрямую ассоциироваться с измерениями массы скелетной мускулатуры всего тела, выполненными как методом вскрытия, так и с использованием технологий компьютерной томографии (КТ) и МРТ in vivo.

Антропометрический подход Matiegka открывает возможность уточнить, что именно подразумевается под массой скелетной мускулатуры. Структурированное объяснение этого понятия предложено в модели из пяти уровней, разработанной Wang и его коллегами из Колумбийского университета в 1992 году [Wang, Pierson, Heymsfield, 1992]. В рамках этой модели человеческое тело рассматривается на пяти взаимосвязанных уровнях: элементном, молекулярном, клеточном, тканевом и уровне целого организма. Антропометрические методы, основанные на измерениях поверхности тела, позволяют оценить массу скелетной мускулатуры на тканевом уровне, включая мышечные волокна, нервные окончания, сосуды, клетки-прогениторы, соединительную ткань, сухожилия, межмышечные жировые отложения, а иногда даже костную ткань.

В то же время, метод определения креатина и креатинина главным образом оценивает пул креатина, сосредоточенный в клетках скелетной мускулатуры. Модель Wang является ключом к пониманию механистической основы различных методов и их связи с конкретными структурами скелетной мускулатуры. Каждая методика измерения массы мышц может быть отнесена к одному из пяти уровней, описанных в модели Wang. Более того, эта модель создаёт основу для изучения нового аспекта – «качества» мышц, которое можно рассматривать на уровне целых мышц, клеточных структур, внутриклеточных компонентов и молекулярных элементов.

Начало ядерной эры после Второй мировой войны ознаменовалось внедрением новых методов анализа состава тела, таких как измерение всего калия в организме с помощью метода ^{40}K и активационный нейтронный анализ с быстрым γ -излучением для оценки общего содержания азота в организме (TBN). Между 1978 и 1980 годами Burkinshaw и его коллеги из Университета Лидса [Burkinshaw, Hill, Morgan, 2024], а также Cohn и соавторы из Национальной лаборатории Брукхейвена [Cohn и др., 1980] предложили исторически значимый элементный метод ТВК-TBN для оценки массы скелетной мускулатуры. Модель Burkinshaw-Cohn основывалась на предположении, что соотношения калия и азота в скелетной и нескелетной мышечной массе являются постоянными и составляют 3,03 и 1,33 ммоль/г соответственно. Масса скелетной мускулатуры (в килограммах) рассчитывалась по формуле:

$$[\text{ТВК (в миллимолях)} - 1,33 \times \text{TBN (в граммах)}] / 51,0$$

Эта инновационная методика была применена Cohn и Burkinshaw в ранних исследованиях кахексии при раке. Отсутствие других подходящих методов оценки массы скелетной мускулатуры на тот момент побудило Lukaski и его коллег [Lukaski и др., 1981] isonitrogenous diets in the sequence of a 4-day meat diet (MD из Министерства сельского хозяйства США в Гранд-Форксе провести в 1981 году первую валидацию метода оценки массы скелетной мускулатуры на основе 3-метилгистидина в моче, сравнив его результаты с данными, полученными методом Burkinshaw-Cohn. Однако метод измерения 3-метилгистидина в настоящее время не используется, уступив место более современным и практичным технологиям, таким как КТ и МРТ.

С клинической точки зрения кахексия определяется как сложный метаболический синдром, основным патогенетическим механизмом которого является усиленный катаболизм, приводящий к непроизвольной потере массы тела (возможна одновременная утрата скелетной мускулатуры) более чем на 5 % от привычной массы в течение предыдущего года. Для постановки диагноза дополнительно требуется наличие как минимум трёх из следующих признаков: анорексия, утомляемость, снижение мышечной силы, потеря безжировой массы тела, а также биохимические изменения воспалительных маркеров (IL-6, CRP), уровня гемоглобина или сывороточного альбумина. Синдром ассоциирован с показателями смертности, в 2–3 раза превышающими таковые у больных сердечной недостаточностью без кахексии. Сочетание низкой мышечной массы и высокого содержания жировой ткани формирует феномен саркопенического ожирения (SO) (**рис. Фенотипы состава тела.jpeg**).

Несмотря на частичное совпадение определений, саркопения и кахексия являются самостоятельными клиническими синдромами. В отличие от кахексии, снижение массы тела не является обязательным критерием для диагностики саркопении, что подчёркивает важность точного клинического разграничения этих состояний.

Ещё одним уровнем сложности выступает нутритивная недостаточность, существенно влияющая на оценку мышечной системы у пациентов с сердечной недостаточностью (CH). Недостаточность питания может развиваться как вследствие недостаточного поступления питательных веществ или их недостаточной абсорбции, так и на фоне различных связанных с заболеванием механизмов, включая воспаление, что ещё более усложняет ситуацию. Нутритивная недостаточность ассоциируется с неблагоприятными функциональными и клиническими исходами, особенно при сочетании с другими заболеваниями или травмами. В таких случаях она характеризуется сочетанием снижения поступления/усвоения пищи с различной степенью воспалительного ответа – острого либо хронического. Этот сложный патофизиологический каскад приводит к изменению состава тела и снижению биологических функций, что проявляется уменьшением показателей мышечной массы, таких как безжировая масса тела (FFM), индекс мышечной массы (MMI) или клеточная масса тела (BCM) [De Jorge-Huerta и др., 2024]mass and function.

СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ И АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ САРКОПЕНИИ

На протяжении последних двух десятилетий разработка диагностических критериев саркопении проходила через несколько ключевых этапов. Публикации консенсусов EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People), AWGS (Asian Working Group for Sarcopenia), SDOC (the American Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium) и SCWD (Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders) сыграли важнейшую роль в формировании современных клинических подходов. Несмотря на общий вектор – систематизировать диагностический процесс и интегрировать его в практическое здравоохранение – каждый из документов имеет свои особенности, сильные стороны и ограничения.

EWGSOP (2010 г. и пересмотр 2019 г.): европейский консенсус

Первый европейский консенсус по определению и диагностике саркопении, опубликованный в 2010 году рабочей группой EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People), стал отправной точкой в стандартизации клинических подходов к этому синдрому. В документе саркопения определялась как состояние, характеризующееся прогрессирующим и обобщённым снижением как мышечной массы, так и функции – включая силу и физическую работоспособность. Диагностика основывалась на трёх ключевых компонентах: низкой мышечной массе, сниженной мышечной силе и ухудшенной физической активности. Диагноз считался подтверждённым при сочетании хотя бы двух из этих трёх признаков.

Важно отметить, что в консенсусе 2010 года уже были предложены конкретные пороговые значения, особенно для силы хвата, скорости ходьбы и массы мышц (на основе DXA (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) или BIA (биоимпедансный анализ)). Тем не менее, практическая реализация этих критериев вызывала затруднения. Наиболее серьёзной проблемой стала сложность использования предложенного алгоритма в клинической практике, особенно в условиях ограниченного доступа к точным методам оценки мышечной массы. Кроме того, накопленные к тому времени данные показали, что именно снижение мышечной силы является лучшим предиктором неблагоприятных клинических исходов, чем собственно мышечная масса.

В результате в 2019 году был опубликован пересмотр рекомендаций – EWGSOP2, отражающий обновлённые научные данные и клинические реалии. Новая концепция изменила диагностический приоритет: теперь первым критерием считается снижение мышечной силы, а не массы, как ранее. При подозрении на саркопению (например, по результатам скрининга или осмотра), первым этапом диагностики становится оценка силы (например, динамометрия). Если сила снижена, следующим шагом является измерение мышечной массы, и только при её подтверждённом снижении диагноз считается достоверным. Дополнительным этапом является оценка физической работоспособности, которая позволяет классифицировать саркопению как тяжёлую.

Такой подход позволил упростить алгоритм, сделать его более чувствительным к ранним проявлениям заболевания и адаптировать под амбулаторную практику. В EWGSOP2 также были обновлены пороговые значения на основе новых исследований, включая большие когортные исследования пожилых людей (табл. 9).

Табл. 9. Диагностические пороговые значения согласно консенсусу EWGSOP2 (2019) [Cruz-Jentoft и др., 2019]

Тест	Пороговое значение для мужчин	Пороговое значение для женщин
Снижение мышечной силы (низкая сила хвата и/или сила ног)		
Сила хвата руки (Grip strength)	< 27 кг	< 16 кг
Подъём со стула (5 раз)	> 15 секунд	> 15 секунд
Снижение мышечной массы (ASM: appendicular skeletal muscle mass)		
ASM (абсолютное значение)	< 20 кг	< 15 кг
ASM/пост ² (SMI)	< 7.0 кг/м ²	< 5.5 кг/м ²
Снижение физической работоспособности		
Скорость ходьбы (Gait speed)	≤ 0.8 м/с	≤ 0.8 м/с
SPPB (Short Physical Performance Battery)	≤ 8 баллов	≤ 8 баллов
Тест «Вставай и иди» (TUG)	≥ 20 секунд	≥ 20 секунд
400-метровая ходьба	> 6 минут или не завершено	> 6 минут или не завершено

AWGS (2014 и обновление в 2019 году): азиатский подход

В 2014 году Азиатская рабочая группа по саркопении (AWGS) опубликовала первый региональный консенсус по диагностике саркопении, адаптированный к особенностям азиатских популяций. Несмотря на существование европейских рекомендаций EWGSOP (2010), необходимость в разработке отдельного азиатского подхода была обусловлена значительными этническими, антропометрическими и культурными различиями между азиатскими и европейскими популяциями. В частности, различия в телосложении, уровне физической активности, питании и доступности медицинских ресурсов требовали пересмотра диагностических порогов и алгоритмов, применимых к азиатскому контексту.

В первоначальном консенсусе AWGS 2014 саркопения определялась как возрастное снижение скелетной мышечной массы в сочетании с низкой мышечной силой и/или сниженной физической работоспособностью. Диагностический алгоритм включал оценку силы хвата, скорости ходьбы и измерение мышечной

массы с использованием методов, доступных в азиатских странах, таких как биоимпедансный анализ (BIA) и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA). Были предложены специфические пороговые значения для азиатских популяций: сила хвата <26 кг для мужчин и <18 кг для женщин; скорость ходьбы $<0,8$ м/с; индекс скелетной мышечной массы (ASM/рост²) $<7,0$ кг/м² для мужчин и $<5,4$ кг/м² для женщин.

Однако с течением времени стало очевидно, что первоначальные критерии нуждаются в пересмотре. Накопленные данные свидетельствовали о том, что предложенные пороговые значения могли не отражать адекватно риск неблагоприятных исходов, таких как падения, инвалидизация и смертность, в различных азиатских популяциях. Кроме того, возникла необходимость в упрощении диагностического процесса для более широкого применения в клинической практике, особенно в условиях ограниченных ресурсов.

В ответ на эти вызовы в 2019 году AWGS опубликовала обновлённый консенсус, в котором были пересмотрены диагностические критерии и алгоритмы. Ключевые изменения включали (табл. 10):

– **Повышение пороговых значений:** порог силы хвата для мужчин увеличен до <28 кг, а скорость ходьбы – до $<1,0$ м/с, что отражает новые данные о рисках, связанных с этими показателями.

– **Введение новых категорий:** появились термины «возможная саркопения» (низкая мышечная сила или физическая работоспособность без снижения мышечной массы) и «тяжёлая саркопения» (снижение всех трёх параметров), что позволяет более точно стратифицировать пациентов.

– **Упрощение скрининга:** рекомендуется использование простых инструментов, таких как измерение окружности голени (<34 см для мужчин, <33 см для женщин), опросники SARC-F и SARC-CalF, что облегчает выявление риска саркопии в условиях ограниченных ресурсов.

Табл. 10. Сравнение диагностических критериев саркопии по AWGS 2014 и AWGS 2019 [Chen и др., 2020].

Параметр	AWGS 2014	AWGS 2019
Мышечная сила	Сила хвата: <26 кг (мужчины), <18 кг (женщины)	Сила хвата: <28 кг (мужчины), <18 кг (женщины)
Физическая работоспособность	Скорость ходьбы: <0.8 м/с	Скорость ходьбы: <1.0 м/с; SPPB ≤ 9 баллов; 5-кратный подъём со стула ≥ 12 с
Мышечная масса	ASM/рост ² : <7.0 кг/м ² (мужчины), <5.4 кг/м ² (женщины)	ASM/рост ² : <7.0 кг/м ² (мужчины), <5.4 кг/м ² (женщины)

Параметр	AWGS 2014	AWGS 2019
Новые категории	Отсутствуют	Введены «возможная саркопения» и «тяжёлая саркопения»
Скрининг	Не указано	Рекомендуется использование окружности голени, SARC-F и SARC-CalF

SCWD: мультисистемный подход

Общество по саркопении, кахексии и истощающим расстройствам (Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders, SCWD) было создано в 2008 году как международная мультидисциплинарная платформа для объединения специалистов, занимающихся проблемами утраты мышечной массы и истощения при различных хронических заболеваниях. В отличие от региональных экспертных групп, таких как EWGSOP или AWGS, SCWD ориентируется не только на возрастную саркопению, но и на более широкий спектр клинических состояний, включающих кахексию, малнутрицию и истощающие синдромы при соматической патологии [Bauer и др., 2019].

Ключевая особенность подхода SCWD заключается в трактовке саркопении как мультисистемного синдрома, нередко развивающегося на фоне воспаления, катаболизма, органной недостаточности или онкологического заболевания. В этой парадигме саркопения рассматривается не как изолированная гериатрическая проблема, а как универсальный клинико-метаболический маркер ухудшения прогноза в различных популяциях: у больных с хронической сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью лёгких, хронической болезнью почек, злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцией и другими состояниями.

SCWD не предлагает строго формализованного диагностического алгоритма, как это реализовано в EWGSOP2, однако активно продвигает интегративную клиническую модель, в которой сочетаются:

- измерение мышечной массы (включая визуализацию по данным КТ и МРТ, а также биоимпеданс);
- оценка мышечной функции (тесты силы и выносливости);
- биомаркеры (воспаление, гормональные профили, нутритивные показатели);
- оценка клинического контекста (наличие основного заболевания, сопутствующая потеря массы тела, снижение аппетита, функциональные ограничения).

Современное представление о саркопении в рамках мультисистемного подхода, продвигаемого Обществом по саркопении, кахексии и истощающим расстройствам (SCWD), требует разграничения этого синдрома от близких по фе-

нотипу состояний, таких как кахексия и мальнутриция. Несмотря на то, что все три синдрома объединяет общий компонент – снижение мышечной массы, – они существенно различаются по клиническому контексту, патофизиологии и диагностическим критериям.

Исторически термин «саркопения» нередко использовался как синоним низкой мышечной массы. Однако в настоящее время этот подход утратил актуальность, поскольку низкая масса скелетных мышц включена как обязательный компонент в диагностические критерии сразу нескольких состояний: саркопении (EWGSOP2), кахексии (Evans / ESPEN) и мальнутриции (GLIM). Современные определения саркопении подчёркивают роль не только мышечной массы, но и мышечной силы, а также физической работоспособности. В то же время, кахексия, как синдром, возникающий на фоне тяжёлых хронических заболеваний, характеризуется дополнительными признаками – утомляемостью, анорексией и выраженными биохимическими нарушениями. Мальнутриция, в свою очередь, формализуется как метаболическое нарушение, обусловленное нарушением пищевого поведения, воспалением и энергетическим дефицитом, при этом одним из критериев выступает также снижение мышечной массы.

Диагностическое разграничение этих состояний имеет ключевое значение для выбора терапевтической стратегии. Так, при саркопении в фокусе находятся восстановление функции и мобильности, при кахексии – коррекция воспалительного ответа и катаболизма, а при мальнутриции – восполнение нутритивного дефицита (Рисунок. Клинический контекст низкой мышечной массы при саркопении, мальнутриции и кахексии.png) [Sayer, Cruz-Jentoft, 2022]).

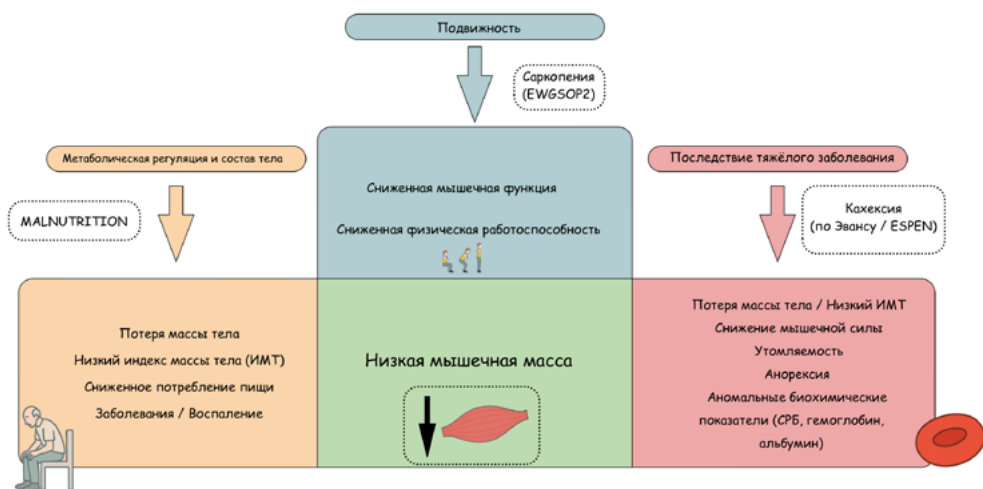


Рис. 16. Клинический контекст низкой мышечной массы при саркопении, мальнутриции и кахексии

SDOC – функционально-ориентированный подход

Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium (SDOC) был создан в 2016 году при поддержке Национального института старения США (NIA) и Фонда Национальных институтов здравоохранения (FNIH) с целью разработки основанного на доказательствах определения саркопении, опирающегося на клинически значимые исходы, такие как инвалидизация, падения, переломы и смертность [Kirk и др., 2021].

Ключевые особенности подхода SDOC:

- Фокус на функциональных показателях: SDOC определяет саркопению как состояние, характеризующееся снижением мышечной силы (измеряемой силой хвата) и замедлением походки (скорость менее 0,8 м/с), без обязательно-го учёта массы скелетных мышц.

- Пороговые значения: Для диагностики используются следующие пороговые значения: сила хвата менее 35,5 кг для мужчин и менее 20 кг для женщин; скорость походки менее 0,8 м/с.

- Прогностическая значимость: Исследования показали, что критерии SDOC тесно связаны с повышенным риском мальнотриции, депрессии, падений и переломов у пожилых людей, что подтверждает их клиническую полезность.

В отличие от европейского консенсуса EWGSOP2, который включает оценку мышечной массы, силы и физической работоспособности, SDOC делает акцент на функциональных аспектах, что упрощает диагностику в условиях ограниченных ресурсов и повышает её применимость в широкой клинической практике. При этом функциональный дефицит, лежащий в основе определения, рассматривается как более чувствительный индикатор неблагоприятных исходов, чем изолированная оценка массы скелетных мышц.

Современные представления о саркопении выходят за рамки простого морфометрического подхода и предполагают понимание её как следствия нарушения интеграции в системе «центральная нервная система – периферические нервы – скелетные мышцы». Снижение физической активности и мобильности, лежащее в основе саркопенического процесса, тесно связано с возрастными изменениями нейромоторного контроля, снижением пластичности двигательных центров и дефицитом сенсомоторной координации. Таким образом, саркопения рассматривается как нарушение анатомо-функционального единства нейро-мышечно-скелетной системы, в котором страдает не только структура, но и контроль движения, планирование моторных задач и устойчивость при выполнении повседневной активности.

На этом фоне возрастает роль комплексной оценки не только структуры (например, архитектуры и массы мышцы), но и таких параметров, как скорость, сила, выносливость и функциональная реализация двигательной задачи (например, выполнение теста вставания со стула), что отражено в концепции SDOC и поддержано специалистами по физической и реабилитационной медицине (ISPRM). В рамках этих представлений предлагается пересмотреть существующие диагностические критерии саркопении, уделяя больше внимания

тестам, оценивающим координацию движений, равновесие, управление позой и реакцию на двигательные стимулы – то есть тем аспектам, которые отражают состояние нейромоторного контроля.

Схематически ключевые механизмы формирования двигательной дисфункции при саркопении, включая центральное моторное планирование, мышечную архитектуру и связанный с ними функциональный выход, представлены на рис. (Рисунок. Механизмы нейромоторного контроля и функциональной реализации движений при саркопении.png) [Kara и др., 2021]), где подчеркнута тесная взаимосвязь между структурами и функциями, обеспечивающими выполнение движения в норме и при нарушениях.

Проблемы диагностики саркопении в российской популяции

В российской клинической практике диагностика саркопении сталкивается с рядом специфических проблем, обусловленных отсутствием национального консенсуса и стандартизированных диагностических критериев. Это связано с тем, что в России до настоящего времени не разработаны и не утверждены официальные клинические рекомендации, посвящённые исключительно саркопении. В результате, в отечественной медицинской практике саркопения часто рассматривается как компонент синдрома старческой астении, а не как самостоятельное заболевание. Это приводит к вариативности в диагностических подходах и затрудняет унификацию практики. Одной из ключевых проблем является отсутствие эталонных значений мышечной массы и силы, адаптированных к особенностям российской популяции. Международные рекомендации, такие как EWGSOP2, предлагают пороговые значения для оценки мышечной массы и силы, основанные на данных европейских популяций. Однако применение этих критериев в российской практике может быть ограничено из-за этнических, региональных и социальных различий, влияющих на физические характеристики населения. Кроме того, в России отсутствуют масштабные популяционные исследования, направленные на определение референсных значений мышечной массы и силы для различных возрастных и этнических групп. Это затрудняет интерпретацию результатов диагностики и может приводить к недооценке или переоценке распространённости саркопении. В результате клиницисты вынуждены адаптировать международные критерии на основе собственного клинического опыта, что снижает объективность и воспроизводимость диагностики.

Эта проблема отсутствия унифицированных диагностических критериев актуальна не только для России, но и для других стран. В ответ на это, в 2019 году была создана международная инициатива GLIS (Global Leadership Initiative on Sarcopenia), целью которой стала разработка глобального, согласованного определения саркопении, обеспечивающего сопоставимость данных в разных странах и популяциях. На первом этапе своей работы (2021–2023 гг.) группа провела серию экспертных консультаций и Дельфийский консенсус [Beaudart и др., 2025], согласно которому саркопения признаётся отдельным клиническим синдромом с чёткой диагностической структурой, включающей поэтапную ве-

рификацию по снижению мышечной силы, массы и физической функции. Были предложены значительные изменения в диагностическом подходе к саркопении. Одним из ключевых нововведений стало включение в концептуальное определение саркопении трёх компонентов: мышечной массы, мышечной силы и мышечно-специфической силы (отношение силы к массе мышцы). Интерес к последнему варианту обусловлен тем, что мышечно-специфическая сила может служить интегративным показателем, объединяющим информацию о мышечной массе и силе в одном параметре. Ещё одним из принципиально новых положений GLIS стало требование к валидации эталонных значений в пределах каждой популяции – таким образом, универсальные пороги, предложенные ранее, больше не рассматриваются как обязательные. Важнейшим преимуществом модели GLIS является её адаптивность, позволяющая использовать функциональные и доступные методы в условиях ограниченных ресурсов.

Алгоритм диагностики саркопении: современный подход

Современный алгоритм диагностики саркопении построен на пошаговом принципе, позволяющем переходить от скрининга к подтверждению диагноза и определению тяжести состояния. Такой подход был впервые системно предложен в пересмотре европейского консенсуса EWGSOP2 (2019), а в 2024 году получил поддержку и в рамках международной инициативы GLIS, которая подтвердила значимость пошаговой стратификации при клинической оценке саркопении (Рисунок. Алгоритм диагностики саркопении.png).

Алгоритм включает четыре основных этапа: предположить, оценить, подтвердить и определить тяжесть.

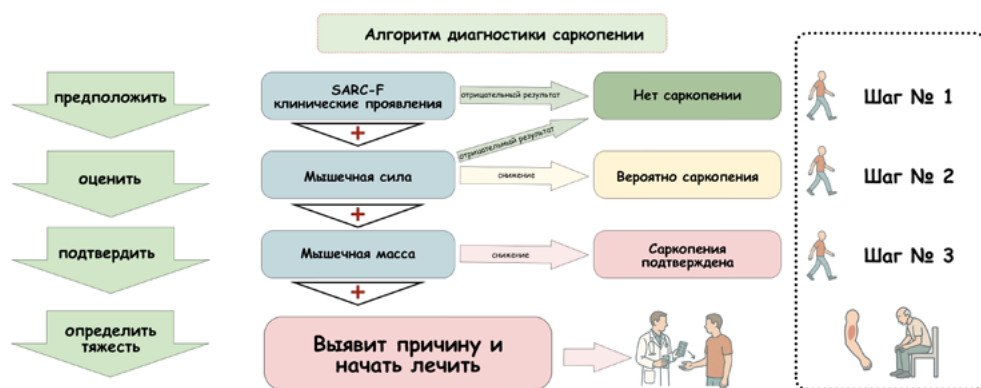


Рис. 17. Алгоритм диагностики саркопении

Предположить саркопению (screening)

На первом этапе клиницисту необходимо определить, имеются ли у пациента типичные жалобы, позволяющие заподозрить наличие саркопении. К ним относятся: падения с высоты собственного роста, чувство общей мышечной

слабости, низкая скорость ходьбы, трудности при вставании со стула, а также непреднамеренная потеря веса или визуально заметное уменьшение объёма мышечной массы. Только при наличии этих симптомов – изолированно или в различных комбинациях – следует предположить клинический манифест саркопении и приступить к дальнейшему обследованию.

Для скрининга используется опросник SARC-F, оценивающий выраженность клинических проявлений. Он включает вопросы, касающиеся силы, ходьбы, вставания со стула, поднимания тяжестей и частоты падений. При отрицательном результате вероятность саркопении считается низкой, и диагноз маловероятен. При положительном – рекомендуется переход к следующему этапу – оценке мышечной силы.

Оценить мышечную силу

Наиболее часто применяется измерение силы хвата, а также тест «вставание со стула». Снижение силы считается индикатором вероятной саркопении, даже если мышечная масса сохранена. Этот этап служит клиническим триггером для проведения дальнейших обследований.

Подтвердить диагноз

При снижении мышечной силы следующим этапом является измерение количества мышечной ткани с использованием объективных инструментальных методов. Для оценки саркопении применяются различные методы визуализации, позволяющие количественно определить мышечную массу. Среди них наиболее распространены двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) и биоимпедансный анализ (BIA). При наличии специализированного оборудования также могут использоваться магнитно-резонансная (МРТ) или компьютерная томография (КТ), обладающие высокой точностью. При количественной характеристике мышечной ткани различают несколько показателей:

- **Общая масса скелетных мышц** (total skeletal muscle mass);
- **Аппендикулярная мышечная масса** (appendicular skeletal muscle mass, ASM), отражающая массу мышц верхних и нижних конечностей;
- **Площадь поперечного сечения отдельных мышечных групп**, например мышц передней поверхности бедра, что позволяет оценить локальные изменения мышечной архитектуры.

Для повышения точности и возможности межпопуляционного сравнения часто рассчитываются индексы, представляющие собой производные от массы мышц, нормализованные на антропометрические параметры пациента – чаще всего это индекс $ASM/rost^2$ ($кг/м^2$), но могут использоваться также соотношения массы мышц к массе тела или индексы мышечной плотности.

При выявлении снижения мышечной массы на фоне уже зарегистрированного снижения силы диагноз саркопении считается подтверждённым.

Определить тяжесть

Оцениваются показатели физической работоспособности (скорость ходьбы, SPPB, TUG). При наличии функционального дефицита диагноз уточняется как тяжёлая саркопения, требующая немедленного вмешательства.

Завершающим этапом алгоритма является поиск причины и начало этиотропного или симптоматического лечения. Следует учитывать, что саркопения может быть первичной (возрастной) или вторичной – в контексте хронических заболеваний, онкопатологии, мальнотриции или малоподвижности.

СКРИНИНГОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ САРКОПЕНИИ

Эффективная диагностика саркопении начинается со своевременного скрининга, цель которого – раннее выявление лиц с подозрением на снижение мышечной силы и/или массы, особенно в популяции пожилых пациентов. Скрининг важен не только в условиях стационара, но и в первичном звене здравоохранения, где чаще всего отсутствует доступ к сложным инструментальным методам. Современные международные рекомендации (EWGSOP2, GLIS, SDOC) подчёркивают, что скрининговые инструменты должны быть простыми, быстрыми в применении, неинвазивными и не требовать дорогостоящего оборудования. Их задача – выделить пациентов, которым требуется более углублённая диагностическая оценка.

Основные категории скрининговых методов:

– Клинические признаки и анамнез

Подозрение на саркопению может основываться на типичных жалобах: частые падения, общая мышечная слабость, трудности при вставании, утомляемость, снижение двигательной активности, уменьшение массы тела и мышечного объёма. Эти данные, в комбинации, могут быть первым основанием для перехода к функциональной и инструментальной оценке.

– Опросники и шкалы

В клинической практике используется ряд опросников, наиболее валидированными и распространёнными из которых являются:

- SARC-F – краткий валидированный опросник, оценивающий 5 компонентов: мышечную силу, мобильность, способность вставать со стула, подниматься по лестнице и частоту падений. Суммарный балл ≥ 4 указывает на высокий риск саркопении.

- SARC-CalF – модификация SARC-F с добавлением окружности голени, повышающая чувствительность метода.

– Функциональные тесты

Функциональные методы скрининга саркопении основаны на оценке двигательной активности пациента в контролируемых условиях, что позволяет выявить нарушения, связанные со снижением мышечной силы, выносливости или координации. Эти тесты не только способствуют раннему выявлению саркопении, но и могут быть использованы для оценки её выраженности и отслеживания динамики на фоне терапии. Функциональные тесты являются простыми в выполнении, не требуют специального оборудования и могут проводиться как

в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Они хорошо воспроизводимы и валидированы в многочисленных исследованиях, включая международные рекомендации (EWGSOP2, GLIS, SDOC). Наиболее распространённые в клинической практике функциональные тесты:

- Скорость ходьбы (Gait Speed Test) – проводится на дистанции 4 метра; значения $<0,8$ – $1,0$ м/с ассоциированы с повышенным риском саркопии и функциональных нарушений.

- Тест вставания со стула (Chair Stand Test) – оценивает силу нижних конечностей: выполнение 5 подъёмов за >15 секунд может указывать на мышечную слабость.

– Антропометрические методы

Антропометрические показатели традиционно используются как простые и доступные инструменты первичного скрининга, особенно в условиях ограниченных ресурсов, при невозможности применения визуализационных или биоинженерных технологий. Эти методы позволяют косвенно судить о мышечной массе и общем нутритивном статусе пациента. Несмотря на относительную простоту, антропометрические измерения могут быть полезными в повседневной клинической практике, особенно у пациентов пожилого возраста и при невозможности транспортировки или выполнения функциональных тестов. Они рекомендованы в качестве альтернативных скрининговых средств в международных руководствах, включая GLIM, AWGS и GLIS. Наиболее распространённые антропометрические методы, применяемые для скрининга саркопии:

- Окружность голени – измеряется в максимальной части голени в положении сидя или лёжа; значение <31 см рассматривается как потенциальный маркер низкой мышечной массы.

- Оценка потери веса – непреднамеренная потеря массы тела более 5% за 6–12 месяцев требует дальнейшего обследования, особенно в сочетании с клиническими жалобами.

ОПРОСНИКИ И ШКАЛЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ САРКОПИИ

Опросники для установления саркопии относятся к набору стандартизированных инструментов оценки, разработанных для оценки наличия и риска саркопии, состояния, характеризующегося потерей мышечной массы и силы, особенно у пожилых людей. Учитывая старение населения во всём мире, выявление и лечение саркопии стали критически важными в здравоохранении, поскольку это существенно влияет на качество жизни и функциональную независимость пожилых людей [Li и др., 2020; Patel и др., 2024]. Эти анкеты оценивают различные аспекты здоровья, включая статус питания, физическую работоспособность и показатели силы, чтобы помочь в раннем выявлении и соответствующих стратегиях вмешательства. Известные анкеты, разработанные для этой цели, включают SARC-F, DETERMINE и SarQoL. Анкета SARC-F широко известна своей простотой и эффективностью в скрининге саркопии посредством самооценки силы и подвижности [Li и др., 2020].

Анкета DETERMINE фокусируется на рисках, связанных с питанием, оценивая такие факторы, как заболевания, пищевые привычки и социальные взаимодействия, в то время как SarQoL измеряет качество жизни, непосредственно связанное с последствиями для здоровья, связанными с саркопенией [Chen и др., 2022; Patel и др., 2024]. Кроме того, такие инструменты, как Международный опросник по физической активности (IPAQ) и тесты на силу рукопожатия дают дополнительную информацию об уровнях физической активности и мышечной силе людей, подверженных риску саркопении [Bagheri и др., 2021; Zhang и др., 2024]. Несмотря на свою полезность, эти опросники не лишены противоречий. Были подняты такие вопросы, как различная чувствительность и специфичность, культурная адаптивность и потенциальная возможность неправильной классификации саркопении, особенно в отношении низкого диапазона чувствительности SARC-F. Кроме того, отсутствие стандартизированных диагностических критериев и исключение определённых групп населения из научных исследований создают проблемы для обобщения результатов, что требует постоянных исследований и разработок для повышения точности и применимости этих инструментов оценки. В целом, использование опросников для установления саркопении играет жизненно важную роль в улучшении нашего понимания и управления этим состоянием, стимулируя усилия по стандартизации методов скрининга и улучшению ответов здравоохранения, адаптированных для стареющего населения. По мере развития исследований всё большее внимание к проверке этих инструментов в различных группах населения и совершенствованию их методологий будет иметь важное значение для эффективного решения проблемы влияния саркопении на результаты в отношении здоровья пожилых людей.

Оценка саркопении с помощью различных опросников сталкивается с рядом ограничений и проблем, которые могут повлиять на надёжность и обоснованность результатов. Одним из основных ограничений является поперечное сечение, обычно используемое в исследованиях, что ограничивает возможность установления причинно-следственных связей между саркопенией и связанными с ней факторами, такими как диетическое питание и физическая работоспособность [Li и др., 2024]. Кроме того, неверная классификация участников и ошибки измерения являются потенциальными проблемами из-за использования опросников по частоте приёма пищи для оценки диеты. Эти ошибки могут привести к недооценке связи между диетическими факторами и саркопенией, особенно потому, что не все диетические компоненты последовательно включаются в расчёт показателей диетического воспалительного индекса. Более того, изменчивость диагностических критериев и методов, используемых для оценки саркопении, может ещё больше усложнить интерпретацию результатов в разных популяциях. Например, были отмечены различия в точности инструментов скрининга, таких как SARC-F и MSRA-5, со значительными расхождениями в чувствительности и специфичности в зависимости от применяемых диагностических критериев (табл. 11).

Табл. 11. Сравнение чувствительности и специфичности опросников для скрининга саркопии

Опросник	Диагностические критерии	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	AUC
SARC-F	EWGSOP	32%	86%	AUC: 0.68
	EWGSOP2	77%	63%	AUC: 0.75
	AWGS	27%	91%	AUC: 0.73
	FNIH	35%	89%	AUC: 0.70
MSRA (7 пунктов)	EWGSOP	80.4%	50.5%	AUC: 0.786
MSRA (5 пунктов)	EWGSOP	80.4%	60.4%	AUC: 0.789
C-MSRA (5 пунктов)	EWGSOP	82.2%	65.2%	AUC: 0.79
	AWGS	90.2%	70.6%	AUC: 0.85
Ishii	EWGSOP	75.5–84.9%	88.2–92.0%	AUC: 0.81–0.84
	AWGS	70.7–100%	73.4–92.0%	AUC: 0.78–0.96

Так, при сравнении диагностической точности различных опросников наибольшую сбалансированность между чувствительностью и специфичностью демонстрирует шкала Ishii, особенно при использовании критериев AWGS, где чувствительность достигает 100%, а специфичность — до 92%, с соответствующим диапазоном AUC от 0.78 до 0.96. Эти показатели подтверждают её высокую прогностическую ценность и универсальность применения в различных популяционных и клинических группах. В то же время, опросник SARC-F, несмотря на его простоту и оперативность, показывает существенно более низкую чувствительность (от 27% при AWGS до 35% при FNIH), что ограничивает его эффективность в выявлении лиц с саркопией на ранних стадиях. Тем не менее, его высокая специфичность (до 91%) позволяет рассматривать его как вспомогательный инструмент для исключения диагноза в условиях ограниченных ресурсов. Опросники MSRA (5- и 7-пунктные версии) и C-MSRA демонстрируют промежуточные результаты: чувствительность в диапазоне 80–90%, специфичность от 50% до 70% и стабильные значения AUC, что делает их приемлемыми вариантами для массового скрининга, особенно в амбулаторной практике и при первичной оценке риска саркопии.

Таким образом, выбор инструмента для скрининга саркопии должен основываться не только на общей диагностической точности, но и на специфике клинической популяции, цели обследования и доступности диагностических ре-

сурсов. В условиях гериатрической практики и эпидемиологических исследований шкала Ishii представляется наиболее оптимальным инструментом, тогда как SARC-F может использоваться в качестве первичного фильтра с последующей верификацией состояния мышечной массы и силы более точными методами. Эта непоследовательность может привести к проблемам при сравнении результатов различных исследований и обобщении результатов для более широких групп населения. Еще одной проблемой является исключение определенных групп населения из планов исследований, что может привести к смещению отбора. Например, участники с острыми заболеваниями, когнитивными нарушениями или те, кому требуется помещение в учреждение, часто исключаются из исследования, что ограничивает применимость результатов к общей популяции пожилых людей [Geerinck и др., 2019]. Эта предвзятость отбора может исказить результаты и ограничить понимание распространенности и характеристик саркопении в более разнообразных и клинически значимых популяциях. Наконец, небольшое количество участников, идентифицированных как саркопения по определенным критериям в некоторых исследованиях, вызывает опасения относительно статистической мощности и надежности сделанных выводов [Li и др., 2024].

В свете вышеуказанных ограничений становится очевидной необходимость в комплексной оценке диагностических критериев и инструментов скрининга саркопении. Это должно включать многомерные методы оценки, выходящие за рамки традиционных подходов, включая статистические меры, такие как каппа-тест Козна, расчеты чувствительности и специфичности, а также анализ значений площади под кривой (AUC). Такой подход обеспечит более глубокое понимание сильных и слабых сторон существующих инструментов, эффективно направляя клиническую практику. Кроме того, следует поощрять разработку новых инструментов оценки, таких как Шкала восприятия риска заболевания саркопенией для пожилых людей, чтобы заполнить существующие пробелы в измерении восприятия риска заболевания среди пожилых людей [Zhang и др., 2024]. Существующие инструменты, хотя и просты в использовании, часто не обладают необходимой специфичностью, что приводит к смещению измерений. Поэтому совершенствование этих инструментов для повышения их специфичности и надежности является обязательным. Помимо повышения точности диагностики, будущие исследования должны изучить неоднородность эффективности инструментов скрининга в разных группах населения. Изменчивость демографических факторов может существенно повлиять на применимость определенных анкет, и исследования должны быть направлены на установление универсально применимых стандартов.

Опросник SARC-F

Опросник SARC-F был впервые представлен на Конференции по исследованию саркопении в 2012 году и опубликован в 2013 году Т. К. Мальмстромом и Дж. Е. Морли в журнале Journal of the American Medical Directors Association [Malmstrom и др., 2016]. Целью разработки было создание простого и надёжного инструмента для быстрого выявления риска саркопении у пожилых людей.

SARC-F – это аббревиатура от пяти ключевых компонентов, оцениваемых в опроснике:

S – Strength (Сила)

A – Assistance in walking (Помощь при ходьбе)

R – Rise from a chair (Вставание со стула)

C – Climb stairs (Подъём по лестнице)

F – Falls (Падения)

Опросник SARC-F состоит из пяти вопросов, каждый из которых оценивается по шкале от 0 до 2 баллов (табл. 12).

Интерпретация результатов:

0–3 балла: Низкий риск саркопении.

≥4 баллов: Высокий риск саркопении; рекомендуется проведение дополнительного обследования.

Табл. 12.

Анкетирование по шкале SARC-F		
Изучаемый параметр	Вопрос врача пациенту	Оценка выраженности симптома
Сила	Насколько сложно для вас поднять и пронести 4,5 кг?	0-несложно 1-с некоторым трудом 2-не могу или с большим трудом
Прогулки	Насколько сложно для вас совершать прогулки вокруг дома?	0-несложно 1-с некоторым трудом 2-не могу или с большим трудом
Подъем со стула	Насколько сложно для вас встать со стула или с кровати?	0-несложно 1-с некоторым трудом 2-не могу или с большим трудом
Подъем по лестнице	Насколько сложно для вас подняться на один лестничный пролет или на 10 ступеней?	0-несложно 1-с некоторым трудом 2-не могу или с большим трудом
Падения	Сколько раз вы падали за последний год?	Ни разу=0 1-3 падения=1 4 и более падений=2

Опросник SARC-CalF

Опросник SARC-CalF был впервые предложен в 2016 году исследователями из Бразилии [Barbosa-Silva и др., 2016], как модификация SARC-F с добавлением измерения окружности голени. Целью разработки было повышение чувствительности скрининга саркопении за счёт включения объективного показателя мышечной массы. Опросник SARC-CalF состоит из пяти вопросов, аналогичных SARC-F, и одного дополнительного измерения – окружности голени (табл. 13). Каждый из первых пяти вопросов оценивается по шкале

от 0 до 2 баллов. Если окружность голени составляет менее 34 см у мужчин или менее 33 см у женщин, добавляется 10 баллов к общей сумме. Максимальная сумма баллов – 20.

Интерпретация результатов:

0–10 баллов: низкий риск саркопении.

≥11 баллов: высокий риск саркопении; рекомендуется проведение дополнительного обследования.

Табл. 13. Опросник SARC-CalF

Компонент	Вопрос	Баллы
Сила	Насколько сложно вам поднять и перенести 4,5 кг?	
	Несложно	0
	Немного сложно	1
	Очень сложно или невозможно	2
Помощь при ходьбе	Насколько сложно вам пройти через комнату?	
	Несложно	0
	Немного сложно	1
	Очень сложно, требуется помощь	2
Вставание со стула	Насколько сложно вам встать со стула или кровати?	
	Несложно	0
	Немного сложно	1
	Очень сложно или невозможно без помощи	2
Подъём по лестнице	Насколько сложно вам подняться по 10 ступеням?	
	Несложно	0
	Немного сложно	1
	Очень сложно или невозможно	2
Падения	Сколько раз вы падали за последний год?	
	Ни разу	0
	1–3 раза	1
	4 и более раз	2
Окружность голени	Измеряется в самой широкой части голени	
	34 см (мужчины) / >33 см (женщины)	0
	≤34 см (мужчины) / ≤33 см (женщины)	10

Опросник SARC-F+EBM

Опросник SARC-F+EBM (SARC-F плюс индекс массы тела и возраст) представляет собой модифицированную версию базового опросника SARC-F, разработанную для повышения чувствительности скрининга саркопении у пожилых людей [Kurita и др., 2019]. Добавление параметров возраста и индекса массы тела (ИМТ) позволяет более точно выявлять лиц с риском саркопении, особенно в популяциях с различными антропометрическими характеристиками. Опросник SARC-F+EBM включает следующие компоненты (табл. 14):

SARC-F: Пять вопросов, оценивающих силу, способность к передвижению, вставанию со стула, подъему по лестнице и частоту падений.

Возраст: Учитывается как дополнительный фактор риска.

Индекс массы тела (ИМТ): Расчет на основе массы тела и роста пациента.

Каждый компонент оценивается в баллах, и суммарный балл используется для определения риска саркопении.

Интерпретация результатов:

0–6 баллов: низкий риск саркопении.

7–9 баллов: умеренный риск саркопении; рекомендуется дополнительное обследование.

≥10 баллов: высокий риск саркопении; необходимо проведение комплексной оценки и вмешательства.

Табл. 14. Опросник SARC-F+EBM

Компонент	Вопрос	Баллы
Сила	Насколько сложно вам поднять и перенести 4,5 кг?	
	Несложно	0
	Немного сложно	1
	Очень сложно или невозможно	2
Помощь при ходьбе	Насколько сложно вам пройти через комнату?	
	Несложно	0
	Немного сложно	1
	Очень сложно, требуется помощь	2
Вставание со стула	Насколько сложно вам встать со стула или кровати?	
	Несложно	0
	Немного сложно	1
	Очень сложно или невозможно без помощи	2
Подъем по лестнице	Насколько сложно вам подняться по 10 ступеням?	
	Несложно	0
	Немного сложно	1
	Очень сложно или невозможно	2

Компонент	Вопрос	Баллы
Падения	Сколько раз вы падали за последний год?	
	Ни разу	0
	1–3 раза	1
	4 и более раз	2
Возраст	Возраст пациента в годах	0–3
	< 75 лет	0
	≥ 75 лет	10
ИМТ	Рассчитывается как масса тела (кг) / рост (м ²)	0–3
	> 21 кг/м ²	0
	≤ 21 кг/м ²	10

Опросник MSRA

Опросник MSRA был разработан в 2017 году группой исследователей под руководством Андреа П. Росси в Университете Вероны, Италия [Rossi и др., 2017]. Целью разработки было создание простого и надёжного инструмента для быстрого выявления риска саркопении у пожилых людей.

Опросник MSRA-7 состоит из семи вопросов (табл. 15). Каждый вопрос оценивается в 0,5 или 10 баллов, в зависимости от ответа. Максимальная сумма баллов – 40.

Интерпретация результатов:

≤30 баллов: высокий риск саркопении; рекомендуется проведение дополнительного обследования.

>30 баллов: низкий риск саркопении.

Табл. 15. Опросник MSRA-7

Вопросы	Баллы
1) Сколько вам лет?	
≥70 лет	0
<70 лет	5
2) Были ли вы госпитализированы в прошлом году?	
Да, более одной госпитализации	0
Да, одна госпитализация	5
Нет	10
3) Каков ваш уровень активности?	
Я могу пройти менее 1000 метров	0
Я могу пройти более 1000 метров	5

Вопросы	Баллы
4) Вы регулярно едите 3 раза в день?	
Нет, до двух раз в неделю я пропускаю прием пищи (например, я пропускаю завтрак, или у меня только молочный кофе или суп на ужин)	0
Нет	5
5) Вы употребляете что-либо из следующего: молоко или молочные продукты (йогурт, сыр)?	
Не каждый день	0
Не реже одного раза в день	5
6) Вы употребляете что-либо из следующего: птица, мясо, рыба, яйца, бобовые, рагу или ветчина?	
Не каждый день	0
Не реже одного раза в день	5
7) Вы похудели за последний год?	
> 2 кг	0
≤2 кг	5

Опросник MSRA-5 состоит из пяти вопросов (табл.16). Каждый вопрос оценивается в 0, 5; 10 или 15 баллов, в зависимости от ответа. Максимальная сумма баллов – 60.

Интерпретация результатов:

≤45 баллов: высокий риск саркопении; рекомендуется проведение дополнительного обследования.

>45 баллов: низкий риск саркопении.

Табл. 16. Опросник MSRA-5

Вопросы	Баллы
1) Сколько вам лет?	
≥70 лет	0
<70 лет	5
2) Были ли вы госпитализированы в прошлом году?	
Да, более одной госпитализации	0
Да, одна госпитализация	10
Нет	15
3) Каков ваш уровень активности?	
Я могу пройти менее 1000 метров	0
Я могу пройти более 1000 метров	15

Вопросы	Баллы
4) Вы регулярно едите 3 раза в день?	
Нет, до двух раз в неделю я пропускаю прием пищи (например, я пропускаю завтрак, или у меня только молочный кофе или суп на ужин)	0
Нет	15
5) Вы похудели за последний год?	
> 2 кг	0
≤ 2 кг	10

Шкала Ishii

Шкала Ishii была разработана в 2014 году группой исследователей под руководством С. Ishii в Японии [Ishii и др., 2014]. Целью разработки было создание простого и надёжного инструмента для быстрого выявления риска саркопении у пожилых людей.

Шкала Ishii основывается на трёх объективных показателях:

- Возраст: в годах.
- Сила хвата: измеряется с помощью динамометра; пациент сжимает динамометр с максимальным усилием; фиксируется наибольшее значение из двух попыток.
- Окружность голени: измеряется в положении сидя или стоя в сантиметрах в самой широкой части голени.

Расчёт баллов: используются формулы для мужчин и женщин (табл. 17).

Интерпретация результатов:

Мужчины: балл ≥ 105 указывает на высокий риск саркопении.

Женщины: балл ≥ 120 указывает на высокий риск саркопении.

Табл. 17. Шкала Ishii для оценки риска саркопении

Пол	Формула расчёта	Пороговое значение для высокого риска саркопении
Мужчины	$0,62 \times (\text{возраст} - 64) - 3,09 \times (\text{сила хвата} - 50) - 4,64 \times (\text{окружность голени} - 42)$	≥ 105 баллов
Мужчины	$0,62 \times (\text{возраст} - 64) - 3,09 \times (\text{сила хвата} - 50) - 4,64 \times (\text{окружность голени} - 42)$	≥ 105 баллов

Примечание:

- Сила хвата измеряется с помощью динамометра и выражается в килограммах (кг).
- Окружность голени измеряется в самой широкой части голени и выражается в сантиметрах (см).

Пример расчёта

Пациент: мужчина, 70 лет, сила хвата – 45 кг, окружность голени – 38 см.

Расчёт:

$$\begin{aligned} &0,62 \times (70 - 64) - 3,09 \times (45 - 50) - 4,64 \times (38 - 42) = \\ &= 0,62 \times 6 - 3,09 \times (-5) - 4,64 \times (-4) = \\ &= 3,72 + 15,45 + 18,56 = 37,73 \text{ балла} \end{aligned}$$

Интерпретация: 37,73 балла < 105 → низкий риск саркопении.

Опросник SARCO-GS

Опросник SARCO-GS (Sarcopenia Geriatric Scale) представляет собой один из самых современных инструментов скрининга саркопении, разработанный в 2023 году группой мексиканских исследователей [Rosas-Carrasco и др., 2023]. Его создание было мотивировано необходимостью повысить чувствительность существующих скрининговых инструментов, таких как SARC-F, особенно в условиях, когда требуется выявление ранних признаков саркопении у пожилых людей, проживающих в сообществе. SARCO-GS был разработан на основе анализа наиболее значимых клинических проявлений и факторов риска саркопении, включая субъективные симптомы, функциональную зависимость, а также объективные антропометрические параметры. Благодаря интеграции как субъективных оценок, так и простых измерений (например, времени вставания со стула и окружности голени), опросник позволяет проводить более точную и всестороннюю оценку риска саркопении в условиях гериатрической практики.

Опросник SARCO-GS состоит из семи компонентов (табл. 18):

1. Субъективные вопросы (5):

- Скорость ходьбы
- Мышечная сила
- Мышечная масса
- Функциональная зависимость
- История падений

2. Объективные измерения (2):

- Тест вставания со стула
- Окружность голени

Каждый компонент оценивается в баллах, и суммарный балл используется для определения риска саркопении.

Интерпретация результатов:

0–2 балла: низкий риск саркопении.

3–4 балла: умеренный риск саркопении; рекомендуется дополнительное обследование.

≥5 баллов: высокий риск саркопении; необходимо проведение комплексной оценки и вмешательства.

Табл. 18. Опросник SARCO-GS

Компонент	Вопрос/Измерение	Баллы
Скорость ходьбы	Есть ли у вас трудности при ходьбе?	
	Нет	0
	Да	1
Мышечная сила	Чувствуете ли вы снижение мышечной силы?	
	Нет	0
	Да	1
Мышечная масса	Заметили ли вы уменьшение мышечной массы?	
	Нет	0
	Да	1
Функциональная зависимость	Нуждаетесь ли вы в помощи при выполнении повседневных задач?	
	Нет	0
	Да	1
История падений	Падали ли вы за последний год?	
	Нет	0
	Да	1
Тест вставания со стула	Время, необходимое для вставания со стула (в секундах)	
	≤15 сек	0
	15 сек	1
Окружность голени	Измеряется в самой широкой части голени.	
	≥34 см (мужчины) / ≥33 см (женщины)	0
	<34 см (мужчины) / <33 см (женщины)	1

Примечание: Окружность голени измеряется в положении сидя или стоя в самой широкой части голени с использованием измерительной ленты.

Шкала SDRPS-OA

В 2024 году китайскими исследователями была разработана и валидирована Шкала восприятия риска саркопении у пожилых людей (Sarcopenia Disease Risk Perception Scale for Older Adults, SDRPS-OA) [Zhang и др., 2024]. Целью создания шкалы было восполнение отсутствия специфических инструментов

для оценки восприятия риска саркопии среди пожилых людей. Шкала основана на двух ключевых компонентах (табл. 19):

- Воспринимаемая восприимчивость (Perceived Susceptibility): оценка того, насколько пожилой человек считает себя подверженным риску развития саркопии.

- Воспринимаемая серьезность (Perceived Severity): оценка того, насколько серьезными и значимыми пожилой человек считает последствия саркопии для своей жизни и здоровья.

Каждый компонент включает в себя соответствующие утверждения, на которые респондент отвечает, отражая свою степень согласия или несогласия. Максимальный суммарный балл по шкале составляет 75 баллов (40 баллов по воспринимаемой восприимчивости и 35 баллов по воспринимаемой серьезности).

Интерпретация результатов:

15–30 баллов: Низкое восприятие риска саркопии.

31–60 баллов: Умеренное восприятие риска саркопии.

61–75 баллов: Высокое восприятие риска саркопии.

Более высокие баллы указывают на более высокое осознание риска саркопии, что может способствовать принятию профилактических мер и изменению поведения для снижения риска развития заболевания.

Табл. 19. Шкала восприятия риска саркопии у пожилых людей (SDRPS-OA).

Раздел	Утверждение	Оценка 1	Оценка 2	Оценка 3	Оценка 4	Оценка 5
Воспринимаемая восприимчивость	Я считаю, что пожилые люди подвержены риску развития саркопии.	1 – Совершенно не согласен	2 – Не согласен	3 – Не уверен	4 – Согласен	5 – Полностью согласен
Воспринимаемая восприимчивость	Я думаю, что у меня есть риск развития саркопии.	1 – Совершенно не согласен	2 – Не согласен	3 – Не уверен	4 – Согласен	5 – Полностью согласен
Воспринимаемая восприимчивость	Я считаю, что недостаточная физическая активность увеличивает риск саркопии.	1 – Совершенно не согласен	2 – Не согласен	3 – Не уверен	4 – Согласен	5 – Полностью согласен
Воспринимаемая восприимчивость	Я думаю, что неправильное питание способствует развитию саркопии.	1 – Совершенно не согласен	2 – Не согласен	3 – Не уверен	4 – Согласен	5 – Полностью согласен
Воспринимаемая восприимчивость	Я считаю, что наличие хронических заболеваний повышает риск саркопии.	1 – Совершенно не согласен	2 – Не согласен	3 – Не уверен	4 – Согласен	5 – Полностью согласен

Воспринимаемая восприимчивость	Я думаю, что снижение мышечной массы с возрастом неизбежно.	1 – Совершенно не согласен	2 – Не согласен	3 – Не уверен	4 – Согласен	5 – Полностью согласен
Воспринимаемая восприимчивость	Я считаю, что у меня есть факторы риска для развития саркопении.	1 – Совершенно не согласен	2 – Не согласен	3 – Не уверен	4 – Согласен	5 – Полностью согласен
Воспринимаемая восприимчивость	Я думаю, что мой образ жизни может способствовать развитию саркопении.	1 – Совершенно не согласен	2 – Не согласен	3 – Не уверен	4 – Согласен	5 – Полностью согласен
Воспринимаемая серьезность	Я считаю, что саркопения может привести к снижению качества жизни.	1 – Совершенно не согласен	2 – Не согласен	3 – Не уверен	4 – Согласен	5 – Полностью согласен
Воспринимаемая серьезность	Я думаю, что саркопения может увеличить риск падений.	1 – Совершенно не согласен	2 – Не согласен	3 – Не уверен	4 – Согласен	5 – Полностью согласен
Воспринимаемая серьезность	Я считаю, что саркопения может привести к потере независимости.	1 – Совершенно не согласен	2 – Не согласен	3 – Не уверен	4 – Согласен	5 – Полностью согласен
Воспринимаемая серьезность	Я думаю, что саркопения может увеличить риск госпитализации.	1 – Совершенно не согласен	2 – Не согласен	3 – Не уверен	4 – Согласен	5 – Полностью согласен
Воспринимаемая серьезность	Я считаю, что саркопения может осложнить лечение других заболеваний.	1 – Совершенно не согласен	2 – Не согласен	3 – Не уверен	4 – Согласен	5 – Полностью согласен
Воспринимаемая серьезность	Я думаю, что саркопения может привести к повышенным медицинским расходам.	1 – Совершенно не согласен	2 – Не согласен	3 – Не уверен	4 – Согласен	5 – Полностью согласен
Воспринимаемая серьезность	Я считаю, что саркопения является серьезной проблемой для пожилых людей.	1 – Совершенно не согласен	2 – Не согласен	3 – Не уверен	4 – Согласен	5 – Полностью согласен

Опросник U-TEST

Опросник U-TEST (Underweight, Thinness, Elderly, Strength Test) был разработан японскими исследователями в 2021 году как ответ на ограниченную эффективность широко распространённого инструмента SARC-F при скрининге саркопении у пациентов с ортопедической патологией. Исследование, проведённое в рамках проекта SPSS-OK (Screening for People Suffering Sarcopenia in Orthopedic cohort of Kobe), показало, что пациенты с заболеваниями опорно-двигательного аппарата требуют более адаптированного и точного подхода к выявлению саркопении [Kamitani и др., 2021]. Главной причиной создания U-TEST стала низкая чувствительность SARC-F в этой популяции. SARC-F был признан недостаточно информативным у ортопедических больных, что поднимало вопрос о необходимости разработки альтернативного, более чувствительного инструмента, сохраняющего простоту использования. Авторы поставили перед собой задачу создать шкалу, которая будет:

- достаточно компактной (включать минимум вопросов и не требовать сложного оборудования);
- удобной для клинической практики;
- соответствовать международным критериям диагностики (EWGSOP2, AWGS2019 и IWGS);
- сохранять высокую диагностическую точность.

U-TEST включает всего две простые анкеты и две легко измеримые клинические переменные: возраст и индекс массы тела (табл. 20):

- U – Underweight – Недостаточный вес

Пациенты с низким индексом массы тела ($ИМТ < 18,5 \text{ кг/м}^2$) имеют повышенный риск саркопении.

- T – Thinness – Истощение

Субъективное ощущение истончения мышц рук и ног служит индикатором мышечной потери.

- E – Elderly – Пожилой возраст

Возраст старше 75 лет рассматривается как один из независимых факторов риска саркопении.

- S – Strength – Сила

Оценка способности пациента встать со стула без опоры – простой функциональный тест на мышечную силу.

Вопрос «Мне трудно встать со стула без помощи рук» служит функциональным аналогом оценки силы хвата и скорости ходьбы, а вопрос «Я чувствую, что мои руки и ноги стали тоньше, чем раньше», наряду с низким ИМТ (менее $18,5 \text{ кг/м}^2$), отражает уменьшение мышечной массы и может рассматриваться как альтернатива биоимпедансному анализу. Исследователи показали, что диагностическая точность U-TEST была сопоставима с другими модифицированными шкалами (например, SARC-CalF), при этом инструмент оказался более простым и практичным. Внутренняя валидация продемонстрировала высокие значения чувствительности и специфичности, а площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,77, что указывает на хорошую дискриминативную способность.

Табл. 20. Опросник U-TEST

Компонент	Условие / Вопрос	Баллы
Недостаточный вес (Underweight)	ИМТ < 18,5 кг/м ²	2
Недостаточный вес (Underweight)	ИМТ ≥ 18,5 кг/м ²	0
Пожилой возраст (Elderly)	Возраст ≥ 75 лет	2
Пожилой возраст (Elderly)	Возраст < 75 лет	0
Слабость (Strength)	«Я не могу встать со стула без опоры на руки»	4
Слабость (Strength)	«Я могу встать со стула без опоры на руки»	0
Истощение (Thinness)	«Я чувствую, что мои руки и ноги стали тоньше, чем раньше»	3
Истощение (Thinness)	«Я не замечаю изменений в толщине рук и ног»	0

Интерпретация результатов:

0–2 балла: Низкий риск саркопении

≥3 баллов: Высокий риск саркопении; рекомендуется проведение дополнительного обследования

Опросник SarQoL

Опросник SarQoL (Sarcopenia Quality of Life) – это специализированный, валидированный инструмент, разработанный с целью количественной оценки качества жизни у пожилых пациентов, страдающих саркопенией. Он стал первым опросником, ориентированным не просто на выявление или классификацию саркопении, а именно на оценку её влияния на субъективное восприятие повседневной активности, функциональности и общего благополучия.

SarQoL был создан в 2015 году международной исследовательской группой под руководством Charlotte Beaudart в рамках сотрудничества с Европейским фондом остеопороза и мышечно-скелетных заболеваний [Beaudart и др., 2015]. Разработка опросника происходила с учётом клинических реалий и потребности в унифицированной шкале, способной учитывать как физические, так и психосоциальные последствия саркопении. Изначально инструмент разрабатывался на французском языке и позже был переведён и валидирован на английском, а впоследствии — более чем на 30 языков, включая русский. Русскоязычная адаптация SarQoL прошла процедуру валидации в популяции россиян в 2019 году. Исследование подтвердило её высокую надёжность и применимость в клинической практике гериатрии и внутренней медицины [Safonova и др., 2019].

Опросник включает 22 вопроса, содержащих 55 пунктов, сгруппированных в семь доменов (табл. 21):

- Физическое и психическое здоровье – общее самочувствие, усталость, тревожность, настроение.
- Локомоция – способность перемещаться, подниматься по лестнице, гулять.
- Состав тела – субъективное восприятие изменений массы и объема тела.
- Функциональность – выполнение рутинных задач и движений, требующих силы.
- Повседневная активность – уборка, покупки, гигиена, приготовление пищи.
- Досуг – участие в хобби, путешествиях, общественной жизни.
- Страхи – страх падений, потери независимости, госпитализации и др.

Каждое утверждение оценивается по 4-балльной шкале Лайкерта: от полного несогласия до полного согласия. В результате рассчитывается обобщённый балл, варьирующий от 0 до 100, где высокие значения соответствуют лучшему качеству жизни (табл. 22).

Интерпретация результатов [Fonfría-Vivas и др., 2023]:

Оценка ≤ 60 баллов – может свидетельствовать о наличии саркопении согласно критериям EWGSOP2 и требует дополнительной оценки мышечной функции и массы в соответствии с диагностическим алгоритмом.

Оценка ≤ 50 баллов – может указывать на наличие саркопенического ожирения по критериям ESPEN/EASO, особенно у пациентов с повышенным индексом массы тела, и требует комплексной оценки состава тела и метаболического профиля.

Табл. 21. Опросник SarQoL

Чувствуете ли Вы в настоящее время, что у Вас есть снижение:				
	выраженное	некоторое	незначительное	нет снижения
Силы в руках?				
Силы в ногах?				
Мышечной массы?				
Энергии?				
Физических возможностей?				
Ловкости?				
	часто	иногда	редко	никогда
Ощущаете ли Вы боль в мышцах?				

При легкой физической нагрузке (медленно ходить, гладить белье, вытирать пыль, мыть посуду, выполнять мелкий ремонт по дому – починить кран, подклеить обои; поливать в огороде и др.) испытываете ли Вы:				
	часто	иногда	редко	никогда
трудности?				
устаєте?				
чувствуете боль?				
При умеренной физической нагрузке (быстро ходить, мыть окна, пылесосить, мыть машину, полоть сорняки в огороде и др.), испытываете ли Вы:				
	часто	иногда	редко	никогда
трудности?				
устаєте?				
чувствуете боль?				
При интенсивной физической нагрузке (бег, поход на экскурсию, подъем тяжелых предметов, передвижение мебели, вскапывание в огороде и др.), испытываете ли Вы:				
	часто	иногда	редко	никогда
трудности?				
устаєте?				
чувствуете боль?				
	да, очень	да, в какой-то степени	да, немного	нет, совсем нет
Чувствуете ли Вы себя старым (старой)?				
Чувствуете ли Вы ограничения в следующем:				
	значительные	некоторые	незначительные	нет
продолжительности пеших прогулок				
частоте пеших прогулок				
расстоянии, которое вы можете пройти				
скорости, с которой вы можете ходить				
длине вашего шага				

При ходьбе:						
	часто	временами		редко	никогда	
я не могу гулять						
чувствуете ли вы себя очень уставшим?						
вынуждены ли вы садиться, чтобы отдохнуть?						
сложно ли вам достаточно быстро перейти улицу?						
сложно ли вам ходить по неровной поверхности?						
	часто	временами		редко	никогда	
Сложно ли Вам удерживать равновесие:						
	очень часто	временами		редко	никогда	
Как часто Вы падаете?						
	да, очень	да, в какой-то степени		да, немного	нет, совсем нет	
Как Вы думаете, изменилась ли Ваша внешность?						
Если на вопрос 13 Вы ответили «Да», то в чем это проявляется? (Выберите любое количество ответов)	изменился вес (вы прибавили или потеряли в весе)	появились морщины	снизился рост	уменьшилась мышечная масса	стали выпадать волосы	волосы стали седыми
	да, очень	да, в какой-то степени		да, немного	нет, совсем нет	
Если на вопрос 13 Вы ответили «Да», расстроены ли Вы этими изменениями?						

При ходьбе:					
	да, очень	да, немного	нет, совсем нет		
Чувствуете ли Вы себя немощным?					
Испытываете ли Вы в настоящее время затруднения при выполнении следующих действий:					
	не в состоянии выполнить	выполняю с большим трудом	выполняю с большими затруднениями	выполняю без затруднений	затрудняюсь ответить
подняться на один пролет лестницы?					
подняться на несколько пролетов лестницы?					
подняться на одну или несколько ступеней, не держась за перила?					
присесть на корточки или встать на колени?					
согнуться или наклониться, чтобы поднять с пола какой-либо предмет?					
подняться с пола, при этом ни за что не держась?					
подняться с низкого стула, не имеющего подлокотников?					
перейти из положения сидя в положение стоя?					
переносить тяжелые предметы (большие пакеты с покупками, кастрюлю, наполненную водой, и т. д.)?					
открыть бутылку или банку?					
ездить в общественном транспорте?					

Испытываете ли Вы в настоящее время затруднения при выполнении следующих действий:					
	не в состоянии выполнять	выполняю с большим трудом	выполняю с большими затруднениями	выполняю без затруднений	затрудняюсь ответить
садиться или выходить из автомобиля?					
ходить по магазинам?					
выполнять домашнюю работу (заправлять постель, пылесосить, гладить, мыть посуду и т. д.)?					
	да, очень	да, в какой-то степени	да, немного	нет, совсем нет	
Ограничивает ли слабость в мышцах Ваши движения?					
	страх боли	страх того, что вы не сможете выполнить эти движения	страх усталости после выполнения этих движений	страх падения	другое:
Если на вопрос 18 вы ответили «Да», то назовите причины (выберите любое количество ответов):					
	я сексуально не активен (не активна)	да, полностью ограничивает	да, в какой-то степени	да, немного	нет, совсем нет
Ограничивает ли мышечная слабость Вашу сексуальную активность?					

Испытываете ли Вы в настоящее время затруднения при выполнении следующих действий:				
	увеличилось	снизилось	не изменилось	я никогда не выполнял(а) физических упражнений и не участвовал(а) в спортивных мероприятиях
Как изменилось выполнение Вами физических упражнений / участие в спортивных мероприятиях?				
	Увеличился	Снизился	Не изменился	Я никогда не занимался (не занималась) активным досугом
Как изменился Ваш досуг (поход в гости, садоводство, мелкий ремонт по дому – починить кран, подклеить обои, творчество, охота/рыбалка, общение по интересам, игры в карты, прогулки и т. д.)?				

Табл. 22. Практическая интерпретация общего балла опросника SarQoL

Балл SarQoL	Интерпретация
≥ 75	Высокое качество жизни. Нет выраженных ограничений, саркопения не оказывает значительного влияния.
60–74	Умеренное качество жизни. Возможны отдельные функциональные трудности. Необходима профилактика ухудшения.
< 60	Низкое качество жизни. Саркомоторные и психоэмоциональные ограничения выражены. Требуется комплексное вмешательство.
< 50	Возможное саркопеническое ожирение или тяжёлая саркопения с влиянием на образ жизни. Рекомендуется углублённое обследование.

Опросник IPAQ

Международный опросник физической активности (IPAQ, International Physical Activity Questionnaire) – это стандартизированный инструмент для оценки уровня физической активности у взрослых. Он широко используется в эпидемиологических исследованиях и общественном здравоохранении для мониторинга физической активности населения.

Международный опросник физической активности (IPAQ) был разработан в конце 1990-х годов международным консорциумом исследователей в области общественного здравоохранения по инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и при поддержке Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), а также институтов Швеции, Финляндии, Бразилии, Австралии и других стран. Главной задачей при создании IPAQ было разработать унифицированный, надёжный и воспроизводимый инструмент, который позволял бы оценивать уровень физической активности взрослых людей (от 15 до 69 лет) в разных странах и культурах, в целях:

- мониторинга глобальных тенденций физической активности и гиподинамии;
- оценки связи между уровнем активности и рисками хронических заболеваний (СД 2 типа, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и др.);
- оценки влияния профилактических и оздоровительных программ в рамках стратегий общественного здравоохранения;
- сравнения данных между странами и регионами на международном уровне;
- включения в национальные системы эпиднадзора, в том числе в рамках исследований, поддерживаемых ВОЗ.

Масштабное многоцентровое исследование по оценке надёжности и валидности IPAQ проводилось в 12 странах, включая как индустриально развитые, так и развивающиеся государства [Craig и др., 2003]. Основные результаты исследования показали:

- Надёжность (test–retest): средние корреляции около 0.80, что сопоставимо с другими проверенными опросниками.
- Критериальная валидность (сравнение с объективными методами, например, акселерометрией): корреляции составили 0.30, что характерно для всех самооценочных шкал физической активности.
- Установлено, что городские выборки демонстрировали высшую воспроизводимость, чем сельские, вероятно, вследствие более высокой образованности и стабильности образа жизни.

Особенностью IPAQ стало то, что он охватывает все домены активности, в отличие от, например, BRFSS (Behavioral Risk Factor Surveillance System), оценивающей преимущественно досуговую активность. Это делает IPAQ особенно ценным в странах с высокой долей транспортной или трудовой активности (например, Россия, Индия, страны Африки и Азии).

В ходе валидации было принято решение исключить вопросы о темпе ходьбы и езды на велосипеде, поскольку они не оказывали значимого влияния на показатели достоверности. Также установлено, что добавление информации о

сидении только по будням более точно отражает поведенческий паттерн в урбанизированных обществах.

IPAQ может использоваться для скрининга низкого уровня физической активности, что является одним из важных факторов риска саркопении. Использование IPAQ позволяет:

- выявлять гиподинамию как фактор вторичного саркопенического процесса;
- оценивать эффективность программ физической реабилитации у пожилых;
- исследовать взаимосвязь между активностью и потерей мышечной массы/силы.

IPAQ представлен в двух версиях:

- Короткая форма (Short Form, IPAQ-SF): состоит из 7 вопросов и предназначена для быстрой оценки физической активности за последние 7 дней (табл. 23).
- Полная форма (Long Form, IPAQ-LF): включает более подробные вопросы, охватывающие различные сферы жизни, такие как работа, транспорт, домашние дела и досуг (табл. 24).

Опросник оценивает следующие виды активности:

- Интенсивная физическая активность (например, бег, аэробика).
- Умеренная физическая активность (например, быстрая ходьба, легкие физические упражнения).
- Ходьба.
- Время, проведенное в сидячем положении.

Интерпретация результатов.

Результаты IPAQ выражаются в МЕТ-минуты в неделю (МЕТ – метаболический эквивалент задачи). Для каждой категории активности (табл. 25) рассчитываются МЕТ-минуты следующим образом:

- Интенсивная активность: $8.0 \text{ МЕТ} \times \text{минуты} \times \text{дни}$
- Умеренная активность: $4.0 \text{ МЕТ} \times \text{минуты} \times \text{дни}$
- Ходьба: $3.3 \text{ МЕТ} \times \text{минуты} \times \text{дни}$

Общий уровень физической активности классифицируется следующим образом:

- Низкий уровень: менее 600 МЕТ-мин/неделю
- Умеренный уровень: 600–3000 МЕТ-мин/неделю
- Высокий уровень: более 3000 МЕТ-мин/неделю

Пример расчёта:

Если участник сообщает о 3 днях интенсивной активности по 30 минут:

$$3 \text{ дня} \times 30 \text{ минут} \times 8.0 \text{ МЕТ} = 720 \text{ МЕТ-минут}$$

Если также сообщает о 5 днях ходьбы по 20 минут:

$$5 \text{ дней} \times 20 \text{ минут} \times 3.3 \text{ МЕТ} = 330 \text{ МЕТ-минут}$$

Общий результат: $720 + 330 = 1050 \text{ МЕТ-минут}$ в неделю $\rightarrow$ Умеренный уровень активности

Табл. 23. Категории уровня физической активности

Категория	Критерии
Низкий уровень	Не соответствует критериям умеренного или высокого уровня активности.
Умеренный уровень	Соответствует одному из следующих критериев: – 3 или более дней интенсивной активности по 20 минут в день; – 5 или более дней умеренной активности или ходьбы по 30 минут в день; – 5 или более дней любой комбинации активности, дающей не менее 600 MET-минут в неделю.
Высокий уровень	Соответствует одному из следующих критериев: – 3 или более дней интенсивной активности, дающей не менее 1500 MET-минут в неделю; – 7 дней любой комбинации активности, дающей не менее 3000 MET-минут в неделю.

Табл. 24. Длинная форма IPAQ (IPAQ-LF)

№	Вопрос
1	Сколько дней в течение последних 7 дней вы занимались интенсивной физической активностью?
2	Сколько минут в день вы обычно тратили на интенсивную физическую активность в эти дни?
3	Сколько дней в течение последних 7 дней вы занимались умеренной физической активностью?
4	Сколько минут в день вы обычно тратили на умеренную физическую активность в эти дни?
5	Сколько дней в течение последних 7 дней вы ходили пешком по любой причине (включая работу, покупки и пр.)?
6	Сколько минут в день вы обычно тратили на ходьбу в эти дни?
7	Сколько времени в среднем за день вы проводили сидя (в рабочие дни)?

Табл. 25. Короткая форма IPAQ (IPAQ-SF)

Сфера	Описание
1. Физическая активность на работе	Типы и продолжительность физической нагрузки во время выполнения рабочих обязанностей.
2. Активность при передвижении (транспорт)	Ходьба и езда на велосипеде при передвижении из одного места в другое.
3. Домашняя и семейная активность	Физическая активность дома: уборка, садоводство и пр.
4. Досуг и свободное время	Спорт, тренировки, активные игры и т.п.
5. Время сидения (будни и выходные)	Общее время, проведенное сидя в будние и выходные дни.

Шкала «Возраст - не помеха»

Шкала «Возраст – не помеха» – это отечественный опросник, разработанный с целью оценки восприятия людьми пожилого возраста собственной физической активности, функционального состояния и отношения к возрасту [Ткачева О.Н. и др., 2017]. Она позволяет судить о субъективной установке человека в отношении старения и его способности адаптироваться к возрастным изменениям. Шкала активно используется в гериатрической практике в России и странах СНГ как инструмент самодиагностики и психологической оценки при проведении оздоровительных программ, профилактике синдрома старческой астении и саркопении. Шкала «Возраст – не помеха» включена в клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по диагностике и лечению синдрома старческой астении (табл. 26).

Шкала была разработана в рамках концепции активного долголетия для:

- выявления установок, способствующих поддержанию активности и физической независимости в пожилом возрасте;
- оценки мотивации к движению и самореализации;
- диагностики рисков изоляции, депрессии, сниженной двигательной активности.

Она опирается на психологические и социальные аспекты старения, являясь инструментом первичного скрининга и частью программы геронтологической оценки. У пожилых пациентов без выраженных соматических ограничений – для первичного скрининга рисков саркопении, связанных со сниженной мотивацией и гиподинамией. Несмотря на то, что шкала

«Возраст – не помеха» изначально не была разработана в качестве инструмента для прямой диагностики саркопии, её использование может быть целесообразным в рамках комплексной гериатрической оценки. Некоторые вопросы, включённые в шкалу, опосредованно затрагивают ключевые клинические проявления саркопии, что позволяет рассматривать её как потенциальный инструмент предварительного скрининга в рутинной практике. Так, вопросы, касающиеся непреднамеренной потери массы тела и нарушений локомоторной функции, способны служить индикаторами снижения мышечной массы и мышечной силы – основных компонентов клинического определения саркопии согласно рекомендациям EWGSOP2. Таким образом, при наличии положительных ответов по соответствующим пунктам шкалы может возникнуть обоснованное подозрение на наличие или высокий риск развития саркопии (табл. 27).

Табл. 26. Шкала «Возраст - не помеха»

Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев? (Вес)	Да/Нет
Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или Слуха?	Да/Нет
Были ли у Вас в течение последнего года Травмы, связанные с падением?	Да/Нет
Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (Настроение)	Да/Нет
Есть ли у Вас проблемы с Памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/Нет
Страдаете ли Вы недержанием Мочи?	Да/Нет
Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 м/ подъем на 1 лестничный пролет)	Да/Нет
Интерпретация результатов: За каждый положительный ответ начисляется 1 балл. Результат 2 балла и менее – нет старческой астении, 3–4 балла – вероятная преастения, 5–7 баллов – вероятная старческая астения.	

Табл. 26. Шкала «Возраст - не помеха»

Аспект	Значение
Мотивация к движению	Высокие баллы по шкале часто коррелируют с сохранённой физической активностью и соответствующим уровнем двигательной нагрузки. Это косвенно снижает риск саркопении.
Психологическая устойчивость	Позитивное восприятие старения ассоциировано с большей приверженностью к тренировочным и реабилитационным программам при лечении саркопении.
Выявление риска гиподинамии	Низкие баллы могут свидетельствовать о социальной изоляции, снижении мотивации к движению и как следствие — повышенном риске развития саркопении.
Комплексная гериатрическая оценка	Может быть включена в мультидисциплинарные шкалы наряду с SARC-F, SARC-CalF, IPAQ и другими для более полной картины функционального и эмоционального статуса пациента.

Опросник *DETERMINE*

Опросник DETERMINE был разработан в рамках инициативы Nutrition Screening Initiative (NSI) в начале 1990-х годов в США [Posner и др., 1993]. NSI – совместный проект Американской диетической ассоциации (ныне Академия питания и диетологии), Национального института по проблемам старения и Американской медицинской ассоциации. Целью создания опросника было предоставление простого и доступного инструмента для раннего выявления пожилых людей, находящихся в группе риска по недоеданию, с последующим направлением их на более детальную оценку и вмешательство. Опросник включает 10 утверждений (табл. 28), каждое из которых оценивает определённый фактор риска:

- Наличие хронических заболеваний.
- Плохой аппетит или проблемы с приёмом пищи.
- Потеря зубов или проблемы с жеванием.
- Экономические трудности.
- Социальная изоляция.
- Приём нескольких лекарств.
- Непроизвольная потеря или набор веса.
- Необходимость помощи в самообслуживании.
- Возраст старше 80 лет.
- Проблемы с памятью или депрессия.

Пациенту необходимо ответить на каждый пункт, после чего рассчитывается итоговая сумма баллов.

Интерпретация результатов.

Каждое утверждение имеет весовой коэффициент. После прохождения опросника суммируются баллы. Интерпретация результата производится следующим образом:

- 0–2 балла: низкий риск недоедания.
- 3–5 баллов: умеренный риск недоедания.
- 6 и более баллов: высокий риск недоедания.

Несмотря на то, что опросник DETERMINE (Nutrition Screening Initiative) изначально был разработан для скрининга нутритивной недостаточности у пожилых людей, его применение может быть обосновано и в контексте диагностики саркопении. Саркопения, как известно, тесно ассоциирована с нутритивными нарушениями, особенно у пациентов пожилого возраста, и характеризуется прогрессирующим снижением мышечной массы и силы, нередко возникающим на фоне недостаточного белково-энергетического питания. Опросник DETERMINE позволяет выявить ряд ключевых факторов риска, которые патофизиологически и клинически сопряжены с развитием саркопении, включая:

- непроизвольную потерю массы тела, которая отражает негативный энергетический баланс и катаболическую направленность метаболизма;
- снижение аппетита и/или проблемы с приёмом пищи, обусловленные соматическими или психоземotionalными нарушениями;
- социальную изоляцию и снижение когнитивной активности, что приводит к гиподинамии и ухудшению соблюдения диетологических рекомендаций;
- возрастной порог >80 лет и полипрагмазию, оба фактора ассоциированы с ухудшением нутритивного статуса и функциональных резервов организма.

Несмотря на его неспецифическую направленность, опросник DETERMINE может рассматриваться как ценный вспомогательный инструмент на этапах предварительного скрининга пациентов с подозрением на саркопению, особенно в условиях амбулаторного приёма и в практике гериатрических служб, способствуя выявлению риска, его стратификации и формированию последующей тактики ведения. Высокий суммарный балл по опроснику может служить основанием для направления пациента на углублённую оценку мышечной массы и силы (например, с использованием DXA, биоимпедансного анализа или динамометрии).

Табл. 28. Опросник DETERMINE

№	Утверждение	Баллы
1	У меня есть болезнь или состояние, которое заставляет меня менять способ питания.	2
2	Я ем мало из-за плохого аппетита, проблем с пищеварением, жеванием или глотанием.	3
3	У меня есть проблемы с зубами, которые затрудняют жевание пищи.	2
4	У меня не хватает денег, чтобы регулярно покупать нужные продукты.	4

№	Утверждение	Баллы
5	Я часто ем один, потому что у меня нет, с кем поесть.	1
6	Я ежедневно принимаю три и более лекарств, отпускаемых по рецепту или без него.	1
7	За последние полгода я непреднамеренно потерял(а) или набрал(а) вес.	2
8	Мне трудно готовить, делать покупки или самостоятельно есть.	2
9	Мне больше 80 лет.	1
10	У меня бывают периоды подавленности, тревожности или ухудшения памяти.	1

Шкала оценки питания (MNA)

Mini Nutritional Assessment (MNA) – это международно признанный инструмент для оценки нутритивного статуса пожилых людей. Он широко используется в клинической практике для выявления риска недоедания и оценки степени нутритивной недостаточности. MNA был разработан в 1990-х годах группой исследователей из Франции, Швейцарии и США при поддержке Nestlé Nutrition [Vellas и др., 1999]. Целью было создание простого и надёжного инструмента для раннего выявления риска недоедания у пожилых пациентов, чтобы своевременно проводить нутритивные вмешательства.

Полная версия MNA состоит из 18 пунктов, охватывающих четыре области:

– Антропометрические данные: вес, рост, индекс массы тела (ИМТ), окружность голени.

– Общие данные: мобильность, наличие острых заболеваний или психологического стресса.

– Диетические данные: количество приёмов пищи, приём жидкости, самостоятельность при еде.

– Субъективная оценка: самооценка здоровья и питания.

Интерпретация результатов:

24–30 баллов: нормальный нутритивный статус.

17–23,5 балла: риск недоедания.

<17 баллов: недоедание.

Существует также сокращённая форма – MNA-SF (Short Form), включающая 6 вопросов и предназначенная для быстрого скрининга. Она может использоваться как самостоятельный инструмент или как первый этап перед полной оценкой.

Интерпретация результатов:

12–14 баллов: нормальный нутритивный статус.

8–11 баллов: риск недоедания.

0–7 баллов: недоедание.

В соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста» (2021), опросник Mini Nutritional Assessment (MNA) официально признан и рекомендован в качестве первичного скринингового инструмента для оценки нутритивного статуса у лиц старших возрастных групп (табл. 29). Этот инструмент, валидированный и широко применяемый в международной клинической практике, отличается высокой чувствительностью и простотой использования, что позволяет эффективно выявлять риск развития мальнутриции или наличие уже имеющегося нутритивного дефицита. Применение шкалы MNA в рутинной амбулаторной и стационарной практике способствует раннему выявлению пациентов, нуждающихся в более глубокой диагностике и последующем проведении нутритивной поддержки. Клинические рекомендации подчёркивают значимость использования шкалы MNA как первого этапа диагностического алгоритма, направленного на своевременное обнаружение мальнутриции, что, в свою очередь, имеет критическое значение в контексте профилактики и лечения саркопении. Снижение нутритивного статуса рассматривается как один из ключевых патогенетических факторов в развитии мышечной недостаточности и функционального ухудшения у пациентов пожилого возраста.

Применение опросника MNA у пациентов с саркопенией оправдано как с позиции патогенетических связей между мальнутрицией и утратой мышечной массы, так и с точки зрения необходимости стратификации риска и планирования индивидуализированных вмешательств. Установлено, что пациенты с саркопенией часто имеют сопутствующий нутритивный дефицит, даже при сохранённой массе тела или индексе массы тела в пределах нормы, что делает традиционные антропометрические оценки недостаточно информативными. Использование MNA позволяет выявить субклинические формы мальнутриции, которые способствуют прогрессированию саркопении за счёт нарушенного белкового обмена, дефицита витаминов и микроэлементов, а также системного воспаления. Интеграция шкалы MNA в алгоритмы диагностики саркопении усиливает клиническую значимость мультидисциплинарного подхода, позволяя не только подтверждать диагноз саркопении, но и своевременно выявлять модифицируемые факторы риска, такие как мальнутриция. Это, в свою очередь, создаёт основу для раннего начала нутритивной поддержки, улучшения функционального статуса и прогноза у пожилых пациентов.

Табл. 29. Краткая шкала оценки питания (Mini Nutritional Assessment, MNA)

Снизилось ли за последние 3 месяца количество пищи, которое Вы съедаете, из-за потери аппетита, проблем с пищеварением, из-за сложностей при пережевывании и глотании?	серьезное уменьшение количества съедаемой пищи - 0 баллов умеренное уменьшение - 1 балл нет уменьшения количества съедаемой пищи - 2 балла
Потеря массы тела за последние 3 месяца	потеря массы тела более, чем на 3 кг - 0 баллов не знаю - 1 балл потеря массы тела от 1 до 3 кг - 2 балла нет потери массы тела - 3 балла
Подвижность	прикован к кровати/стулу - 0 баллов способен вставать с кровати/стула, но не выходит из дома - 1 балл выходит из дома - 2 балла
Острое заболевание (психологический стресс) за последние 3 месяца	да - 0 баллов нет - 2 балла
Психоневрологические проблемы	серьезное нарушение памяти или депрессия - 0 баллов умеренное нарушение памяти - 1 балл нет нейрорпсихологических проблем - 2 балла
Индекс массы тела	меньше 19 кг/м ² - 0 баллов 19 - 20 кг/м ² - 1 балл 21 - 22 кг/м ² - 2 балла 23 кг/м ² и выше - 3 балла
Сумма баллов за скрининговую часть: _____/14	
Интерпретация: Если сумма баллов за скрининговую часть составила 12 - 14 баллов - нормальный статус питания. Если сумма баллов по скрининговой части составила менее 12 баллов - продолжить опрос далее.	

Продолжение таблицы 29

Живет независимо (не в доме престарелых или больнице)	нет - 0 баллов да - 1 балл
Принимает более трех лекарств в день	да - 0 баллов нет - 1 балл
Пролежни и язвы кожи	да - 0 баллов нет - 1 балл
Сколько раз в день пациент полноценно питается	1 раз - 0 баллов 2 раза - 1 балл 3 раза - 2 балла
Маркеры потребления белковой пищи:	если 0 - 1 ответ "да" - 0 баллов если 2 ответа "да" - 0,5 балла если 3 ответа "да" - 1 балл
одна порция молочных продуктов (1 порция = 1 стакан молока, 60 г творога, 30 г сыра, 3/4 стакана йогурта) в день (да/нет)	
две или более порции бобовых и яиц в неделю (1 порция = 200 г бобовых, 1 яйцо) (да/нет)	
мясо, рыба или птица каждый день (да/нет)	
Съедает две или более порций фруктов или овощей в день (1 порция = 200 г овощей, 1 любой фрукт среднего размера)	нет - 0 баллов да - 1 балл
Сколько жидкости выпивает в день	меньше 3 стаканов - 0 баллов 3 - 5 стаканов - 0,5 балла больше 5 стаканов - 1 балл

Окончание таблицы 29

Способ питания	не способен есть без помощи - 0 баллов ест самостоятельно с небольшими трудностями - 1 балл ест самостоятельно - 2 балла
Самооценка состояния питания	оценивает себя как плохо питающегося - 0 баллов оценивает свое состояние питания неопределенно - 1 балл оценивает себя как не имеющего проблем с питанием - 2 балла
Состояние здоровья в сравнении с другими людьми своего возраста	не такое хорошее - 0 баллов не знает - 0,5 балла такое же хорошее - 1 балл лучше - 2 балла
Окружность по середине плеча	20 см и меньше - 0 баллов 21 - 22 см - 0,5 балла 23 см и больше - 1 балл
Окружность голени	меньше 31 см - 0 баллов 31 см и больше - 1 балл
Общий балл: _____/30 Интерпретация результатов: > 23,5 баллов - нормальный статус питания 17 - 23,5 баллов - риск недостаточности питания (мальнутриции) < 17 баллов - недостаточность питания (мальнутриция)	

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ В ДИАГНОСТИКЕ САРКОПИИ

Функциональные тесты для выявления саркопии являются критически важными инструментами, направленными на оценку снижения мышечной силы и функциональных возможностей у пожилых людей – демографической группы, особенно уязвимой к развитию саркопии. Наиболее часто используемые функциональные тесты включают измерение силы хвата кисти (Hand Grip Strength, HGS), тест «Встань и иди» (Timed Up and Go, TUG), батарею тестов физической работоспособности (Short Physical Performance Battery, SPPB), тест скорости ходьбы, 5-кратное вставание со стула и другие. Эти методы позволяют оценить ключевые параметры физического функционирования – силу, равновесие, подвижность и выносливость. Так, HGS признан надежным предиктором общей мышечной силы, тест TUG позволяет быстро и объективно оценить мобильность и риск падений, а SPPB обеспечивает интегральную оценку статико-динамического равновесия, скорости ходьбы и силы нижних конечностей.

Проведение функциональных тестов играет решающую роль в клинической практике, особенно на этапах первичного скрининга и стратификации риска. Учитывая, что клинические признаки саркопии могут развиваться скрытно, объективные тесты позволяют своевременно выявить снижение физической функции ещё до появления выраженной симптоматики. Это особенно важно в амбулаторных и геронтологических службах, где возможность быстрого и валидного функционального тестирования позволяет направлять ресурсы на наиболее уязвимые группы пациентов. Современные диагностические алгоритмы, рекомендованные международными экспертными группами (EWGSOP2, AWGS, SCWD), включают функциональные тесты в качестве обязательных критериев постановки диагноза «вероятная» или «подтверждённая» саркопия. Более того, низкие значения по результатам таких тестов являются независимыми предикторами неблагоприятного прогноза, включая повторные госпитализации и снижение качества жизни.

Измерение силы хвата кисти

Измерение силы хвата кисти (Hand Grip Strength, HGS) – это метод количественной оценки изометрической силы мышц кисти с использованием динамометра. Метод измерения силы хвата был впервые описан в 1950-х годах, но его клиническое значение в оценке функционального статуса и питания стало активно изучаться с 1980-х годов [Mathiowetz и др., 1985]. С конца 1990-х годов тест получил широкое признание как ключевой компонент оценки саркопии. Сила хвата признана надёжным и валидным маркером низкой мышечной силы, что делает её ключевым диагностическим критерием саркопии согласно международным рекомендациям EWGSOP2 и AWGS.



Рис. 20. Определение силы хвата кисти мышечной силы.

Методика выполнения: пациент сидит на стуле или стоит, рука опущена вниз или находится под углом 90° , предплечье в нейтральном положении; пациент сжимает динамометр максимально сильно в течение 3–5 секунд; тест проводится 2–3 раза на каждой руке, с интервалом 30–60 секунд; записывается наибольшее значение (Рисунок. Определение силы хвата кисти.png).

Оценка результатов: результаты выражаются в килограммах (кг). Значения ниже пороговых (табл. 30) указывают на снижение

Табл. 30. Пороговые значения силы хвата кисти

Рекомендации	Мужчины (HGS $\leq$, кг)	Женщины (HGS $\leq$, кг)
EWGSOP2 (2019)	≤ 27 кг	≤ 16 кг
AWGS (2019)	≤ 26 кг	≤ 18 кг
FNIIH (2014)	< 26 кг (BMI _{искорр.})	< 16 кг (BMI _{искорр.})

Измерение скорости ходьбы

Тест на скорость ходьбы (Gait Speed Test) представляет собой функциональную пробу, оценивающую способность пациента передвигаться по ровной поверхности на заранее заданной дистанции – чаще всего 4 метра – в привычном для него темпе. Полученный результат измеряется в метрах в секунду (м/с) и отражает совокупное состояние нескольких физиологических систем, включая опорно-двигательную, сердечно-сосудистую, дыхательную и нервную. Метод оценки скорости ходьбы стал использоваться в гериатрии с 1980-х годов. Одним из первых его валидировал Studenski S. [Studenski и др., 1994], а позднее – в крупном исследовании *Health ABC Study* [Simonsick и др., 2001], где было показано, что скорость ходьбы является сильным предиктором смертности и инвалидизации у пожилых пациентов.

Основная цель измерения скорости ходьбы – объективная оценка физической работоспособности, мобильности и риска падений у пожилых пациентов. Показатель скорости ходьбы также используется для стратификации риска

функциональной зависимости и как критерий при диагностике саркопении и синдрома хрупкости. Скорость ходьбы $<0,8$ м/с считается маркером снижения функциональной мобильности и потенциальной саркопении. По данным EWGSOP2, замедленная скорость ходьбы может служить дополнительным критерием тяжёлой саркопении.

Необходимое оборудование для проведения теста на скорость ходьбы включает:

- Отмеченный участок пути, чаще всего длиной 4 метра;
- Секундомер или мобильное приложение для фиксации времени;
- Ровная и безопасная поверхность (например, участок коридора или помещение клиники);
- Стул для посадки пациента при необходимости.

Методика проведения тестов на скорость ходьбы (Рисунок. Определение скорости ходьбы.png)

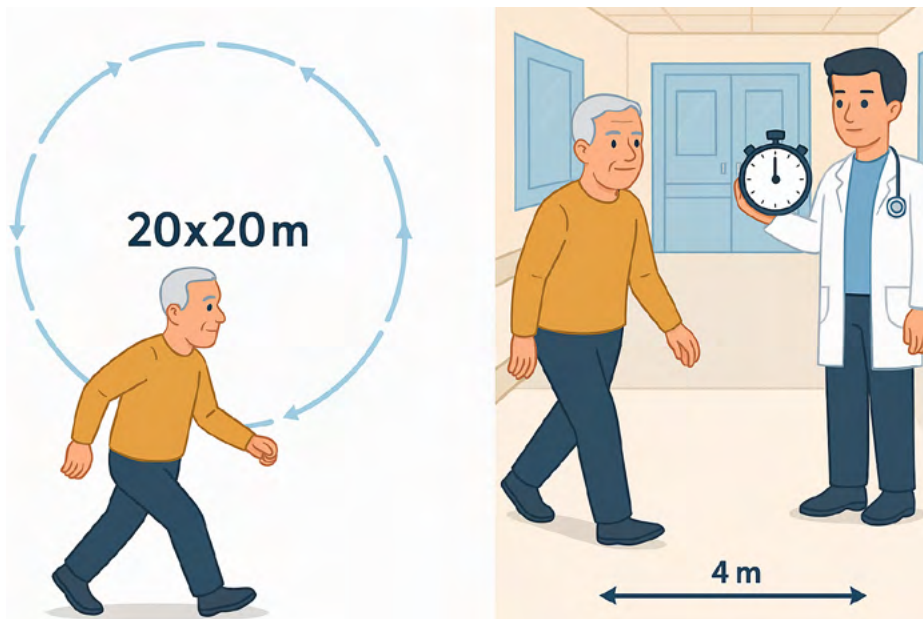


Рис. 21. Определение скорости ходьбы

1. Тест скорости ходьбы на 4 метра (4-meter Gait Speed Test)

Этот тест позволяет оценить базовую двигательную активность пациента и часто используется как скрининговый инструмент при выявлении саркопении. Перед началом испытания пациенту дают чёткие инструкции:

- необходимо пройти расстояние в 4 метра в комфортном, привычном для него темпе;
- начальная и конечная точки дистанции чётко размечаются на ровной поверхности (например, в коридоре или кабинете);
- засекается время с момента, когда пациент делает первый шаг, до пересечения финишной линии обеими ногами.

Расчёт:

Скорость ходьбы (м/с) = 4 метра ÷ время (в секундах)

Тест выполняется дважды, с небольшим перерывом; фиксируется наилучший результат.

Значения <0,8–1,0 м/с ассоциированы с повышенным риском саркопении и функциональных нарушений (табл. 31).

2. Тест ходьбы на 400 метров (400-meter Walk Test)

Этот тест применяется для оценки выносливости, способности к самостоятельному передвижению и переносимости продолжительной физической нагрузки:

– Пациенту предлагается преодолеть дистанцию в 400 метров, что эквивалентно 20 проходам по прямому отрезку длиной 20 метров с обязательным разворотом на каждом конце трассы.

– Тест выполняется на ровной поверхности по замкнутому маршруту или размеченному прямому участку.

– Инструкция: пройти дистанцию максимально возможным темпом, но не бегом.

– Разрешается до двух коротких остановок для отдыха. Если требуются более длительные или частые остановки, тест считается не завершённым.

– Фиксируется общее время, затраченное пациентом на преодоление всей дистанции.

Продолжительность теста более 6–7 минут, либо невозможность его завершения могут указывать на существенное снижение физической выносливости, что характерно для выраженной саркопении и синдрома хрупкости.

Табл. 31. Пороговые значения скорости ходьбы по рекомендациям

Рекомендация	Пороговое значение (м/с)	Интерпретация
EWGSOP2 (2019)	< 0,8 м/с	Функциональное ухудшение, тяжёлая саркопения
AWGS (2019)	< 1,0 м/с	Высокий риск слабости у пожилых
Fried Criteria	< 0,65–0,76 м/с	Критерий хрупкости по полу и росту

Тест вставания со стула

Тест вставания со стула (Chair Stand Test) – это клинический функциональный тест, оценивающий силу и выносливость мышц нижних конечностей путём измерения времени, за которое пациент выполняет пять последовательных вставаний со стула без помощи рук. Тест был впервые описан в рамках Short Physical Performance Battery (SPPB), разработанного Джеком Гурвичем и коллегами в 1994 году [Guralnik и др., 1994].

Цель теста – оценить силу и функциональную способность мышц нижних конечностей, что особенно важно при скрининге и диагностике саркопении, а также

при оценке риска падений, инвалидизации и общей функциональной независимости у пожилых людей. Тест обладает высокой клинической ценностью: его чувствительность и специфичность в отношении саркопении оцениваются на уровне 70–85%. Он рекомендован EWGSOP2 (2019) как один из тестов подтверждения функционального дефицита при установленной низкой мышечной массе.

Для проведения теста необходимо:

- Стул (высота 43–45 см) без подлокотников, устойчивый
- Секундомер
- Пространство 1.5–2 м

Методика выполнения (Рисунок. Тест вставания со стула.png):

1. Пациент садится на стул, руки скрещены на груди.
2. По команде «начали» пациент должен встать и сесть 5 раз подряд как можно быстрее, не используя руки.
3. Засекается время от команды «начали» до момента окончания пятого приседания.
4. Если пациент не может выполнить тест без помощи рук, это также считается диагностически значимым.

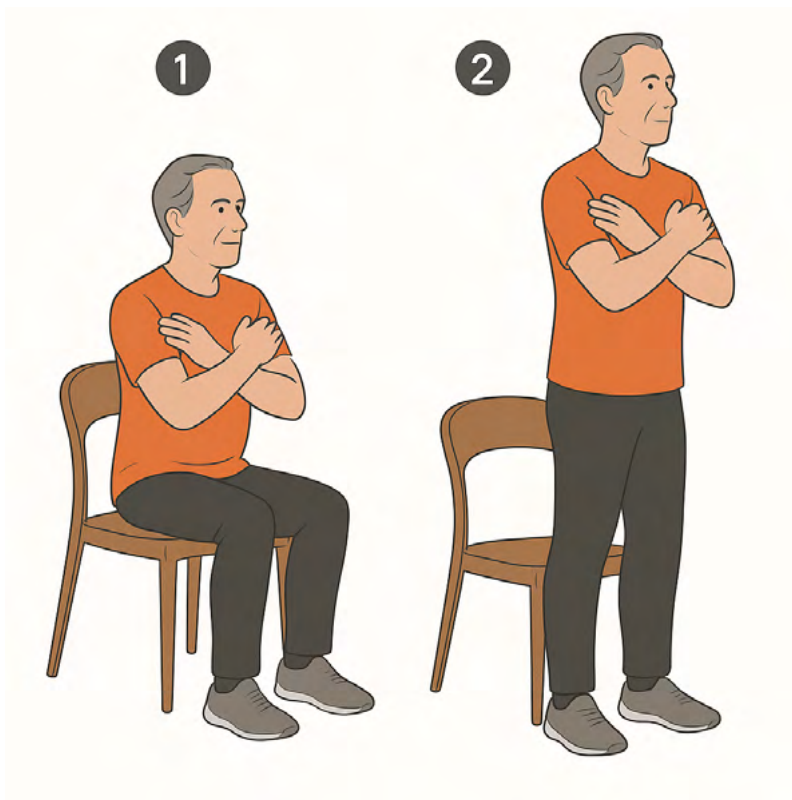


Рис. 22. Тест вставания со стула

Результаты выражаются во времени (в секундах), за которое выполнено 5 вставаний. Также может фиксироваться невозможность выполнения теста (табл. 32)

Согласно рекомендациям EWGSOP2 (2019):

– Время >15 секунд указывает на низкую физическую производительность, при наличии сниженной мышечной силы и/или массы расценивается как тяжёлая саркопения.

– Невозможность выполнения теста без рук = выраженная мышечная слабость.

Табл. 32. Интерпретация результатов теста вставания со стула

Источник	Пороговое значение	Интерпретация
EWGSOP2 (2019)	>15 сек (5 вставаний)	Низкая физическая производительность
SPPB (Guralnik, 1994)	Балл 0 (невыполнение)	Снижение функции нижних конечностей
CDC (USA, 2015)	>12 сек	Увеличенный риск падений у пожилых
AWGS (2019)	>12 сек	Указывает на низкую мышечную силу и выносливость

Тест «Встань и иди»

Тест «Встань и иди» (Timed Up and Go, TUG) – это клиническое испытание, направленное на оценку двигательной активности, устойчивости, быстроты и координации движений. Суть теста заключается в следующем: пациент поднимается со стула, проходит 3 метра, разворачивается, возвращается к стулу и снова садится. Данный тест широко применяется в гериатрической практике для определения функциональной подвижности и оценки вероятности падений у пожилых людей. Метод был предложен Podsiadlo и Richardson в 1991 году [Podsiadlo, Richardson, 1991] как модификация теста Get-Up and Go [Mathias, Nayak, Isaacs, 1986]. Тест предназначен для оценки общей функциональной мобильности пациента, а также выявления потенциальных нарушений баланса, моторной координации и снижения физической активности. В контексте саркопении – как индикатор функционального ухудшения. TUG высокочувствителен к нарушениям, связанным с саркопенией, особенно при снижении силы нижних конечностей и скорости передвижения. Является частью интегральной оценки физической работоспособности, рекомендованной в клинических руководствах (например, EWGSOP2). Чувствительность и специфичность теста для предсказания функционального дефицита достигают 80–90%.

Для выполнения теста необходимо:

- Стул (высота ~45 см) с подлокотниками
- Маркер (например, линия) на расстоянии 3 м
- Секундомер
- Пространство 4–5 м

Методика выполнения (Рисунок. Тест «встань и иди».png):

1. Пациент сидит на стуле, руки на подлокотниках.
2. По команде «начали» он встает, идёт 3 метра, разворачивается, возвращается и садится обратно.
3. Засекается время от момента команды до полного возвращения в исходное положение.
4. Разрешена обычная обувь, возможны трость/опора, если они используются в повседневной жизни.
5. Выполняется один тест, при сомнениях – два с интервалом.

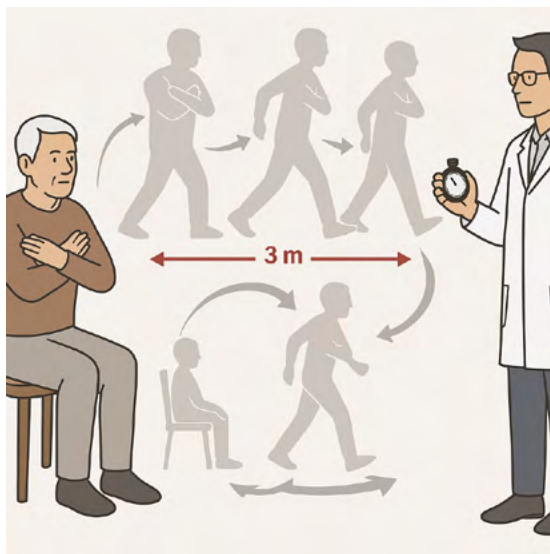


Рис. 23. Тест «встань и иди»

Результат – время (в секундах), за которое пациент выполняет полный цикл.
Норматив:

- <10 сек – нормальная мобильность
- 10–13,5 сек – пограничные значения
- 13,5 сек – повышенный риск падений

Согласно EWGSOP2 (2019) и AWGS (2019):

- Время >20 секунд – выраженная функциональная недостаточность, характерная для тяжёлой саркопии.
- >13,5 секунд – также рассматривается как индикатор повышенного риска падений и утраты независимости.

SPPB тесты

SPPB (Short Physical Performance Battery) – это стандартизированный набор тестов, направленных на комплексную оценку физической функциональности нижних конечностей у пожилых людей. Он включает три компонента:

- Тест равновесия (стояние в разных позициях),
- Тест скорости ходьбы на 4 м («прогулка»),
- Тест вставания со стула (5 подъёмов).

Итоговый балл отражает уровень физического функционирования, связанный с риском инвалидизации, падений, госпитализаций и смерти. Метод был разработан в 1994 году Guralnik J.M. et al. [Guralnik и др., 1994] в рамках Национального института старения США (National Institute on Aging, NIA). SPPB предназначен для объективной оценки физической работоспособности нижних конечностей, диагностики функциональной недостаточности, а также прогнозирования риска развития саркопении, инвалидности и ухудшения качества жизни у пожилых пациентов. SPPB является валидированным и высокоинформативным инструментом, используемым в клинических рекомендациях (EWGSOP2, AWGS) как один из стандартных способов оценки функционального компонента саркопении. Суммарный балл SPPB <8 баллов ассоциирован с увеличенным риском развития тяжелой саркопении и функциональных ограничений. Чувствительность и специфичность метода: 70–85%.

Для выполнения тестов SPPB необходимо:

- Стул (высота 45 см)
- Измеренная ровная поверхность с отметками на 4 м
- Секундомер
- Помощник / наблюдатель

Методика выполнения теста SPPB

Методика состоит из выполнения трёх последовательных упражнений, каждое из которых оценивает определённый компонент физической функциональности нижних конечностей: силу, равновесие и скорость передвижения.

Упражнение №1 «Тест вставания со стула» (**Рисунок. Повторные приседания на стул.png**)

Тест «вставания со стула» подробно описан выше в соответствующем разделе. В ходе выполнения теста врач засекает общее время, необходимое пациенту для выполнения пяти последовательных вставаний со стула без помощи рук. Полученное значение фиксируется в специально разработанном чек-листе (табл. 33), который служит основой для количественной оценки силы мышц нижних конечностей и определения функционального статуса пациента. С целью обеспечения безопасности пациента, а также для повышения стандартизации процедуры и интерпретации результатов теста в контексте диагностики саркопении, выполнение упражнения должно быть прекращено при наступлении одного из следующих условий:

- Пациент успешно завершил выполнение упражнения, выполнив пять последовательных вставаний со стула и возвратов в исходное положение без использования рук.

– Пациент начинает использовать верхние конечности (например, опирается руками на колени или сиденье) для компенсации слабости мышц нижних конечностей.

– Прошло более 60 секунд с момента начала теста, и пациент не завершил выполнение упражнения.

– Пациент не может выполнить пять повторений, несмотря на приложенные усилия и соблюдение техники.

– Врач принимает решение о досрочном прекращении теста на основании ухудшения самочувствия пациента, появления признаков выраженного утомления или иных медицинских показаний.

Табл. 33. Чек-лист врача по результатам теста вставания со стула

Результат	Интерпретация
Пациент не смог выполнить 5 повторений	0 баллов
$\geq 16,7$ секунд	1 балл
13,7–16,6 секунд	2 балла
11,2–13,6 секунд	3 балла
$\leq 11,1$ секунды	4 балла

□ Время выполнения: _____ сек.

Упражнение №2 «Баланс равновесия» (Рисунок. Баланс равновесия.png)
Примечание: 1-«Ноги вместе» (feet together); 2 - «Полутандем» (semi tandem); 3 – «Полный тандем» (full tandem).

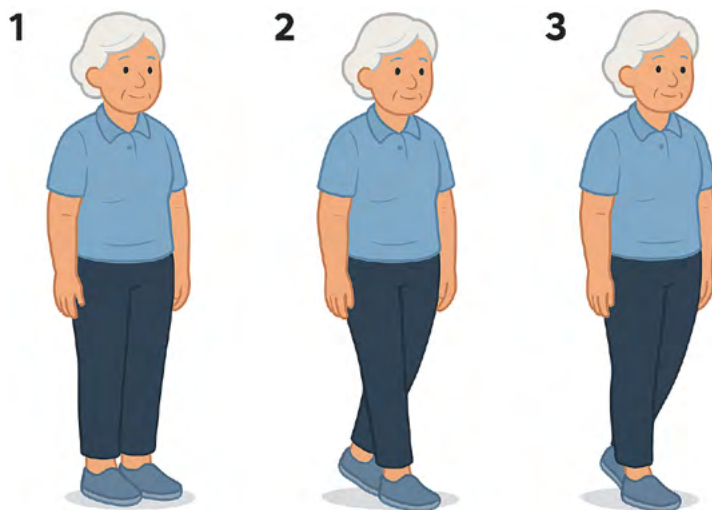


Рис. 24. Баланс равновесия.

Примечание: 1-«Ноги вместе» (feet together); 2 - «Полутандем» (semi tandem); 3 – «Полный тандем» (full tandem)

Тест на равновесие (Balance Test) является частью всесторонней оценки физической функциональности и позволяет определить, насколько хорошо пациент способен поддерживать устойчивое вертикальное положение тела без использования вспомогательной опоры. Это позволяет объективно оценить функцию постурального контроля и является одним из элементов батареи SPPB (Short Physical Performance Battery).

Цель теста – выявление нарушений равновесия, связанных с возрастным снижением мышечной силы и координации, а также стратификация риска падений, функциональных ограничений и саркопении. Тест выполняется поэтапно, при этом на каждом этапе участнику предлагается удерживать равновесие в течение 10 секунд в одном из следующих положений:

- **Положение «ноги вместе» (feet together):** стопы плотно сомкнуты, пятки и носки соприкасаются.

- **Положение «полутандем» (semi tandem):** пятка одной стопы располагается рядом с внутренним краем свода другой. Пациент сам выбирает, какую ногу поставить вперед, ориентируясь на удобство.

- **Положение «полный тандем» (full tandem):** одна нога располагается строго перед другой так, что пятка передней стопы касается пальцев задней. Как и в предыдущем случае, пациент сам выбирает, какая нога будет впереди.

Порядок проведения теста:

- Пациенту заранее даются инструкции: необходимо удерживать равновесие в каждом из трёх положений на протяжении 10 секунд.

- Допускается использование компенсаторных движений – например, перемещение рук, сгибание коленей или наклоны корпуса для сохранения устойчивости. Однако переставлять или передвигать стопы при этом нельзя.

- Отсчет времени начинается, когда пациент держит ноги вместе и отпускает руку врача.

- После каждой позиции врач фиксирует факт выполнения задания и засчитывает количество набранных баллов (табл. 34).

- Если пациент справляется с одним этапом, ему предлагается следующий, более сложный.

Тест останавливается при наступлении одного из следующих условий:

- Пациент сохраняет равновесие в течение 10 секунд (успешное выполнение).

- Пациент теряет равновесие и требует опоры.

- Пациент начинает двигать стопами.

- Врач принимает решение о прекращении теста по состоянию здоровья пациента.

Низкий балл (<3) указывает на выраженные нарушения постурального контроля и высокий риск падений. Значения 0–1 балл рассматриваются как фактор высокой уязвимости и маркер вероятной саркопении. Значения ≥ 3 указывают на сохранную функцию равновесия.

Табл. 34. Чек-лист врача по результатам теста баланс равновесия

□ Чек-лист врача по результатам теста баланс равновесия

Положение и результат	Баллы
Не может удерживать бок-о-бок > 9 с	0
Бок о бок 10 с, но не может полутандем	1
Полутандем 10 с, но не может полный тандем >2 с	2
Полный тандем 3–9 с	3
Полный тандем 10 с	4

Упражнение №3 «Прогулка» (Тест определение скорости ходьбы) (Рисунок. Прогулка.png)



Рис. 25. Прогулка

Тест «Прогулка» является элементом стандартизированной батареи SPPB (Short Physical Performance Battery) и используется для оценки привычной скорости ходьбы пациента на короткой дистанции. Он представляет собой простой, но высокоинформативный тест, отражающий функциональное состояние опорно-двигательной системы, уровень мышечной силы нижних конечностей, координацию и баланс.

Цель выполнения теста – определить уровень физической функциональности, выявить риск падений, инвалидизации и утраты самостоятельности, а также количественно оценить одно из ключевых проявлений саркопении – снижение физической работоспособности.

Скорость ходьбы – валидный предиктор развития саркопении и её прогрессирования, а также общих гериатрических исходов (в том числе смертности и частоты госпитализаций).

Методика выполнения упражнения:

- Отмерить ровный отрезок длиной 4 метра при помощи рулетки.
- Пациенту предлагается пройти эту дистанцию в обычном, комфортном темпе.
- Разрешается использовать вспомогательные средства для ходьбы (трость, ходунки и др.), если они применяются в повседневной жизни.
- Отсчёт времени начинается в момент первого движения пациента и останавливается, когда пациент полностью пересекает 4-метровую отметку.
- Врач фиксирует результат выполнения упражнения в чек-листе (табл. 35)
- Тест проводится дважды, в зачёт берётся лучшее (наименьшее) время.
- Во время выполнения пациент не должен останавливаться или замедляться до прохождения полной дистанции.

Когда выполнение упражнения прекращается:

- При полном пересечении 4-метровой отметки.
- Если пациент отказывается от выполнения или нарушает правила теста (например, останавливается до финиша).

Расчёт проводится по формуле:

Скорость ходьбы = 4 метра ÷ время (в секундах)

Результат выражается в метрах в секунду (м/с). Клинически значимые пороговые значения:

< 0,8 м/с – высокий риск физической несостоятельности, указывает на выраженную саркопению и frailty;

≥ 1,0 м/с – удовлетворительная физическая функция;

1,2 м/с – соответствует хорошему функциональному состоянию.

Согласно рекомендациям EWGSOP2, сниженная скорость ходьбы (<0,8 м/с) является важным критерием выраженного снижения физической работоспособности и может быть использована в рамках диагноза «тяжёлая саркопения» (severe sarcopenia). Кроме того, этот тест входит в состав критериев frailty и используется для мониторинга эффективности вмешательств (тренировок, нутритивной терапии, фармакологических стратегий).

Табл. 35. Чек-лист врача по результатам теста скорости ходьбы

☐ Чек-лист врача по результатам теста баланс равновесия

Условие выполнения	Баллы	Попытка №1	Попытка №2
Невозможно ходить	0 баллов	☐	☐

Условие выполнения	Баллы	Попытка №1	Попытка №2
Время больше 8,70 секунд	1 балл	☐	☐
Время от 6,21 до 8,70 секунд	2 балла	☐	☐
Время от 4,82 до 6,20 секунд	3 балла	☐	☐
Время меньше 4,82 секунд	4 балла	☐	☐

☐ **Время выполнения:**

Попытка №1 _____ сек.

Попытка №2 _____ сек.

На основании выполнения всех вышеуказанных упражнений батареи SPPB (Short Physical Performance Battery) и последующей оценки их результатов по балльной шкале становится возможной объективная характеристика функционального состояния пациента. Каждое из трёх упражнений (тест на равновесие, скорость ходьбы на 4 метра и тест «пять подъёмов со стула») оценивается по шкале от 0 до 4 баллов. Таким образом, максимально возможная сумма – 12 баллов, отражающая высокую степень физической функциональности. Снижение баллов указывает на прогрессирующее ухудшение двигательной активности, мышечной силы и выносливости нижних конечностей. Результаты SPPB позволяют стратифицировать пациентов следующим образом:

– 10–12 баллов: сохранённая физическая функция, отсутствие выраженной моторной недостаточности;

– 7–9 баллов: умеренные ограничения, свидетельствующие о начале функционального снижения;

– ≤6 баллов: выраженная функциональная недостаточность, сопряжённая с высоким риском инвалидизации, падений и зависимости от посторонней помощи.

В контексте диагностики саркопении, согласно рекомендациям EWGSOP2 (2019), значение SPPB ≤8 баллов рассматривается как один из критериев сниженной физической работоспособности.

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ МЫШЕЧНОЙ МАССЫ ПРИ САРКОПЕНИИ

Антропометрические методы представляют собой простые, доступные и неинвазивные подходы к первичному выявлению саркопении, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Несмотря на ограниченную точность в оценке истинной мышечной массы, они сохраняют ценность как часть клинического скрининга.

Окружность голени – один из наиболее исследованных антропометрических маркеров. Измерение проводится в максимальной части голени в положении сидя или лёжа, при этом значение окружности менее 31 см расценивается как потенциальный маркер низкой мышечной массы. Данный показатель коррелирует с функциональными исходами у пожилых людей, включая риск падений, снижение выносливости и смертность [Kawakami и др., 2015; Rolland и др., 2003]. При отсутствии возможности использовать методы оценки состава тела, окружность голени может служить простым и репрезентативным критерием.

Методика измерения окружности голени (Рисунок. Методика измерения окружности голени.png):

- Пациент должен находиться в положении сидя с согнутыми под углом 90° коленными суставами или в положении лёжа с расслабленными мышцами ног.
- Используется гибкая, но нерастяжимая измерительная лента.
- Измерение проводится на наиболее широкой части голени (обычно в верхней трети расстояния между коленом и лодыжкой).
- Лента плотно прилегает к коже, но не вдавливаются в мягкие ткани.
- Результат фиксируется в сантиметрах с точностью до 0,1 см.



Рис. 26. Методика измерения окружности голени

Оценка потери массы тела также представляет собой ключевой элемент скрининга. Непреднамеренная потеря массы тела более 5% за последние 6–12 месяцев, особенно при наличии жалоб на слабость, утомляемость, снижение аппетита или трудности при передвижении, требует дальнейшего углубленного обследования на предмет саркопении и её причин.

Хотя антропометрия нередко используется как суррогатный показатель нутритивного статуса, следует отметить её ограниченность в точной квантификации скелетной мышечной массы. Тем не менее, в условиях, когда недоступны более точные методы (DXA, БИА, КТ, МРТ), эти простые

измерения остаются важным компонентом гериатрической практики и общественного здравоохранения.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ МЫШЕЧНОЙ СИЛЫ

Оценка мышечной силы является ключевым компонентом диагностики саркопении и позволяет судить о функциональном состоянии скелетной мускулатуры. Согласно рекомендациям EWGSOP2 (2019), снижение мышечной силы считается первичным индикатором саркопении и требует по-

следующего уточнения мышечной массы и физической работоспособности. Существуют методы оценки мышечной силы верхних и нижних конечностей, каждый из которых имеет свою диагностическую ценность и применяется в зависимости от клинической задачи.

1. Методы оценки мышечной силы верхних конечностей

Наиболее валидированным и широко используемым методом оценки мышечной силы верхних конечностей является динамометрия с оценкой силы хвата кисти. Подробная методика проведения и клиническая интерпретация результатов изложены выше. Другие возможные способы оценки силы верхних конечностей включают изометрическую динамометрию сгибателей локтя или разгибателей плеча, однако они используются преимущественно в условиях лабораторной диагностики или научных исследований.

2. Методы оценки мышечной силы нижних конечностей

К основным методам относятся:

- Тест «пять подъёмов со стула», который подробно описан в соответствующем разделе главы, и является валидным функциональным маркером силы мышц нижних конечностей.

- Изометрическая динамометрия разгибателей колена – выполняется с использованием ручных или цифровых динамометров. Пациент сидит, колено согнуто под углом 90°, и производится максимальное усилие при разгибании ноги. Регистрируется пиковое значение силы в Ньютонах (Н) или килограммах (кг).

- Тест с подъемом на носки стоя – применяется для оценки силы икроножных мышц. Пациент выполняет максимальное количество подъемов на носки на обеих ногах одновременно. Менее 8–10 повторений может свидетельствовать о снижении силы.

- Платформенные технологии с биомеханической обратной связью (например, изокINETические динамометры, стабилOMETрические платформы) используются в специализированных центрах для объективной и количественной оценки силы и устойчивости.

Оценка мышечной силы, особенно сила нижних конечностей, имеет высокую прогностическую значимость в отношении мобильности, риска падений и функциональной зависимости у пожилых людей. Комбинированное использование силы кисти и силы нижних конечностей повышает точность стратификации пациентов по степени тяжести саркопении.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ САРКОПЕНИИ

Биохимические маркеры саркопении представляют собой перспективное направление в области диагностики, прогностической оценки и мониторинга лечения этого состояния. Хотя «золотым стандартом» остаются методы оценки мышечной силы, массы и функционального состояния, биомаркеры позволяют выявить патофизиологические изменения, происходящие на молекулярном уровне, задолго до появления клинически значимых проявлений саркопении.

Применение биохимических маркеров в клинической практике позволяет:

- выявлять пациентов на ранних стадиях саркопении;
- оценивать воспалительный статус и мышечный метаболизм;
- прогнозировать риск падений, инвалидизации и смертности;
- контролировать эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий.

Однако на сегодняшний день не существует единого маркера, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики саркопении, что ограничивает их использование в рутинной практике.

Основные группы биомаркеров:

А. Воспалительные маркеры [Cesari и др., 2004; Cruz-Jentoft и др., 2019]:

- Интерлейкин-6 (IL-6): повышенные уровни IL-6 ассоциированы с катаболизмом мышечного белка и снижением мышечной силы.
- Фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α): активирует каскад провоспалительных реакций, вызывая протеолиз в мышцах.
- С-реактивный белок (CRP): повышенный уровень CRP отражает хроническое системное воспаление, характерное для возрастной саркопении.

Б. Гормональные маркеры [El-Sebaie, Elwakil, 2023]:

- Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1): снижение уровня IGF-1 связано с нарушением белкового синтеза и мышечной регенерации.
- Тестостерон и DHEA-S: низкий уровень андрогенов способствует мышечной атрофии, особенно у мужчин пожилого возраста.

В. Миостатин и фоллистатин:

- Миостатин: отрицательный регулятор роста мышц, повышение его концентрации ассоциировано с мышечной атрофией.
- Фоллистатин: антагонист миостатина, его повышение может быть компенсаторным механизмом при саркопении.

Г. Маркеры мышечного метаболизма и разрушения:

- Креатинкиназа: уровень может быть повышен при активном разрушении мышечных волокон, но специфичность ограничена.
- Креатинин: используется как суррогатный маркер мышечной массы в сочетании с оценкой функции почек.

Д. Новые потенциальные маркеры [Zou и др., 2024]:

GDF-15 (Growth Differentiation Factor-15): считается стресс-индуцированным маркером саркопении и катаболического состояния.

NLRP3-инфламмосома: связана с активацией пироптоза и старением мышечной ткани. Может стать новой мишенью для терапии.

Наиболее доступными в рутинной лабораторной практике являются CRP, IL-6, креатинкиназа, креатинин и тестостерон. Их измерение возможно в большинстве клинических лабораторий, что делает их перспективными для включения в стандартные диагностические алгоритмы.

Маркеры, такие как миостатин, фоллистатин, GDF-15 и компоненты NLRP3-инфламмосомы, требуют специализированных методов (ELISA, масс-спектрометрия), что ограничивает их использование вне исследовательских центров.

Несмотря на отсутствие универсального биомаркера саркопении, использование панелей биомаркеров в совокупности с клиническими тестами может существенно повысить чувствительность диагностики, а также обеспечить более точную стратификацию риска и контроль эффективности лечения.

ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ РЕНТГЕНОВСКАЯ АБСОРБЦИОМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ САРКОПЕНИИ

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА, DXA – dual-energy X-ray absorptiometry) в настоящее время считается одним из наиболее точных методов количественной оценки мышечной массы при диагностике саркопении. Благодаря высокой достоверности получаемых данных, ДРА часто рассматривается как «золотой стандарт» для измерения мышечной массы [Nuttall, 2015]. К основным её преимуществам относится автоматизированный расчёт параметров без необходимости участия специалиста по визуальной диагностике. Лучевая нагрузка при полном телесном сканировании минимальна и сравнима с дозой при цифровой флюорографии.

DXA широко используется как неинвазивный метод измерения общей мышечной массы или массы скелетных мышц конечностей (аппендикулярной мышечной массы), однако стоит отметить, что разные модели DXA-аппаратов могут давать несовпадающие результаты [Zierle-Ghosh, Jan, 2025]. В ряде случаев исследователи и клиницисты отдают предпочтение именно этому методу [Kim и др., 2014]. Известно, что мышечная масса тесно связана с размерами тела, поэтому при интерпретации данных учитываются скорректированные значения, например, отношение ASM к росту в квадрате ($ASM/height^2$), массе тела ($ASM/weight$) или индексу массы тела (ASM/BMI) [Rangel Peniche, Raya Giorguli, Alemán-Mateo, 2015]. Ключевым показателем при анализе мышечной массы с помощью DXA является аппендикулярная скелетная мышечная масса (АСМ), которая охватывает массу мышц рук и ног. Поскольку АСМ составляет около 75% от всей мышечной массы тела, она хорошо отражает общую мышечную составляющую и связана с функциональными возможностями пациента [Toselli и др., 2021]. DXA отличается высокой воспроизводимостью при использовании одного и того же прибора и установленных диагностических порогов, обеспечивая стабильные результаты за короткое время. Однако метод не является переносным, что ограничивает его использование в условиях выездных обследований. Кроме того, из-за схожей рентгеновской плотности мышц туловища и внутренних органов невозможно точно измерить мышечную массу центральных отделов тела. Важно учитывать, что при наличии периферических отёков показатели DXA могут быть завышены, поэтому исследование рекомендуется проводить при стабильном водном балансе. Тем не менее, небольшие колебания жидкости (<5%) существенно не влияют на точность метода.

В сравнении с МРТ и КТ, DXA имеет тенденцию переоценивать мышечную массу, поскольку не позволяет визуально разделить внутримышечный и межмышечный жир. Несмотря на это, DXA входит во все современные алгоритмы

диагностики саркопении и признаётся эталонным методом оценки мышечной массы на международном уровне. Эта методика активно используется как в клинической практике, так и в эпидемиологических исследованиях для оценки распространённости саркопении, её клинических проявлений и прогностической значимости. При этом средняя погрешность измерений по сравнению с МРТ составляет лишь 1–3%, что делает DXA надёжным и доступным инструментом для оценки мышечной массы при саркопении.

ПРИМЕНЕНИЕ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА В ДИАГНОСТИКЕ САРКОПЕНИИ

Биоэлектрический импедансный анализ (БИА) — это широко используемый, неинвазивный, безопасный и относительно недорогой метод оценки состава тела, включая жировую массу, мышечную массу и общее содержание воды в организме (**Рисунок. Биоимпедансный анализ пациента с ХСН без саркопении**). В клинической практике БИА получил признание как скрининговый инструмент для диагностики саркопении, особенно в условиях ограниченного доступа к более сложным методам, таким как двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) или магнитно-резонансная томография (МРТ).

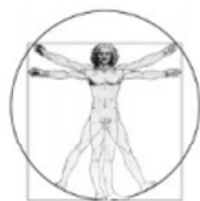
Метод БИА основан на различной электропроводимости тканей организма. Электрический ток низкой амплитуды пропускается через тело, и на основании сопротивления (импеданса), оказываемого тканями, рассчитываются показатели состава тела. Жировая ткань, в отличие от мышечной, содержит мало воды и электролитов, и, соответственно, обладает более высоким сопротивлением. С другой стороны, мышечная ткань содержит большое количество воды и проводит ток лучше.

Наиболее часто оцениваемыми показателями являются:

- $ACM/рост^2$ (кг/м²) — наиболее широко применяемый индекс, рекомендованный EWGSOP2;
- $ACM/вес$ (%): может учитывать относительную долю мышечной массы;
- $ACM/ИМТ$: используется для повышения чувствительности определения саркопении у лиц с ожирением.

БИА обладает рядом преимуществ, включая портативность, доступность и простоту использования, что делает его особенно ценным в амбулаторной практике, геронтологических клиниках и центрах здоровья. Приборы БИА часто применяются в следующих ситуациях:

- Оценка мышечной массы при подозрении на саркопению (в комплексе с оценкой силы хвата и физической работоспособности);
- Мониторинг изменения состава тела на фоне нутритивной поддержки, физической реабилитации или медикаментозного лечения;
- Скрининг в группах риска (пожилые, пациенты с хроническими заболеваниями, онкобольные);
- Применение в центрах здоровья для оценки нутритивного статуса и профилактики возраст-ассоциированных состояний.



ФГАОУ ВО РНИМУ



Оценка состава тела (биоимпедансный анализ)

Пациент: Л

Базовые данные		Сопрот. (акт. на 5 и 50 кГц, реакт. на 50 кГц), Ом		463 / 411 / 42
Дата обследования		Висцеральный жир, кг		21.8
Возраст, лет	56	Фазовый угол (50 кГц), грал.		5.89
Рост, см / Вес, кг	164 / 141.0	Внутриклеточная жидкость, кг		26.3
Окр. талии / Окр. бедер, см	149 / 149	Основной обмен, ккал/сут.		1722
Состав тела				
Индекс массы тела		18.7	25.0	52.4 9.71 240%
Жировая масса (кг)		8.9	16.4	75.2 16.75 594%
Тощая масса (кг)		34.6	54.6	65.8 2.13 147%
Активная клеточная масса (кг)		18.1	28.6	35.0 2.22 150%
Доля активной клеточной массы (%)		50.0	56.0	53.2 0.07 100%
Скелетно-мышечная масса (кг)		16.2	26.6	27.4 1.14 128%
Доля скелетно-мышечной массы (%)		41.6	49.6	41.6 -0.99 91%
Удельный основной обмен (ккал / кв.м сут.)		702.9	768.6	890.3 -2.08 85%
Общая жидкость (кг)		25.4	40.0	48.2 2.11 147%
Внеклеточная жидкость (кг)		11.4	15.0	21.9 4.86 166%
Соотношение талия / бедра		0.60	0.85	1.00 2.20 138%
Классификация по проценту жировой массы		11.5	20.8 30.1	38.4 53.3 2.12 214%
Истощение Фитнес-стандарт Норма Избыточный вес Ожирение				

Рис. 27. Биоимпедансный анализ пациента с ХСН без саркопении

Помимо оценки скелетной мышечной массы, биоимпедансный анализ позволяет получить следующие параметры, имеющие значение для диагностики саркопении и комплексной оценки состояния пациента:

- Общая масса тела и её распределение по тканевым компонентам (жировая и безжировая масса);
- Масса скелетных мышц (SMM);
- Содержание воды в организме (total body water, TBW), внутриклеточная и внеклеточная жидкости;

- Фазовый угол (Phase Angle) – интегральный параметр, отражающий состояние клеточных мембран и общее здоровье организма. Более низкие значения фазового угла ассоциированы с саркопенией, кахексией и повышенной смертностью;
- Базальный метаболизм (Basal Metabolic Rate, BMR);
- Индекс массы тела (BMI) – рассчитывается на основе веса и роста пациента;
- Соотношение талия/бедро и висцеральный жир – важно для оценки сопутствующего ожирения и кардиометаболических рисков.

Несмотря на преимущества, БИА имеет ряд ограничений:

- Точность зависит от гидратации тела, температуры, времени суток и недавнего приёма пищи;
- Результаты могут варьировать в зависимости от используемой модели прибора и эталонных формул;
- Менее точен у пациентов с выраженными отёками, электролитными нарушениями, а также при наличии кардиостимуляторов.

Тем не менее, при соблюдении стандартных условий измерения и использовании валидированных формул, БИА остаётся высокоинформативным методом для диагностики саркопении, особенно на первичном уровне медицинской помощи. (Рисунок. Биоимпедансный анализ пациента с ХСН и саркопенией)

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ И КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ МЫШЕЧНОЙ МАССЫ ПРИ САРКОПЕНИИ

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) в настоящее время признаны наиболее точными методами визуализации, применяемыми для оценки как объема, так и структуры скелетной мускулатуры [Buckinx и др., 2018; Cruz-Jentoft и др., 2019]. Эти технологии позволяют проводить детальный количественный и качественный анализ мышечной ткани, включая измерение поперечного сечения, общего объема мышц и степени инфильтрации жировыми или фиброзными компонентами. Особенно важной считается возможность визуализации жирового включения внутри и между мышечными волокнами, что дает представление не только о массе, но и о качестве мышц.

МРТ имеет высокое пространственное разрешение и не сопряжена с ионизирующим излучением, в отличие от КТ. Однако в клинической практике именно КТ применяется чаще благодаря большей доступности. Оба метода позволяют отслеживать изменения мышечной массы в динамике, особенно на фоне терапии саркопении. К примеру, при использовании МРТ было установлено, что возрастные изменения в первую очередь затрагивают мышцы нижних конечностей [Goodpaster и др., 2006]. Тем не менее, несмотря на высокую точность, эти методы редко применяются в повседневной клинической практике, главным образом из-за их высокой стоимости, ограниченной доступности и необходимости специализированного оборудования и подготовки персонала. Полное телесное сканирование остаётся трудоёмким и чаще используется в исследовательских проектах. Однако в центрах, располагающих соответствующими возможностями

ми, МРТ и КТ незаменимы при детальной верификации изменений мышц, особенно в клинических испытаниях и при мониторинге эффективности терапии.

КТ-визуализация на уровне третьего поясничного позвонка (L3) широко используется у онкологических пациентов не только для оценки опухолевого процесса, но и для количественного анализа состава тела. Исследования показали, что мышечная масса, определяемая в области L3, хорошо коррелирует с общей мышечной массой организма [Fearon и др., 2011; Mourtzakis и др., 2008]. Этот метод позволяет выявлять мышечный дефицит даже у лиц с нормальным или избыточным весом и ассоциирован с прогнозом выживаемости [Baracos, Kazemi-Bajestani, 2013; Kim и др., 2015]. Применение оценки мышечной массы в области L3 не ограничивается онкологическими пациентами – оно также используется в отделениях интенсивной терапии и у больных с заболеваниями печени как предиктор летальности и неблагоприятных исходов [Moisey и др., 2013; Montano-Loza и др., 2014]. Кроме КТ, аналогичная оценка в зоне L3 проводилась с применением МРТ [Schweitzer и др., 2015].

Оценка мышечной массы в области середины бедра при помощи МРТ или КТ также широко применяется в научных исследованиях. Эта зона является надежным индикатором общей массы скелетных мышц тела и чувствительна к изменениям, происходящим при саркопении [Baracos и др., 2010; Kim и др., 2014; Mourtzakis и др., 2008]. Согласно результатам исследований, площадь мышц в средней части бедра демонстрирует более высокую корреляцию с общей мышечной массой по сравнению с измерениями в поясничном отделе L1–L5 [Schweitzer и др., 2015].

Измерение поясничной мышцы (psoas) с помощью КТ также применяется для прогностической оценки при ряде состояний, включая цирроз печени и колоректальный рак [Gu и др., 2018; Hanaoka и др., 2017]. Однако, поскольку поясничная мышца имеет относительно небольшой объём, некоторые специалисты считают, что она может быть недостаточно репрезентативной для диагностики саркопении [Baracos, 2017; Rutten и др., 2017]. В этой связи требуется проведение дополнительных исследований, чтобы подтвердить или опровергнуть её ценность как диагностического маркера.

С учетом растущего интереса к раннему выявлению саркопении и точной количественной оценке состояния скелетной мускулатуры, ожидается, что методы визуализации с высоким разрешением будут всё шире внедряться сначала в научные исследования, а затем и в рутинную клиническую практику.

ДИАГНОСТИКА САРКОПЕНИИ МЕТОДОМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Физические принципы визуализации мягких тканей

Метод ультразвуковой визуализации основан на регистрации отражённого эхосигнала: преобразователь (датчик) излучает ультразвуковые волны и улавливает их отражение от макро- и микроструктур внутри биологических тканей. Ультразвуковые колебания формируются за счёт пьезоэлектрических элементов, возбуждаемых электрическими импульсами, что приводит к их вибрации на за-

данной частоте. В клинической практике применяются частоты в диапазоне от 2 до 18 МГц, оптимальные для различных диагностических задач [Aldrich, 2007].

Традиционно в датчиках используются пьезоэлектрические керамики или кристаллы. Однако в современных устройствах всё чаще применяются кремниевые микромеханические компоненты, такие как емкостные микромеханические ультразвуковые преобразователи (capacitive micromachined ultrasound transducers, CMUT), расширяющие диагностические возможности.

Формирование ультразвукового луча может осуществляться с использованием технологии фазированной решётки, при которой отдельные элементы преобразователя активируются с временным сдвигом. Это позволяет точно фокусировать пучок на заданной глубине и динамически управлять направлением излучения [Bachu и др., 2021]. Частота и длина волны ультразвука связаны обратно пропорциональной зависимостью: повышение частоты сопровождается уменьшением длины волны и наоборот [Goss, Johnston, Dunn, 1978]. С увеличением частоты возрастает степень затухания сигнала, поскольку коротковолновое излучение в большей степени подвержено рассеиванию и поглощению тканями. Таким образом, при высоких частотах обеспечивается высокая разрешающая способность, но снижается глубина проникновения. Низкочастотное излучение, напротив, позволяет исследовать глубокорасположенные структуры за счёт меньшего затухания, хотя и с уступкой в разрешении [Barnett и др., 2000].

Проникая в ткани, ультразвуковая волна постепенно ослабевает вследствие отражения, рассеивания, поглощения и преломления. При достижении границы между двумя средами с различными акустическими свойствами происходит частичное отражение волны, формируя эхосигнал, воспринимаемый датчиком [23, 24]. Эффективность отражения зависит от различий в акустическом импедансе (Z) смежных сред: чем больше контраст между ними, тем выше интенсивность отражённого сигнала. Акустический импеданс, аналогично электрическому, характеризует сопротивление среды прохождению звуковой волны и выражается в аналогичных терминах. Значения Z для различных типов тканей, а также характеристики отражения на границах раздела представлены в табл. 36 и 37 [Aldrich, 2007].

Табл. 36. Глубина проникновения ультразвуковых волн в теле человека в зависимости от частоты УЗ-излучения

Частота, МГц	1	2	3	5	10	20
Глубина проникновения, см	40	20	13	8	4	2

Табл. 37. Акустический импеданс некоторых сред и тканей при температуре 37 °С ($\text{кг}/\text{см}^2 \cdot 10^6$)

Среда	Печень	Вода	Кровь	Воздух	Кость	Мышца	Жир	Мягкие ткани	Почка
Z	1.65	1.48	1.65	0.0004	7.8	1.71	1.34	1.63	1.65

Если ультразвуковая волна падает на границу раздела под прямым углом, преломление не возникает. Однако при наклонном падении угол преломления зависит от разницы скоростей звука в соприкасающихся средах, что важно учитывать при позиционировании датчика [Dankel и др., 2020].

С глубиной проникновения амплитуда сигнала закономерно снижается. Для количественной оценки этого эффекта используется параметр «толщина половинного ослабления» (HVT – half value thickness), обозначающий расстояние, на котором интенсивность сигнала уменьшается вдвое. Характерные значения HVT для различных тканей приведены в табл. 38. Таким образом, глубинное затухание оказывает критическое влияние на качество визуализации структур, удалённых от поверхности тела.

Табл. 38. Толщина половинного ослабления (HVT) УЗ-сигнала для биологических тканей и сред

HVT (см)	2 МГц	5 МГц
Вода	340	54
Воздух	0.06	0.01
Мышца	0.75	0.3
Жир	2.1	0.86
Кость	0.1	0.04

В арсенале методов регистрации эхосигнала базовым является А-режим (amplitude mode), при котором отображается изменение амплитуды отражённых волн в зависимости от глубины проникновения.

Полученный эхосигнал в А-режиме (Amplitude mode), представляющий собой одномерное отображение амплитуды отражённых волн, может быть преобразован в В-режим (Brightness mode), где амплитуда каждого сигнала кодируется в виде яркости точек на двумерном изображении [Wagner и др., 2020]. В-режим обеспечивает визуализацию анатомических срезов в поперечной или продольной проекции, что делает его основным методом ультразвуковой диагностики в клинической практике. Однако его применение сопряжено с более высокой стоимостью оборудования и предъявляет значительные требования к квалификации специалиста, выполняющего исследование и интерпретирующего изображения.

В последние годы наблюдается рост числа исследований, посвящённых сравнению диагностической эффективности различных режимов ультразвукового сканирования при оценке морфологических и функциональных характеристик мягких тканей, включая мышечную и жировую ткани [Lee и др., 2024]. Полученные данные свидетельствуют о том, что А-режим демонстрирует сопоставимую информативность при измерении толщины подкожной жировой клетчатки, размеров скелетной мускулатуры, а также при оценке её качественного состояния. Кроме того, А-режим оказывается не менее чувствительным при выявлении изменений скелетной мышцы в ответ на физическую нагрузку, чем более распространённый В-режим [Бондарева и др., 2025].

Выбор целевых мышц-маркёров

Группа SARCUS (SARCopenia through UltraSound)¹ [Perkisas и др., 2021] предложила международный консенсус, направленный на стандартизацию ультразвуковой оценки мышц в контексте диагностики саркопении. В документе были определены анатомические ориентиры (в табл. 39 представлены мышцы, которые доступны для изучения УЗИ) и описаны стандартизированные методики измерений для ключевых ультразвуковых параметров, таких как толщина мышц, угол перистости, длина мышечного пучка, эхогенность и площадь поперечного сечения. Эти параметры позволяют не только оценить количественные характеристики мышечной массы, но и выявить изменения качества мышц, связанные с фиброзом, жировой инфильтрацией и атрофией.

Табл. 39. Обзор мышц верхней и нижней конечностей, головы и туловища.

Область	Подразделение	Мышцы
Мышцы верхней конечности	Плечо	Двуглавая мышца плеча (biceps brachii) Трёхглавая мышца плеча (triceps brachii) Клювовидно-плечевая мышца (coracobrachialis)
	Предплечье	Мышцы предплечья (forearm musculature)
	Кисть	Тенар (thenar) Гипотенар (hypothenar) Первая тыльная межкостная мышца (first dorsal interosseous)
Мышцы нижней конечности	Бедро	Средняя ягодичная мышца (gluteus medius) Полуперепончатая мышца (semimembranosus) Полусухожильная мышца (semitendinosus) Двуглавая мышца бедра (biceps femoris) Четырёхглавая мышца бедра (quadriceps) Прямая мышца бедра (rectus femoris) Промежуточная широкая мышца бедра (vastus intermedius) Латеральная широкая мышца бедра (vastus lateralis)
	Голень	Камбаловидная мышца (soleus) Латеральная головка икроножной мышцы (lateral gastrocnemius) Медиальная головка икроножной мышцы (medial gastrocnemius) Передняя большеберцовая мышца (tibialis anterior) Задняя большеберцовая мышца (tibialis posterior) Длинный сгибатель пальцев (flexor digitorum longus) Длинный сгибатель большого пальца (flexor hallucis longus)

¹ Группа SARCUS (SARCopenia through UltraSound) – это международная рабочая группа, созданная с целью стандартизации методов ультразвуковой оценки скелетных мышц при диагностике саркопении. В 2018 году группа опубликовала первые рекомендации, охватывающие аспекты позиционирования пациента, настройки оборудования и измеряемые параметры, такие как толщина мышцы, площадь поперечного сечения, угол перистости и эхогенность. В 2020 году SARCUS обновила свои рекомендации, включив стандартизированные анатомические ориентиры для 39 различных мышц и предложив новые параметры оценки, такие как объём мышцы, жёсткость, потенциал сокращения и микрососудистое кровообращение.

Область	Подразделение	Мышцы
	Стопа	Короткий сгибатель большого пальца (flexor hallucis brevis) Отводящая мышца большого пальца (abductor hallucis) Короткий сгибатель пальцев (flexor digitorum brevis) Отводящая мышца мизинца (abductor digiti minimi)
Мышцы головы и шеи	—	Височная мышца (temporal) Жевательная мышца (masseter) Надподъязычные мышцы (suprahyoid musculature) Разгибатели шеи (neck extensor musculature) Грудино-ключично-сосцевидная мышца (sternocleidomastoid)
Грудные мышцы	—	Передняя зубчатая мышца (serratus anterior) Нижняя трапецевидная мышца (lower trapezius) Диафрагма (diaphragm)
Мышцы живота	—	Поперечная мышца живота (transversus abdominis) Внутренняя косая мышца (internal oblique) Наружная косая мышца (external oblique) Прямая мышца живота (rectus abdominis) Многораздельная мышца поясницы (lumbar multifidus) Квадратная мышца поясницы (quadratus lumborum)

Ниже представлены точки, в которых возможно проведение УЗИ исследование мышц SARCUS:

Плечо

– **Biceps brachii**: оценивался на 50% между большим бугорком плечевой кости и локтевым сгибом в положении лёжа (толщина и эхогенность); также – на 2/3 между акромионом и верхним краем локтевого отростка.

– **Triceps brachii**: оценивался на 50% между лопаточной остью и локтевым отростком (толщина и эхогенность); в других точках – на 3/5 и 60% длины плеча (также оценивалась длина пучков и угол перистости).

– **Coracobrachialis**: измерение толщины на 50% длины между большим бугорком плечевой кости и локтевым сгибом, в положении лёжа.

Предплечье

– **Мышцы предплечья**: толщина оценивалась на 30% длины между головкой лучевой кости и шиловидным отростком локтевой кости в положении стоя при супинированной руке.

Кисть

– **Thenar (тенарные мышцы)**: датчик размещался поперечно на центре возвышения тенара, перпендикулярно сухожилию длинного сгибателя большого пальца, измерялась толщина.

– **Hypothenar (гипотенарные мышцы)**: аналогично, поперечное размещение на возвышении гипотенара, перпендикулярно оси 5-й пястной кости.

– **Первая тыльная межкостная мышца:** оценивалась на 50% между местом начала и прикрепления, датчик перпендикулярен ко 2-й пястной кости; измерялись площадь поперечного сечения и эхогенность.

Бедро

– **Gluteus medius:** оценка толщины мышцы в боковом положении между подвздошной костью и большим вертелом.

– **Semitendinosus:** измерения толщины, длины фасцикул и угла перистости в положении лёжа на животе на 50% расстояния от седалищного бугра до подколенной складки.

– **Quadriceps (Rectus femoris, Vastus intermedius):** различные методики с использованием супинального, сидячего и стоячего положений для оценки толщины, эхогенности, площади поперечного сечения, длины фасцикул и угла перистости, в основном на 30–50% длины бедра.

– **Rectus femoris:** множественные ориентиры между верхней передней подвздошной остью и различными анатомическими точками бедра и надколенника.

– **Vastus lateralis:** оценка толщины, CSA, длины фасцикул и угла перистости на 50% длины между большим вертелом и латеральным мыщелком или другими реперными точками.

– **Biceps femoris:** оценка толщины и угла перистости на 50% между седалищным бугром и подколенной складкой.

Голень

– **Soleus и Gastrocnemius (латеральная и медиальная головки):** измерения толщины, эхогенности, длины фасции и угла перистости преимущественно на проксимальной трети голени между подколенной складкой и лодыжкой, в разных положениях (стоя, лёжа, сидя).

– **Tibialis anterior и posterior:** толщина мышцы измерялась на 30% длины голени, чаще всего в положении сидя или стоя.

– **Abductor hallucis:** оценка в области наибольшей толщины между буграми пяточной и ладьевидной костей.

Стопа

– **Flexor hallucis brevis:** измерение толщины и площади поперечного сечения у основания 1-й плюсневой кости, в положении лёжа на животе, стопы свисают свободно.

– **Flexor digitorum brevis:** оценка в проекции от медиального бугорка пяточной кости к третьему пальцу, до деления на четыре фасцикула.

– **Abductor digiti minimi:** измерения в проекции между латеральным пяточным бугорком и бугристостью 5-й плюсневой кости, около суставного соединения с кубовидной костью.

Грудная клетка

– **Serratus anterior:** измерения в положении на боку, при отведении руки и определённой ротации лопатки, зонд размещается у нижнего угла лопатки и смещается к средней подмышечной линии.

– **Lower trapezius:** оценка на уровне 5-го грудного позвонка, в положении лёжа на животе, при 145° отведении плеча.

Диафрагма

– Оценка толщины мышцы проводится по средней подмышечной линии на уровне 8–9 межрёберья или в зоне аппозиции между лёгкими и печенью (справа) или селезёнкой (слева), в положении лёжа с подъёмом головы на 30°.

Передняя брюшная стенка

Поперечная мышца живота (Transversus abdominis):

– Измерения на уровне передней подмышечной линии, на 50% между 12-м ребром и подвздошным гребнем, либо 2,5 см спереди от подмышечной линии, либо 10 см латеральнее пупка.

Внутренняя косая мышца (Internal oblique):

– Аналогично трансверсусу: те же уровни и положения, включая крюк-положение с подушками под головой и коленями.

Наружная косая мышца (External oblique):

– Также измеряется на тех же ориентирах, что и выше: 50% между 12-м ребром и подвздошным гребнем, 2,5 см спереди подмышечной линии, либо 10 см латеральнее пупка.

Прямая мышца живота (Rectus abdominis):

– Измеряется справа от linea alba, на 1 см выше уровня пупка.

Височная область

– **Височная мышца** – трансдюсер располагается поперечно на 4 см латеральнее от наружного угла глаза и на 2 см выше горизонтальной линии, соединяющей верхний край наружного слухового прохода и угол глаза; положение – лежа на боку; оценивается толщина мышцы.

Жевательная мышца (masseter):

– В наиболее выступающей точке под углом, соответствующим окклюзионной плоскости.

– Зонд перпендикулярен переднему краю мышцы на 2–2,5 см выше нижнего края ветви нижней челюсти; пациент лежит, при этом моляры сомкнуты без давления.

– При пальпации для позиционирования зонда перпендикулярно волокнам – на 2 см выше ветви нижней челюсти.

Подподбородочная область:

– **Надподъязычные мышцы (geniohyoid, digastric, stylohyoid)** – фронтальная проекция, посередине между подбородком и щитовидным хрящом, в положении сидя; оценивается площадь поперечного сечения.

– **Гениоглоссус (genioglossus)** – по срединной линии под подбородком, зонд направлен краниально, пациент лежит; измеряется смещение мышцы.

– **Гениейонд (geniohyoid)** – на 1/3 расстояния между околоушной железой и нижней челюстью, пациент лежит на кушетке, наклоненной на 30°; измеряется толщина и эхогенность мышцы.

– **Мышцы языка (в целом)** – зонд перпендикулярен франкфуртской горизонтали у первого премоляра и под углом 45° у второго премоляра для оценки основания языка; положение покоя после глотания; измеряется толщина и эхогенность.

Мышцы-разгибатели шеи:

– **Трапецевидная, ременная головы, полуостистая головы и шеи, многораздельная мышца** – на уровне остистого отростка С4, в положении сидя; измеряется площадь поперечного сечения.

– **Те же мышцы** – на 2 см латеральнее остистого отростка С6, в положении сидя; измеряется толщина.

– **Грудинно-ключично-сосцевидная мышца** измеряется на уровне С6 в самой толстой части, в положении сидя.

Положение пациента перед исследованием

Ультразвуковая оценка мышц может быть проведена через 5 минут после перехода из вертикального в горизонтальное положение, так как показатели толщины мышцы, площади поперечного сечения и эхогенности нормализуются. Вместе с тем изменения угла перистости после смены положения тела ещё требуют изучения, как и влияние недавней физической активности – поэтому рекомендуется избегать нагрузок за 30 минут до обследования.

Очень важно стандартизировать положение пациента перед началом измерений. В положении лёжа следует избегать наружной ротации ног – стопы должны быть направлены вверх, а ноги можно поддерживать подушками, чтобы избежать произвольных сокращений мышц. Исследования показывают, что изменение угла сгибания бедра (например, при подъёме изголовья кровати до 20°, 30° или 60°) может существенно повлиять на измерения площади поперечного сечения прямой мышцы бедра. Таким образом, необходимо строго соблюдать одинаковое положение тела пациента при первичном исследовании и при последующих повторных измерениях.

Параметры ультразвуковой оценки мышц

Применение УЗИ в клинической практике при нервно-мышечных и возраст-ассоциированных заболеваниях продемонстрировало свою информативность и высокую воспроизводимость при адекватной стандартизации условий исследования.

Метод ультразвуковой визуализации позволяет оценивать сразу несколько параметров, включая **толщину (Рисунок. Ультразвуковое изображение прямой мышцы бедра)** и **объём мышц** (характеризующие количественные аспекты) и **эхогенность** (отражающую качество мышечной ткани) [Perkisas и др., 2021].

– **Толщина мышц:** ряд авторов предложил корректировать этот показатель с учётом массы тела или индекса массы тела (ИМТ) для снижения влияния локальных жировых отложений. Однако данные по этому поводу остаются ограниченными. Например, хотя была выявлена положительная корреляция между толщиной медиальной головки икроножной мышцы и окружностью голени у пожилых женщин, у лиц с избыточным весом она была слабой и статистически незначимой.

– **Площадь поперечного сечения мышцы (CSA) или (анатомическая площадь поперечного сечения (Anatomical Cross Sectional Area, ACSA))** – это морфометрический параметр, отражающий размер мышцы в поперечной

плоскости относительно её длинной оси (**Рисунок. Ультразвуковое изображение прямой мышцы бедра в поперечном сечении**). Он является важным индикатором мышечной массы и коррелирует с физической силой и функциональной способностью мышцы. CSA представляет собой площадь, занимаемую мышечными волокнами в сечении мышцы, перпендикулярном к направлению волокон. Это ключевой параметр для оценки объёма и функционального потенциала мышцы, особенно в контексте диагностики саркопении.



Рис. 28. Ультразвуковое изображение прямой мышцы бедра



Рис. 29. Ультразвуковое изображение прямой мышцы бедра в поперечном сечении

Для получения интегрального изображения мышцы при необходимости оценки её площади поперечного сечения используется методика ультразвуковой визуализации в режиме расширенного поля зрения (Extended Field-of-View, EFOV) и применяется на уровне, превышающем размеры стандартного ультразвукового окна. В этом режиме оператор проводит датчик вдоль продольной оси мышцы, а программное обеспечение формирует панорамное изображение

поперечного сечения, объединяя последовательные сканы в единую картину. EFOV позволяет охватить анатомически крупные мышцы, что особенно актуально при исследовании квадрицепса бедра или икроножных мышц. Однако метод требует высокой квалификации специалиста, так как чувствителен к угловым искажениям, артефактам движения и изменению давления датчика. Несмотря на потенциальные преимущества, EFOV не включён в большинство клинических протоколов в связи с отсутствием достаточной стандартизации и ограниченным числом валидационных исследований.

Эти параметры в совокупности предоставляют более полное представление о морфофункциональном состоянии скелетной мускулатуры и позволяют детализировать характер мышечных изменений, наблюдаемых при саркопении. Современные исследования подчёркивают, что для надёжной диагностики саркопении необходимо учитывать не только объём мышечной массы, но и её качественные характеристики.

Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (EWGSOP2) подчёркивает важность точного измерения качества мышцы как одного из приоритетных направлений дальнейших исследований [Stanley и др., 2023].

Также важно учитывать водный баланс пациентов при УЗИ-оценке мышц у лиц с подозрением на саркопению. Нарушения гидратации могут существенно влиять как на количественные, так и на качественные параметры, определяемые при ультразвуковом исследовании, что особенно актуально в условиях стационара, где уровень жидкости в организме может изменяться быстро и непредсказуемо. В исследовании [Stanley и др., 2023] подчёркивают важность комплексного подхода к ультразвуковой оценке мышц и демонстрируют новое клиническое измерение – влияние статуса гидратации пациента на точность диагностики саркопении. Исследование стало первым, в котором была выявлена достоверная связь между *in vivo* статусом жидкости и изменениями количественных и качественных характеристик мышц, определяемых методом ультразвуковой визуализации. Анализ данных, включавший 107 мужчин и 73 женщины, показал сильную положительную корреляцию между общей водной массой тела (TBW), измеренной методом биоимпедансного анализа, и толщиной передней поверхности бедра, измеренной с помощью УЗИ. У мужчин коэффициент корреляции составил $r = 0,662$ (95% ДИ: 0,536–0,759; $p < 0,001$), у женщин – $r = 0,638$ (95% ДИ: 0,472–0,760; $p < 0,001$). Кроме того, при анализе 162 измерений была выявлена умеренная отрицательная корреляция между эхогенностью прямой мышцы бедра и TBW: $rs = -0,448$ (95% ДИ: -0,567 – -0,312; $p < 0,001$). Эти результаты имеют непосредственное значение для клинической практики и расширяют возможности применения УЗИ в диагностике саркопении, демонстрируя необходимость обязательного учёта водного баланса пациента при интерпретации количественных и особенно качественных УЗИ-показателей.

Для полноценного внедрения УЗ-диагностики саркопении в повседневную клиническую практику необходимо определить и валидировать стандартизированные пороговые значения для ключевых ультразвуковых показателей. Пока такие значения предлагаются на основании ограниченных по объёму исследований, что ограничивает возможности их широкого применения.

В перспективе требуется проведение крупномасштабных популяционных исследований, направленных на верификацию диагностических порогов с учётом пола, возраста, этнических особенностей и уровня физической активности. Наряду с этим, особое значение приобретает разработка корректирующих математических уравнений, позволяющих адаптировать значения мышечной толщины или эхогенности с учётом вариаций жидкостного баланса, что повысит как точность диагностики, так и прогностическую значимость оценки саркопении.

В табл. 40 представлены исследования, посвящённые оценке количественных ультразвуковых параметров мышц, используемых для диагностики саркопении, включая толщину мышцы, площадь поперечного сечения, эхогенность, угол пористости, физиологическую площадь и длину фасции. В табл. 40 представлены работы, соответствующие следующим критериям: участие взрослых (≥ 18 лет), использование ультразвука в качестве основного метода визуализации с количественными измерениями, фокус на хронических (а не острых) клинических состояниях, наблюдательный или систематический дизайн с участием не менее 10 человек, а также наличие чётких и воспроизводимых протоколов измерений.

Табл. 40. Характеристики исследований

Авторы и год	Популяция	Изучаемые мышцы	Параметры	Доп. методы/критерии
Чжао и др., 2022 г.	Пожилые люди	Прямая мышца бедра, икроножная мышца	Толщина мышц, Площадь поперечного сечения	Нет
Куюмчу и др., 2016	100 пожилых людей (73,08 $\pm$ 6,18 лет)	Двусторонние икроножные мышцы	Толщина мышц, длина мышечного пучка	BIA, сила рукопожатия
Озтюрк и др., 2022 г.	313 пациентов ≥ 65 лет	Медиальная икроножная, прямая бедра, прямая живота	Толщина мышц, площадь поперечного сечения	Сила рукопожатия, BIA
Баротсис и др., 2020 г.	94 человека (75,6 $\pm$ 6,6 лет)	Подбородочно-подъязычная, икроножная, бедро	Толщина мышц	Упоминания не найдены
Гуляев и др., 2019	63 пациента с ХСН (77,2 $\pm$ 7,7 лет)	Плеча, бедро, плечелучевая, запястье	Площадь поперечного сечения	Проект FNIN (2014)

В пяти исследованиях основное внимание уделялось исключительно пожилым людям, что отражает фокус на возраст-ассоциированной саркопении. Два исследования охватывали смешанные возрастные группы, что позволяет оценивать параметры мышечной массы и функции в более широком возрастном диапазоне. Кроме того, отдельные работы были посвящены:

- пациентам пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью;
- выборке, включавшей как пожилых, так и молодых участников;
- популяции с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением, охватывающей широкий возрастной диапазон.

Наиболее часто обследуемыми мышечными группами в проанализированных исследованиях являлись: прямая мышца бедра (*rectus femoris*) – упоминается в 7 исследованиях; икроножная мышца (*gastrocnemius*) – также в 7 исследованиях.

Частота изучения этих мышц обусловлена их функциональной значимостью, доступностью для ультразвуковой визуализации и высокой чувствительностью к возрастным и патологическим изменениям.

Другие мышцы, такие как прямая мышца живота (*rectus abdominis*) и передняя большеберцовая мышца (*tibialis anterior*), изучались в трёх исследованиях. Реже оценивались: широкая промежуточная мышца бедра (*vastus intermedius*), подбородочно-подъязычная мышца (*geniohyoid*), двуглавая мышца плеча (*biceps brachii*) и камбаловидная мышца (*soleus*).

В качестве ключевых ультразвуковых показателей в работах применялись следующие параметры:

- **толщина мышц** – в 9 из 10 работ;
- **площадь поперечного сечения мышцы** – в 4-х исследованиях;
- **интенсивность эхосигнала** – в 3-х исследованиях;
- **длина мышечного пучка** – в 2-х исследованиях.

Наиболее часто используемый параметр – толщина мышцы – рассматривается как наиболее доступный и воспроизводимый маркер мышечной массы при УЗИ-диагностике.

Площадь поперечного сечения, толщина и объем мышцы увеличиваются с возрастом и являются важными маркерами мышечной гипертрофии. Исследования показывают, что CSA возрастает в процессе роста и созревания, особенно у мальчиков в период 13–15 лет [Tumkur Anil Kumar и др., 2021]. У взрослых мышцы значительно толще, чем у детей, а старшие подростки превосходят младших по этому показателю. Продольные наблюдения подтверждают, что подростки в период пикового роста демонстрируют более выраженное увеличение толщины мышц. Также между представителями младших и старших возрастных групп мужского пола наблюдаются существенные различия как в объеме, так и в физиологической площади поперечного сечения четырехглавой мышцы бедра.

Увеличение размеров мышцы напрямую связано с ростом её силы. У взрослых большая толщина и объем мышц обуславливают более высокую абсолютную силу. Аналогичная зависимость наблюдается и у детей, независимо от возраста: чем больше мышца, тем выше её способность к произвольному сокращению. Эти выводы подтверждаются исследованиями, в которых дети с наибольшим

приростом в прыжках и спринте за полтора года также продемонстрировали существенное увеличение толщины латеральной широкой мышцы бедра.

Внедрение дополнительных метрик (экзогенности, площади поперечного сечения, архитектурных характеристик) свидетельствует о попытках повысить диагностическую точность, особенно при выявлении начальных стадий саркопении или сопутствующих изменений качества мышцы. В исследованиях применялись различные клинические и инструментальные подходы к диагностике саркопении, помимо УЗИ, как правило, используют измерение силы хвата, анализ состава тела с помощью биоэлектрического импеданса (BIA), а так же использование валидированных диагностических алгоритмов, таких как рекомендации EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) и Азиатской рабочей группы по саркопении (AWGS).

В связи с этим, систематизация и сопоставление диагностических данных становится особенно актуальной. Наличие значительной вариабельности в подходах к диагностике саркопении ограничивает сопоставимость результатов между исследованиями. Отсутствие унифицированного подхода затрудняет проведение метааналитических обобщений и выработку единых клинических алгоритмов. Стандартизация критериев оценки мышечной массы и функции на основе международных рекомендаций может повысить валидность будущих исследований.

Анализ диагностической точности ультразвуковой оценки мышц при саркопении

В табл. 41 представлены данные, обобщающие результаты исследований, оценивающих диагностическую ценность различных ультразвуковых параметров при саркопении. Наиболее высокие значения площади под кривой (AUC), отражающие хорошую диагностическую точность, продемонстрированы для толщины икроножной мышцы (до 0,83) и передней большеберцовой мышцы (0,82). Толщина прямой мышцы бедра также показала стабильные результаты (AUC 0,76), в то время как показатели по площади её поперечного сечения варьировали в широком диапазоне (0,70–0,90). Наименее информативной оказалась интенсивность УЗИ четырёхглавой мышцы бедра (AUC 0,43–0,49), что может указывать на низкую специфичность этого параметра или недостаточную стандартизацию метода. Данные о чувствительности и специфичности в большинстве исследований не приводились. В табл. 42 и 43 представленные данные демонстрируют результаты ультразвуковой оценки мышц верхней конечности и туловища в контексте диагностики саркопении. Среди мышц верхней конечности наибольший интерес вызывает двуглавая мышца плеча, для которой оценивались как площадь поперечного сечения (AUC 0,81), так и интенсивность эхосигнала (AUC 0,69), что указывает на умеренную диагностическую ценность при ограниченном объёме исследований. В области туловища наиболее стабильные результаты получены при измерении толщины прямой мышцы живота, где значения AUC составили 0,766 для женщин и 0,773 для мужчин. Кроме того, ульт-

тразвуковая оценка подбородочно-подъязычной мышцы продемонстрировала AUC 0,79 при чувствительности 75,0% и специфичности 66,7%, что свидетельствует о её потенциале как дополнительного диагностического маркера. Несмотря на ограниченное число работ, эти данные подчеркивают перспективность использования ультразвука для оценки не только мышц нижней конечности, но и мышц туловища и плечевого пояса.

Табл. 41. Обобщающие данные результаты исследований по УЗИ мышц

Группа мышц	Тип измерения	Значение площади под кривой (AUC)
Икроножная мышца	Толщина мышц	0,83 (8 исслед.), 0,78 (5 исслед.)
Прямая мышца бедра	Толщина мышц	0,76 (95% ДИ: 0,72–0,79)
Прямая мышца бедра	Площадь поперечного сечения	0,70–0,90 (3 исслед.)
Передняя большеберцовая мышца	Толщина мышц	0,82 (1 исслед.)
Широкая промежуточная мышца	Толщина мышц	0,67–0,71 (3 исслед.)
Четырехглавая мышца бедра	Интенсивность эха	0,43–0,49 (1 исслед.)

Табл. 42. Мышцы верхней конечности

Группа мышц	Тип измерения	Значения AUC
Двуглавая мышца плеча	Площадь поперечного сечения	0,81 (1 исследование)
Двуглавая мышца плеча	Интенсивность эха	0,69 (1 исследование)

Табл. 43. Мышцы туловища

Группа мышц	Тип измерения	Чувствительность / Специфичность	Значения AUC
Прямая мышца живота	Толщина мышц	Упоминания не найдены	Женщины: 0,766; Мужчины: 0,773
Подбородочно-подъязычная кость	Толщина мышц	Чувствительность: 75,0%, Специфичность: 66,7%	0,79

Большинство исследований сосредоточены на мышцах нижних конечностей, что обусловлено их ключевой ролью в функциональной активности и высокой чувствительностью к возрастным изменениям. В частности, были подробно проанализированы шесть мышечных групп нижней конечности, включая прямую мышцу бедра, икроножную, переднюю большеберцовую и широкую промежуточную мышцы. Напротив, мышцы верхней конечности исследовались значительно реже. Единственной мышцей этой области, подвергшейся ультразвуковой оценке, была двуглавая мышца плеча. В отношении туловища изучались только две мышечные группы: прямая мышца живота и подбородочно-подъязычная мышца. Отдельные исследования указывают на различия в диагностических значениях AUC между мужчинами и женщинами. Наиболее чётко эти различия наблюдались при оценке медиальной икроножной мышцы и прямой мышцы бедра.

Таким образом:

- Мышцы нижних конечностей, особенно икроножная мышца и прямая мышца бедра, демонстрируют высокую диагностическую ценность при оценке саркопении с использованием УЗИ;
- Толщина мышц является наиболее широко применяемым и воспроизводимым параметром, подходящим для клинической диагностики;
- Мышцы верхней конечности и туловища остаются недостаточно исследованными, что требует дальнейших работ для оценки их диагностического потенциала;
- Диагностические пороговые значения, вероятно, должны учитывать пол пациента, что может повысить точность диагностики.

Анализ оптимальных параметров ультразвуковой оценки при диагностике саркопении

Одним из ключевых направлений развития УЗИ диагностики саркопении является определение оптимальных измерительных параметров и соответствующих пороговых значений, позволяющих с высокой точностью идентифицировать снижение мышечной массы и их качества.

Наиболее широко применяемым параметром ультразвуковой оценки в представленных исследованиях оказалась толщина мышцы, которая рекомендовалась для оценки пяти различных мышечных групп. Этот параметр отличается простотой измерения и высоким уровнем воспроизводимости, что делает его особенно ценным в клинической практике. В меньшей степени использовались такие параметры, как площадь поперечного сечения и интенсивность эхосигнала (в рамках комбинированных подходов УЗИ оценки). В ряде исследований применялись комбинированные параметры, включающие как морфологические, так и структурные характеристики (например, сочетание толщины мышцы и интенсивности эхосигнала, либо площади поперечного сечения и эхогенности), что потенциально может повысить точность диагностики.

Анализ предельных значений выявил наличие как гендерно-специфичных, так и гендерно-нейтральных порогов. Для четырёх групп мышц были определены различные значения для мужчин и женщин. Так, диапазон порогов для

мужчин составлял от 17 до 23 мм, а для женщин – от 15 до 22 мм (табл. 44). В то же время, для медиальной икроножной мышцы и подбородочно-подъязычной мышцы использовались унифицированные значения, не зависящие от пола: 13 мм и 0,65 см соответственно (табл. 45). Эти данные подтверждают важность учёта половых различий при разработке диагностических критериев и указывают на необходимость использования персонализированных порогов, особенно в популяциях с высокой морфофункциональной вариабельностью (табл. 46).

Табл. 44. Измерения толщины мышц: рекомендуемые значения

Группа мышц	Рекомендуемый параметр	Предельные значения
Прямая мышца бедра [Minetto и др., 2016]	Толщина мышц	Мужчины: 20 мм, Женщины: 16 мм
Широкая латеральная мышца бедра [Minetto и др., 2016]	Толщина мышц	Мужчины: 17 мм, Женщины: 15 мм
Передняя большеберцовая мышца [Minetto и др., 2016]	Толщина мышц	Мужчины: 23 мм, Женщины: 22 мм
Медиальная икроножная мышца [Minetto и др., 2016]	Толщина мышц	13 мм (как мужчины, так и женщины)
Подбородочно-подъязычная кость [Barotsis и др., 2020]	Толщина мышц	0,65 см

Табл. 45. Анализ площади поперечного сечения [Prell, Grimm, Axer, 2024]

Группа мышц	Рекомендуемый параметр	Предельные значения
Прямая мышца бедра	Площадь поперечного сечения	Женщины: 4,3 см ² , Мужчины: 5,2 см ²

Табл. 46. Пороговые значения толщины мышц (МТ), определённые как 2 стандартных отклонения ниже среднего значения у молодых взрослых [Fukumoto и др., 2021]

Мышца	Пороговое значение МТ (см) Мужчины	Распространённость низкой мышечной массы (%) Мужчины	Пороговое значение МТ (см) Женщины	Распространённость низкой мышечной массы (%) Женщины
Прямая мышца бедра (RF)	1,85	69,4%	1,42	36,7%
Промежуточная широкая мышца (VI)	1,13	35,5%	0,81	25,9%

Мышца	Пороговое значение МТ (см) Мужчины	Распространённость низкой мышечной массы (%) Мужчины	Пороговое значение МТ (см) Женщины	Распространённость низкой мышечной массы (%) Женщины
Четырёхглавая мышца бедра (QF, сумма)	3,17	72,6%	2,34	33,8%
Медиальная головка икроножной мышцы (GM)	1,41	25,8%	1,44	35,7%
Камбаловидная мышца (Sol)	3,55	4,8%	3,34	12,1%
Трёхглавая мышца голени (TS)	5,32	19,4%	4,96	22,9%
Сумма МТ (QF + TS)	8,86	60,0%	7,49	28,1%
Индекс скелетной мышечной массы (SMI)	—	20,3%	—	21,4%

Примечания: МТ – толщина мышцы (Muscle Thickness), измеренная методом ультразвукового сканирования. Значения рассчитаны как **2 стандартных отклонения** ниже среднего уровня у молодых здоровых взрослых. **RF** – m. rectus femoris, **VI** – m. vastus intermedius, **QF** – m. quadriceps femoris, **GM** – медиальная головка m. gastrocnemius, **Sol** – m. soleus, **TS** – m. triceps surae. **SMI** – индекс скелетной мышечной массы, рассчитанный на основе общей площади сечения мышц или МТ.

Специальная группа по саркопении Международного общества физической и реабилитационной медицины (ISarcoPRM)² предложила использовать ультразвуковое измерение толщины четырёхглавой мышцы бедра в качестве диагностического критерия для оценки сниженной мышечной массы. Для повышения точности диагностики было рекомендовано учитывать индекс массы тела (ИМТ) при интерпретации результатов, что привело к введению сонографического коэффициента коррективки бедра (STAR). Этот показатель рассчитывается как отношение суммарной толщины мышц передней поверхности бедра к ИМТ.

$$\text{STAR} = \frac{\text{толщина мышц передней поверхности бедра (мм)}}{\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)}}$$

² **ISarcoPRM** (Sarcopenia Special Interest Group of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine) – это международная экспертная группа, действующая под эгидой Международного общества физической и реабилитационной медицины (ISPRM). Цель группы – разработка и внедрение стандартизированных подходов к диагностике саркопении с акцентом на функциональную оценку и региональные измерения мышечной массы.

Пороговые значения STAR составляют 1,4 для мужчин и 1,0 для женщин, что соответствует двум стандартным отклонениям ниже средних значений, зафиксированных у здоровых молодых лиц. Показатели STAR продемонстрировали отрицательную корреляцию с функциональными тестами, включая тест вставания со стула и тест «встань и иди», у представителей обоих полов [Prell, Grimm, Axer, 2024].

Таким образом:

– **Толщина мышц** представляет собой наиболее широко рекомендованный параметр, обладающий высокой клинической применимостью.

– **Пороговые значения**, учитывающие пол, способствуют повышению диагностической точности и должны учитываться при разработке алгоритмов скрининга и верификации саркопении.

– **Комбинированные параметры**, учитывающие как морфометрию, так и экзогенность мышечной ткани, представляют собой перспективное направление, которое требует дальнейшей клинической валидации.

С точки зрения анатомических предпочтений наиболее последовательно определены пороговые значения для мышц нижних конечностей, включая прямую мышцу бедра, широкую латеральную мышцу бедра, переднюю большеберцовую мышцу и медиальную икроножную мышцу. Их высокая клиническая значимость обусловлена тем, что именно эти мышцы участвуют в формировании позы пациента и его устойчивости и изменяются в первую очередь при развитии саркопении.

Объём мышцы

Одним из перспективных методов количественной оценки объема мышц (MV) является использование ультразвуковой толщины мышц (MT) в сочетании с длиной конечности.

Формула для оценки объема мышцы [Kanehisa и др., 2004]:

$$MV = 0,3 \times MT = 30,5 \times LL$$

где MV – объем мышцы, MT – толщина мышцы, LL – длина конечности.

В исследовании [Kanehisa и др., 2004] было изучено, насколько точно ультразвуковая оценка MT может предсказать объем мышцы, измеренный с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), при использовании как простых, так и множественных регрессионных моделей.

В исследование были включены 27 здоровых мужчин, разделённых на валидационную и кросс-валидационную группы. Ультразвуковая толщина мышц определялась на уровне сгибателей и разгибателей локтевого сустава, разгибателей коленного сустава и подошвенных сгибателей голени. МРТ использовалась для измерения объема соответствующих мышечных групп. Были построены простые регрессионные модели на основе только MT и множественные – с добавлением длины конечности.

Простые регрессионные модели, основанные исключительно на МТ, показали статистически значимую корреляцию с объемом мышц ($r = 0,469-0,893$), но не соответствовали требованиям точности. Множественные регрессионные модели, включающие МТ и длину конечности, оказались более точными (r^2 от 0,787 до 0,884, средняя ошибка оценки от 7,3% до 11,1% от истинного объема в зависимости от группы мышц).

Наибольший вклад показателя МТ в предсказание объема мышцы наблюдался у сгибателей локтя (70,4%), а наименьший – у разгибателей колена (41,0%). Таким образом, точность оценки MV варьировала в зависимости от анатомической области, что, по мнению авторов, может быть связано с выбором места измерения, не всегда отражающим максимальное анатомическое поперечное сечение всей мышцы.

Результаты подтверждают, что сочетание ультразвуковой толщины мышц с длиной сегмента конечности позволяет достоверно оценить объем мышц. Это делает метод пригодным для скрининга и мониторинга в условиях клинической практики и эпидемиологических исследований, особенно при невозможности применения более дорогих и труднодоступных методов, таких как МРТ. Однако авторы подчёркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на стандартизацию точек измерения и включение всех мышечных компонентов для повышения точности оценок.

В исследовании [Merrigan и др., 2018] была установлена сильная положительная корреляция между MV и максимальной произвольной изометрической силой (MVIC) ($r = 0,761$; $p < 0,001$), что подтверждает высокую прогностическую значимость объёма мышцы как количественного индикатора силы.

У мужчин MVIC, нормализованный на объём мышцы (MVIC/MV), демонстрировал отрицательную корреляцию с экзогенностью мышцы (EI) ($r = -0,764$; $p = 0,001$), что указывает на снижение функционального потенциала при увеличении неблагоприятных качественных изменений ткани (например, фиброза или жировой инфильтрации). Это подчёркивает, что даже при одинаковом объёме мышцы её качество (отражённое в EI) может существенно влиять на функциональные характеристики.

Половых различий в значениях MVIC/MV выявлено не было, что указывает на сравнимую удельную силу на единицу объёма мышцы у мужчин и женщин, несмотря на различия в абсолютных значениях силы и массы.

Эти данные подтверждают, что объём мышцы является ключевым, но не единственным показателем, влияющим на мышечную силу: качество ткани и морфологические характеристики также должны учитываться в диагностике и мониторинге саркопении.

Качественные ультразвуковые показатели

До недавнего времени акцент в диагностике делался исключительно на измерении количества мышечной массы. Однако за последнее десятилетие стало очевидно, что оценка качества мышцы также необходима. В связи с этим при измерении мышечной массы рекомендуется учитывать как

количество, так и качество. Несмотря на отсутствие чёткого определения термина «качество мышцы», в данном контексте под ним понимается относительное содержание различных тканевых компонентов – мышечной, сосудистой, жировой и фиброзной ткани. На сегодняшний день не существует общепринятых параметров или пороговых значений для оценки мышечного качества.

Методы, такие как DXA и биоимпеданс, позволяют оценить мышечную массу количественно, но не дают представления о её качестве. В то же время, КТ и МРТ позволяют визуализировать оба аспекта, однако они не имеют пороговых значений и не подходят для повседневной клинической практики.

Одним из перспективных методов считается ультразвуковое исследование, которое доказало свою надёжность, доступность, повторяемость и высокую корреляцию с результатами МРТ, КТ и DXA. УЗИ – это неинвазивный, портативный метод, пригодный для использования у постели пациента [Lavalle и др., 2024] (табл. 47).

Табл. 47. Сравнение методов

Аспект	Описание
Принципы ультразвука	Использует высокочастотные звуковые волны для получения изображений мягких тканей в реальном времени, включая мышцы. При оценке саркопении позволяет измерять размер, структуру и состав мышц.
Количественные параметры	Размер мышцы оценивается по толщине мышцы (MT) и площади поперечного сечения (CSA), которые хорошо коррелируют с результатами МРТ, КТ и DXA. CSA отражает площадь мышцы в поперечном срезе. Дополнительно оцениваются интенсивность эхосигнала (EI), угол пеннации (PA), физиологическая площадь поперечного сечения (PCSA) и длина фасцикулы (FL).
Другие УЗ-методики	Соноэластография оценивает жесткость мышцы, тогда как УЗИ с контрастным усилением позволяет исследовать микрососудистые изменения, связанные с саркопенией. Данных об эффективности этих методов при саркопении пока недостаточно.
Клиническое применение	УЗИ может использоваться для скрининга, диагностики и мониторинга саркопении в клинической практике. Квалификация оператора значительно влияет на точность измерений. Стандартизированные протоколы, разработанные рабочей группой SARCUS, направлены на обеспечение воспроизводимости и сопоставимости результатов ультразвуковой оценки.

Первым шагом в этом направлении стало создание инициативы SARCUS (SARCOpenia through UltraSound) [Perkisas и др., 2021], которая предложила единые анатомические ориентиры и стандартизированные точки измерений. Были выделены ключевые параметры: **толщина мышцы (MT)**, **угол пеннации (PA)**, **длина фасцикулы (Lf)**, **эхогенность (EI)** **площадь поперечного сечения (CSA)** (табл. 48).

Табл. 48. Параметры, изучаемые при применении УЗИ

Количественный параметр	Описание
Толщина мышцы (MT)	Глубина или толщина мышцы, как правило, снижается при саркопении.
Площадь поперечного сечения (CSA)	Площадь мышцы при поперечном срезе, отражающая размер и массу мышцы.
Интенсивность эхосигнала (EI)	Яркость или темнота эхосигналов, отражённых от тканей; указывает на состав мышцы.
Угол пеннации (PA)	Угол между мышечными волокнами и сухожилием, к которому они прикрепляются; влияет на силу мышцы.
Физиологическая площадь поперечного сечения (PCSA)	Площадь мышцы, перпендикулярная её волокнам; коррелирует с силой сокращения мышцы.
Длина фасцикулы (FL)	Длина отдельных мышечных волокон внутри мышцы; влияет на механические свойства и функцию.

Качественные характеристики мышечной ткани оцениваются по таким параметрам, как **интенсивность эхосигнала (EI)**, **угол пористости (PA)**, **физиологическая площадь поперечного сечения (PCSA)** и **длина фасцикулы (FL)**. EI отражает состав ткани, в частности, содержание жира и фиброза: высокие значения EI указывают на снижение качества мышцы. PA представляет собой угол между мышечными волокнами и сухожилием; увеличение этого угла связано с увеличением PCSA и потенциальной способностью к большей генерации силы. FL – это длина отдельных мышечных волокон, определяющая функциональный диапазон движения; её снижение может указывать на атрофию или дегенерацию.

Дополнительные УЗ-методики, такие как соноэластография и ультразвук с контрастным усилением, предлагают новые подходы к оценке структуры и микроциркуляции в мышцах. Соноэластография позволяет измерять жёсткость ткани, тогда как контрастный ультразвук – оценивать микрососудистую перфузию, которая может быть нарушена при саркопении. Однако использование этих методов в клинической практике требует дальнейших исследований и стандартизации протоколов [Lavalle и др., 2024].

Архитектура мышцы: угол перистости и длина пучка

Физиологическая площадь поперечного сечения мышцы (PCSA)

Физиологическая площадь поперечного сечения (Physiological Cross Sectional Area, PCSA) определяется как площадь, перпендикулярная продольной оси мышечных волокон, учитывающая их ориентацию. Она рассчитывается по следующей формуле [Massey, Evangelidis, Folland, 2015]:

$$PCSA = \frac{Vol}{FL \cdot \cos \theta} PL$$

где Vol – объём латеральной головки мышцы, FL – длина мышечного пучка, а θ – угол перистости.

Это определение учитывает как анатомическую форму мышцы, так и архитектурную организацию волокон. PCSA считается более точным индикатором потенциальной силы мышцы, чем анатомическая площадь поперечного сечения (CSA), поскольку отражает количество сократительных элементов, расположенных параллельно.

Саркопения сопровождается значительным уменьшением объема мышц и физиологической площади поперечного сечения, особенно в области трехглавой мышцы голени. У пожилых мужчин объем и PCSA латеральной икроножной мышцы уменьшаются на 28% и 19% соответственно, медиальной икроножной мышцы – на 14,5% и 16%, тогда как камбаловидная мышца не демонстрирует статистически значимых изменений в PCSA. С возрастом также снижаются архитектурные параметры мышц: углы перистости в трехглавой мышце голени становятся меньше на 12–18%, длина пучков сокращается в медиальной икроножной мышце, однако отношение длины пучка к длине мышцы остается стабильным. Удельная сила, то есть сила на единицу PCSA, у пожилых мужчин снижается на 30%, что свидетельствует не только о потере массы, но и о снижении функционального качества мышечной ткани. Несмотря на общее уменьшение размеров мышц, относительный вклад каждой из них в общий PCSA сохраняется, указывая на пропорциональное (гармоничное) уменьшение мышечной массы в пределах группы мышц. Дополнительными факторами потери силы являются сниженная произвольная активация и внутренняя сила сокращения, вероятно обусловленная уменьшением напряжения отдельных волокон [Morse и др., 2005].

Угол перистости

Угол перистости (pennation angle, PA) – это анатомический параметр, отражающий угол между направлением мышечных волокон и сухожилием, к которому они прикрепляются (**Рисунок. Визуализация угла перистости**). Этот показатель является ключевым компонентом архитектуры мышцы и признанным предиктором её способности к генерации силы и выполнения движений. Значение PA учитывается в мышечно-сухожильных моделях, в анализе элек-

тромиографических данных, а также в вычислительном моделировании опорно-двигательного аппарата, где он используется для оценки распределения нагрузок между различными мышечными группами.

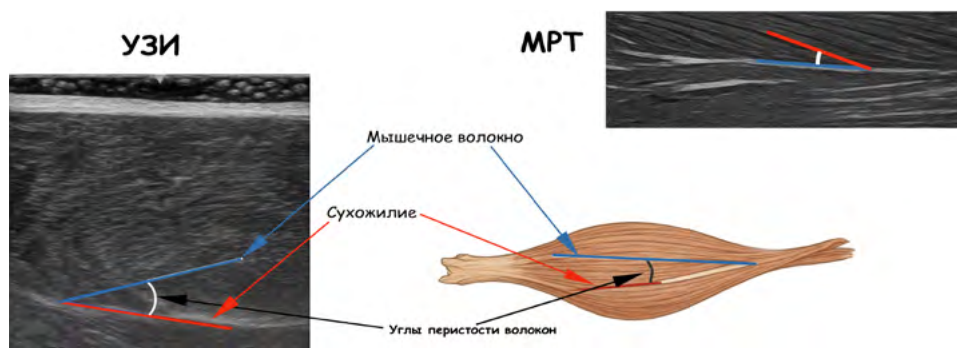


Рис. 30. Визуализация угла перистости

РА может быть измерен с использованием ультразвуковой визуализации и МРТ, однако текущие технологии не позволяют достоверно визуализировать индивидуальные мышечные волокна. В связи с этим, **золотым стандартом** по-прежнему остаются данные, полученные при анатомических вскрытиях, которые позволяют точно оценить как поверхностные, так и глубокие слои мышцы.

Ряд исследований показал [Trevino и др., 2023; Infantolino, Challis, 2014; Sopher и др., 2017], что РА может значительно отличаться на поверхности и в глубине мышцы, особенно в случае крупных двух- или многoperистых мышц с выраженным PCSA. Современные биомеханические модели используют несколько мышечных элементов для представления сложной архитектуры мышцы, и применение разных значений РА для различных слоёв может существенно повысить точность моделирования.

Кроме того, межсубъектная вариабельность РА является важным источником неопределённости в мышечно-скелетных моделях. Проведённые исследования показывают, что индивидуальные различия в РА могут существенно влиять на расчёт мышечных и суставных реактивных сил, особенно в таких суставах, как голеностопный. В связи с этим, оценка как поверхностного, так и глубокого угла пennaции, а также учёт индивидуальных анатомических различий, становятся важными направлениями в развитии высокоточных биомеханических моделей и в совершенствовании диагностических и терапевтических подходов [Sopher и др., 2017].

В исследовании [Trevino и др., 2023], посвящённом биомеханическим характеристикам латеральной широкой мышцы бедра (m. vastus lateralis), было продемонстрировано, что угол перистости (РА) имеет выраженную взаимосвязь с параметрами мышечной толщины (МТ) и амплитудой механомиографического сигнала. Авторы использовали ультразвуковое исследование для количественной оценки РА и МТ, а также механомиографию при изометрическом сокращении разгибателей коленного сустава, с нагрузкой до 70% от максимального усилия и последующей 12-секундной плато-фазой.

Результаты показали, что у мужчин значения РА, МТ, амплитудой механомиографического сигнала и коэффициенты наклона регрессионной модели (b-показатели) были значительно выше по сравнению с женщинами. При этом РА демонстрировал сильную положительную корреляцию с b-показателями ($r = 0.772$, $p < 0.001$), а также умеренную корреляцию с амплитудой механомиографического сигнала ($r = 0.500$, $p = 0.018$). Толщина мышцы также умеренно коррелировала как с b-показателями ($r = 0.571$, $p = 0.004$), так и с амплитудой механомиографического сигнала ($r = 0.515$, $p = 0.014$). Таким образом, в исследовании было показано, что угол перистости латеральной широкой мышцы бедра тесно связан с механическим поведением мышцы и может служить маркером половых различий в физиологии мышц. Высокие значения РА и МТ могут отражать усиленную активность поперечных мостиков в мышечных волокнах, что потенциально обуславливает большую силу и эффективность мышечного сокращения.

В отношении трехглавой мышцы плеча исследование показывает, что большие углы перистости связаны с меньшей силой относительно площади поперечного сечения ($r =$ от $-0,408$ до $-0,465$), тогда как другое указывает на положительную связь с максимальным изометрическим крутящим моментом ($r = 0,471$). Тренировки с отягощениями связаны с увеличением угла перистости и абсолютной силы, и такие факторы, как размер мышц, уровень подготовки и возраст, по-видимому, влияют на эти взаимосвязи [Ikegawa и др., 2008].

Увеличение угла перистости мышечных волокон обеспечивает структурное преимущество для генерации силы: при большем РА большее количество саркомеров может располагаться параллельно относительно оси сокращения. Это позволяет большему объему сократительной ткани прикрепляться к заданной площади апоневроза или сухожилия, что напрямую увеличивает физиологическую площадь поперечного сечения (PCSA) мышцы – ключевой показатель её способности к выработке силы.

Однако функциональное значение перистости не ограничивается только увеличением PCSA. Перистость также влияет на кинематические свойства мышцы через механизм, известный как «transmission» – передача усилия. Ввиду анатомического расположения мышечных пучков под углом и их ротации во время сокращения, скорость укорочения отдельных пучков может отличаться от скорости укорочения всей мышцы. Это расхождение позволяет мышечным пучкам сокращаться менее интенсивно, чем вся мышца в целом, тем самым удерживая мышцу в оптимальной зоне кривой сила-скорость и соотношения длина-напряжение на протяжении большего времени. Такой режим работы способствует максимизации вырабатываемой силы без снижения скорости и эффективности движений.

Таким образом, угол перистости не только отражает морфологические характеристики мышцы, но и имеет критическое значение для её функциональной производительности, особенно в задачах, требующих высокой силы при сохранении скорости [Tumkur Anil Kumar и др., 2021].

Длина фасции

Для расчёта длины фасции (FL - Fascicle length) два исследования использовали следующую формулу [Kruse, Hughes, Casey, 2018]:

$$FL \text{ (мм)} = MT \text{ (мм)} \times \sin^{-1}(PA),$$

где FL – длина фасции, mm – миллиметры, MT – толщина мышцы, PA – угол перистости (**Рисунок. Схема УЗИ оценки расположения пучка латеральной широкой мышцы бедра**).

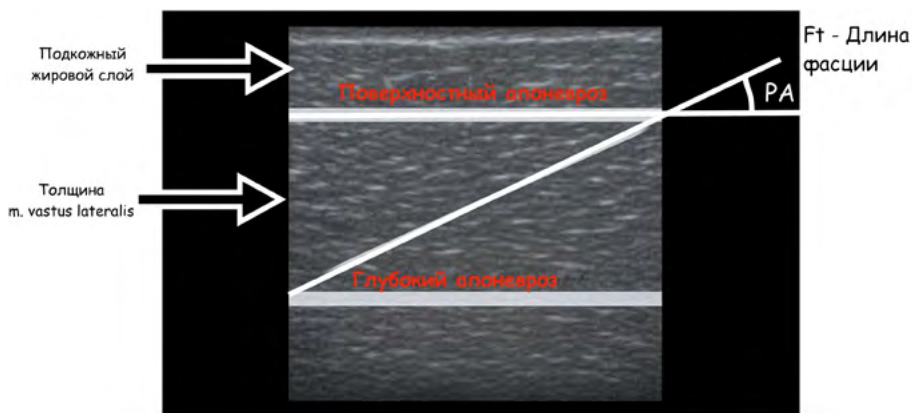


Рис. 31. Схема УЗИ оценки расположения пучка латеральной широкой мышцы бедра

В одном из исследований была предложена альтернативная формула [Suskens и др., 2023]:

$$FL = \frac{\sin(AA + 90^\circ) \cdot MT}{\sin(180^\circ - (AA + 180^\circ - PA))}$$

где FL – длина фасции, AA – угол апоневроза, MT – толщина мышцы, PA – угол перистости.

Угол апоневроза определяется как угол между линией, проходящей по апоневрозу, и горизонтальной линией, проведённой по изображению.

Существуют два ключевых исследования [Kruse, Hughes, Casey, 2018] [Suskens и др., 2023], в которых оценивался ультразвуковой параметр длины мышечных пучков (fascicle length, MFL), хотя сами работы были посвящены иным клиническим и физиологическим аспектам. Первое исследование было направлено на оценку влияния различных типов упражнений на подколенные сухожилия у спортсменов. В частности, использовались упражнения Nordic и Diver, а длина пучков и ориентация волокон измерялись с помощью диффузионно-тензорной МРТ. Было показано, что упражнения Nordic существенно увеличивают длину пучков полусухожильной мышцы, тогда как упражнения Diver изменяют ориентацию

пучков длинной головки двуглавой мышцы бедра. Это подчеркивает чувствительность длины и угла пучков к специфическим видам тренировочного воздействия.

Второе исследование изучало вклад различных биомеханических факторов, включая длину мышечных пучков, в регуляцию сердечно-сосудистой активности при пассивных движениях конечностей. С использованием доплеровского ультразвука длина пучков рассчитывалась на основании угла перистости и толщины мышцы. Увеличение длины мышечных пучков в ходе пассивного сгибания колена ассоциировалось с активацией кардиореспираторных ответов, включая увеличение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, особенно при высокой угловой скорости и большом амплитудном диапазоне [Kruse, Hughes, Casey, 2018].

Таким образом, оба исследования продемонстрировали значимость длины мышечных пучков как параметра, чувствительного к функциональной нагрузке и физиологическим изменениям. Однако, несмотря на продемонстрированную релевантность, исследования, посвященные роли длины пучков в контексте саркопении, в настоящее время отсутствуют. Это подчеркивает необходимость дальнейших клинических исследований, направленных на оценку MFL у пожилых пациентов, в том числе с использованием УЗИ, как потенциального диагностического и прогностического маркера.

Ультразвуковой индекс саркопении

Впервые в 2003 году продемонстрировали, что потеря мышечной массы при саркопении сопровождается не только уменьшением площади поперечного сечения и объема мышцы, но и изменениями в пространственной организации мышечных волокон, то есть в архитектуре мышцы. Под этим понимаются такие параметры, как длина мышечных пучков (L_f), угол перистости волокон и толщина мышцы (T_m). Знание мышечной архитектуры имеет ключевое значение, поскольку именно она определяет силу, скорость и амплитуду мышечных сокращений.

На основе данных ультразвукового исследования различных мышц авторы установили, что при саркопении наблюдаются значимые изменения мышечной архитектуры: по мере снижения объема мышцы, площади поперечного сечения и толщины также уменьшаются длина мышечных пучков и угол перистости. Эти структурные изменения, по-видимому, отражают сокращение числа саркомеров – уменьшение длины пучков указывает на потерю саркомеров, расположенных последовательно, а снижение угла перистости – на утрату саркомеров, расположенных параллельно.

Если бы изменения архитектуры происходили пропорционально уменьшению объема мышцы, то соотношение L_f/T_m должно было бы оставаться постоянным. Однако анатомические ограничения, обусловленные сухожильными прикреплениями, ограничивают возможность укорочения мышечных пучков, что делает более вероятным уменьшение толщины мышцы. Это свидетельствует о том, что возрастная потеря массы происходит главным образом за счёт снижения толщины мышцы, а не длины её пучков.

Авторы выдвинули гипотезу, что отношение длины пучка к толщине мышцы (L_f/T_m), обозначенное ими как ультразвуковой индекс саркопении (USI),

может использоваться в качестве нового маркера возрастной мышечной утраты. Существенным преимуществом данного показателя является его относительная независимость от пола и телосложения пациента, что делает его удобным инструментом при межгрупповых и популяционных сравнениях.

Методика ультразвуковой оценки архитектуры мышцы (**Рисунок. Сагиттальное УЗИ латеральной широкой мышцы бедра**), при которой длина мышечного пучка (L_f) и толщина мышцы (T_m) определялись по изображению в В-режиме. Путь мышечного пучка визуализировали как интервал между эхосигналами. Длина пучка определялась как расстояние между точками его вставки в поверхностную и глубокую апоневрозы, тогда как толщина мышцы измерялась как ортогональное расстояние между этими апоневрозами в центральной части изображения.

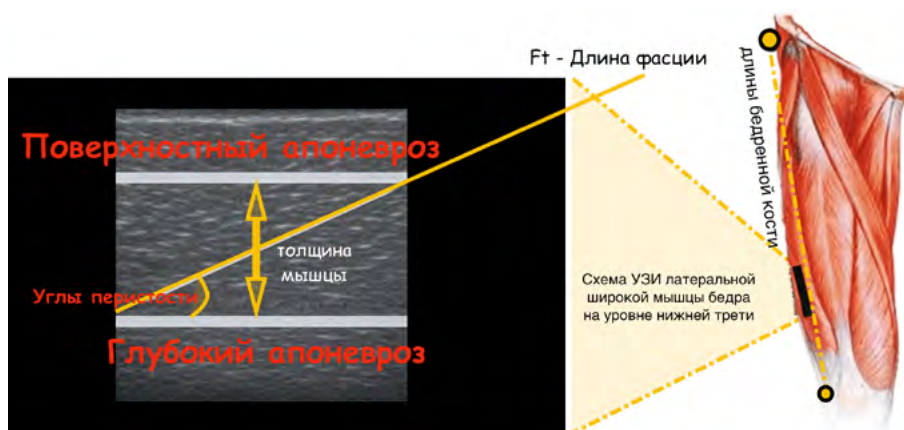


Рис. 32. Сагиттальное УЗИ латеральной широкой мышцы бедра

Для анализа изображений использовалось программное обеспечение ImageJ. В случаях, когда полный ход пучка не помещался в поле зрения датчика, проводилась экстраполяция невидимого участка. Это достигалось путем увеличения размера холста изображения и продолжения линий апоневрозов за пределы поля обзора датчика. Линия пучка затем продлевалась до точки пересечения с апоневрозом. При этом экстраполяция допускалась только в тех случаях, когда на изображении визуализировалось не менее 50% всей длины пучка.

Дополнительным достоинством является высокая воспроизводимость ультразвуковых измерений: внутриклассовые коэффициенты корреляции составляют 0,97–0,99 как для толщины мышцы, так и для длины мышечных пучков. Ультразвуковой метод доступен, неинвазивен, не требует ионизирующего излучения и может применяться даже у пациентов с ограниченной подвижностью. Всё это делает USI перспективным параметром для клинической и исследовательской оценки саркопении.

В ходе исследования было установлено, что данный индекс хорошо коррелирует с клиническими признаками возрастной потери мышечной массы и функционального ухудшения, а также потенциально может служить чувстви-

тельным маркером прогрессирования саркопении. Это открывает перспективы его применения в клинической практике для раннего выявления нарушений мышечной архитектуры, мониторинга вмешательств и оценки риска функциональной недостаточности у пожилых пациентов (табл.49).

Табл. 49. Значения длины мышечного пучка (Lf), толщины мышцы (Tm) и рассчитанного ультразвукового индекса саркопении (USI, отношение Lf/Tm) у молодых лиц (YC), умеренно активных пожилых (MAE), малоподвижных пожилых (SE) и пожилых с ограниченной подвижностью (MIE)

Популяция	Lf (мм)	Tm (мм)	USI (Lf/Tm)	Z оценка
Молодые контрольные (YC) (n = 60)	82,1 (13,3)	22,5 (3,5)	3,70 (0,53)	–
Умеренно активные пожилые (MAE) (n = 67)	87,2 (13,0)	19,7 (3,5)	4,50 (0,72)	1,52 (1,37)
Малоподвижные пожилые (SE) (n = 109)	82,1 (16,3)	16,6 (2,9)	5,05 (1,11)	2,51 (2,11)
Пожилые с ограниченной подвижностью (MIE) (n = 43)	77,7 (23,2)	12,5 (3,5)	6,31 (1,38)	4,97 (2,63)

Табл. 50. Классификация саркопенического профиля мышцы по Z-оценке USI

Категория	Диапазон Z-оценки	Диапазон USI (Lf/Tm)
Без саркопении	$0.00 < Z \leq 1.00$	$3.70 < USI \leq 4.23$
Пресаркопения	$1.00 < Z \leq 2.00$	$4.23 < USI \leq 4.76$
Умеренная саркопения	$2.00 < Z \leq 3.00$	$4.76 < USI \leq 5.29$
Саркопения	$3.00 < Z \leq 4.00$	$5.29 < USI \leq 5.82$
Тяжёлая саркопения	$Z > 4.00$	$USI > 5.82$

Данная таблица представляет шкалу, предложенную для оценки степени выраженности саркопении на основе **ультразвукового индекса саркопении (USI)**, который рассчитывается как отношение длины мышечного пучка (Lf) к толщине мышцы (Tm), и соответствующей **Z-оценки** – статистического отклонения значения USI от среднего уровня здоровой популяции.

Классификация разделяет состояние мышечной ткани на 5 категорий (табл. 50):

1. **Без саркопении** – Z-оценка от 0 до 1, USI в пределах 3.70–4.23. Это соответствует нормальному состоянию мышечной архитектуры, характерному для здоровых молодых людей.

2. **Пресаркопения** – Z-оценка от 1 до 2, USI в пределах 4.23–4.76. Указывает на ранние признаки мышечной дезорганизации, при которых уже наблюдается относительное уменьшение толщины мышцы при сохраняющейся длине пучков.

3. **Умеренная саркопения** – Z-оценка от 2 до 3, USI 4.76–5.29. Отражает более выраженные архитектурные изменения, с преобладанием утраты сократительной ткани.

4. **Саркопения** – Z-оценка от 3 до 4, USI 5.29–5.82. Подразумевает клинически значимую потерю мышечной массы и структуры, уже ассоциированную с функциональными ограничениями.

5. **Тяжёлая саркопения** – Z-оценка выше 4, USI более 5.82. Отражает глубокие структурные изменения мышц, значительное преобладание потери толщины над длиной пучков, типично для лиц с ограниченной подвижностью и высоким риском инвалидизации.

Такой подход позволяет оценить степень саркопении с использованием стандартного ультразвукового исследования и устранить влияние пола и размеров тела за счёт использования относительного показателя (Lf/Tm). Это особенно полезно в гериатрической практике и при скрининге саркопении в условиях ограниченного доступа к КТ/MPT или DXA.

Жесткость мышцы

Жесткость мышцы определяется как сопротивление деформации под воздействием внешнего давления и зависит от соотношения пассивных и активных компонентов мышечной ткани. Пассивное напряжение формируется за счёт внеклеточного матрикса, в частности коллагена, тогда как активное – за счёт мышечного сокращения. Снижение мышечной жесткости, по данным эластографии, может быть связано с мышечной слабостью. В одном исследовании, включившем 77 участников трёх возрастных групп, у представителей старшей группы наблюдалось снижение жесткости мышцы на 16,5%, что коррелировало со снижением мышечной массы, замедлением походки, меньшим числом вставаний со стула, снижением силы хвата и изокинетической силы разгибателей коленного сустава. Эти данные подтверждают значимость жесткости мышцы как потенциального биомаркера функционального статуса у пожилых пациентов [Ikezoe и др., 2012; Creze и др., 2018].

Современные методы *Crèze et al.*, 2017 ультразвуковой визуализации расширяются далеко за рамки анатомической оценки. Одной из наиболее перспективных технологий последнего десятилетия стала сдвиговая волновая эластография (SWE), позволяющая количественно измерять жесткость мышечной ткани в реальном времени. SWE основана на генерации поперечных сдвиговых волн в ткани при помощи акустического излучения, индуцируемого ультразвуковым импульсом. Скорость распространения этих волн прямо пропорциональна модулю сдвига ткани, что позволяет рассчитать **модуль Юнга** – числовой показатель жесткости. В отличие от традиционной компрессионной эластографии, SWE даёт количественные, воспроизводимые и оператор-независимые данные, что делает её более подходящей для исследования динамических тканей, таких как мышцы. В покое мышцы демонстрируют сравнительно низкие значения модуля сдвига (например, *m. biceps brachii* ≈ 3.1 кПа,

m. masseter до 42.8 кПа). Однако эти показатели существенно возрастают при активном сокращении мышцы или её пассивном растяжении. Исследование показало, что SWE чувствительно отражает начало мышечной активности и может быть использовано как непрямая мера силы сокращения или активации мышечных волокон, поскольку значение модуля сдвига линейно коррелирует с уровнем электромиографической (ЭМГ) активности. Кроме того, при растяжении мышцы SWE регистрирует повышение жесткости, отражающее пассивное натяжение и состояние соединительнотканых структур мышцы. Таким образом, SWE позволяет оценить как активную, так и пассивную составляющую сопротивления деформации.

Несмотря на высокую чувствительность и удобство, SWE сталкивается с рядом ограничений:

- Отсутствие унифицированных референтных значений для разных возрастных и половых групп;
- Недостаточная изученность корреляций с гистологией и клинической функциональностью;
- Зависимость от методических факторов (например, степени натяжения мышцы, положения сустава).

Авторы подчёркивают необходимость создания международных протоколов и шкал оценки, аналогичных тем, что уже применяются в эластографии печени и щитовидной железы.

Работа *Janczyk et al.*, 2020 [Janczyk и др., 2021] систематический обзор, направленный на обобщение имеющихся данных о применимости соноэластографии для диагностики саркопении у пожилых людей. Обзор был проведён в соответствии с рекомендациями PRISMA. Авторы систематически искали статьи в базах данных за период с 1990 по 2020 год. Критерии включения: исследования с участием пациентов старше 70 лет; применение эластографии мышц (сдвиговой или компрессионной); наличие количественной оценки жесткости мышц; указание используемой методики, анатомических ориентиров, условий измерения. В итоговый анализ вошли 10 исследований. Основные результаты и противоречия. Авторы обнаружили высокую гетерогенность в результатах: в 4 исследованиях указывалось увеличение мышечной жесткости с возрастом; в 2 исследованиях сообщалось о снижении жесткости у пожилых; в 4 – различия не были статистически значимыми. Особый интерес вызывает работа Sun et al. (2020), где у пациентов с саркопенией была обнаружена более высокая пассивная упругость (параметр k) в сравнении с контрольной группой ($124,98 \pm 60,82$ против $46,35 \pm 15,85$; $p = 0,004$). Это может указывать на компенсаторное увеличение фиброзной или коллагеновой ткани на фоне утраты функциональных мышечных волокон.

Несмотря на недостаточную доказательную базу для включения соноэластографии в официальные диагностические алгоритмы саркопении, данный метод демонстрирует высокий потенциал как неинвазивный и оперативный инструмент оценки состояния скелетной мускулатуры. В частности, соноэластография может служить ценным дополнением к количественным ультразву-

ковым методам, таким как измерение толщины мышцы и площади поперечного сечения (CSA), а также использоваться для оценки степени фиброза и структурной дегенерации мышечной ткани. Для интеграции метода в клиническую практику необходимы масштабные проспективные исследования, направленные на разработку унифицированных протоколов измерений, сопоставление соноэластографических данных с признанными референтными методами (DXA, MPT), а также валидацию диагностических порогов, показателей чувствительности и специфичности.

Сократительный потенциал мышцы

В одном из исследований он оценивался через соотношение площади поперечного сечения мышцы в состоянии покоя и при максимальном сокращении. Такая оценка может быть особенно ценной для малых, но функционально значимых мышц, например, подбородочно-подъязычной мышцы, играющей ключевую роль в переднем смещении подъязычной кости.

Методика ультразвуковой оценки надподъязычных мышц демонстрирует значительные перспективы в изучении дисфункции глотания. В ряде исследований была показана её диагностическая ценность, в частности, при оценке сократительной функции мышц и перемещения подъязычной кости у пациентов, перенёвших лучевую терапию по поводу назофарингеальной карциномы.

Так, в исследовании 2018 года [Cheng и др., 2018] было проведено кросс-секционное изучение 40 пациентов, ранее получивших лучевую терапию. Сокращение подбородочно-подъязычной мышцы (geniohyoid) оценивали методом ультразвуковой визуализации в В-режиме, а физиологические параметры глотания – при помощи видеофлюороскопии. Увеличение площади поперечного сечения мышцы в момент глотания коррелировало со смещением подъязычной кости в переднем направлении ($r = 0.42$; $p < 0.05$), но не в верхнем. Также было выявлено, что переднее смещение подъязычной кости и степень сжатия глотки достоверно связаны с индексом проникновения-аспирации, что подчеркивает диагностическую значимость УЗИ-оценки.

Дополнительные морфометрические данные были получены в исследовании [Pearson, Langmore, Zumwalt, 2011], в котором оценивались структурные свойства надподъязычных мышц и их вклад в смещение подъязычной кости. Площадь физиологического поперечного сечения (PCSA) и векторные характеристики силы показали, что:

- m. geniohyoid обладает наибольшим потенциалом переднего смещения подъязычной кости;
- m. mylohyoid обладает наибольшим потенциалом вертикального (вверх) перемещения.

Эти анатомо-функциональные данные имеют высокую прикладную ценность при разработке реабилитационных мероприятий для пациентов с дисфагией. Тем не менее, следует отметить, что данная методика ещё не была целенаправленно изучена у пациентов с саркопенией.

Микроциркуляция в скелетных мышцах

Регуляция перфузии скелетных мышц имеет ключевое значение для кардио-метаболического здоровья: в покое мышцы получают 20% сердечного выброса, а при физической нагрузке – до 80%. Это делает микроциркуляцию в мышцах важнейшим фактором системного сосудистого сопротивления. Контрастная ультразвуковая визуализация (CEU), изначально созданная для оценки миокарда, успешно применяется для оценки микроциркуляции в скелетных мышцах. Метод CEU позволяет безопасно, доступно и точно визуализировать питательный кровоток в различных физиологических и патологических состояниях, включая нагрузку, гиперинсулинемию и сердечно-сосудистые заболевания, что делает его перспективным инструментом как в клинике, так и в научных исследованиях.

У пожилых людей сниженная физическая активность приводит к ухудшению микроциркуляции, что, в свою очередь, ещё больше ограничивает их физические возможности – формируя порочный круг. Снижение перфузии тканей ограничивает поступление кислорода, усугубляя мышечную усталость и снижение выносливости. Для количественной оценки микроциркуляции *in vivo* может быть использовано ультразвуковое исследование с контрастным усилением. Однако ограниченное распространение контрастных УЗ-агентов в ряде стран ограничивает широкое клиническое применение этого метода.

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением (CEUS) представляет собой инновационный неинвазивный метод оценки микроциркуляции, активно изучаемый в контексте возрастных и метаболических заболеваний, включая саркопению. CEUS основан на введении в системный кровоток микропузырьков, наполненных инертными газами и заключённых в фосфолипидную оболочку, которые обладают высокой эхогенностью и способны проникать в мельчайшие сосуды без выхода за пределы сосудистого русла. Благодаря этим свойствам микропузырьки выступают в роли внутрисосудистых контрастных агентов, позволяя детально визуализировать перфузию скелетной мускулатуры в реальном времени.

Одним из ключевых достоинств CEUS является его способность количественно оценивать динамику тканевой перфузии, отражающей как анатомическое, так и функциональное состояние сосудистой сети мышцы. В условиях саркопении, характеризующейся снижением мышечной массы и ухудшением мышечной функции, микроциркуляция нарушается, что усугубляет метаболические и регенераторные процессы в мышечной ткани. CEUS, в отличие от более сложных и дорогостоящих методов (таких как MPT и КТ), предлагает мобильную, безопасную и доступную альтернативу для оценки этих изменений.

Особый интерес представляет использование CEUS в исследованиях воздействия физических тренировок и возрастных изменений на микроциркуляцию. Было показано, что у лиц с сахарным диабетом 2 типа и у пожилых пациентов наблюдается снижение микрососудистого ответа на инсулин, что предшествует развитию тканевой инсулинорезистентности [Dunford и др., 2018]. CEUS позволяет зафиксировать эти ранние сосудистые нарушения, что особенно важно при комплексной оценке саркопенического фенотипа у пациентов с метаболическим синдромом или диабетом. Более того, CEUS проде-

монстрировал свою эффективность в отслеживании положительного влияния силовых тренировок на восстановление микроциркуляции у таких пациентов, что может быть важным механизмом улучшения мышечной функции и общего гликемического статуса.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) основные симптомы, такие как одышка и быстрая утомляемость, традиционно связывались с нарушением насосной функции сердца. Однако современные данные всё чаще указывают на то, что дисфункция миокарда не является единственным и даже не всегда главным фактором, определяющим выраженность клинических проявлений. В частности, установлено, что периферические механизмы, включая нарушение регуляции перфузии скелетных мышц, играют значительную роль в снижении толерантности к физической нагрузке при ХСН.

Ранние исследования, выполненные с использованием ближней инфракрасной спектроскопии, показали, что у больных ХСН уровень оксигенации гемоглобина в конечностях снижается гораздо быстрее по мере увеличения нагрузки, чем у здоровых лиц. При этом максимальная степень дезоксигенации наступает уже при нагрузке, составляющей менее половины от той, которую способны перенести здоровые добровольцы. Это указывает на выраженное нарушение способности тканей к обеспечению адекватного кислородного обмена.

С появлением метода контрастной ультразвуковой визуализации (CEU), ранее применявшегося преимущественно для оценки миокардиальной перфузии, появилась возможность неинвазивно и количественно оценивать микроциркуляцию в скелетных мышцах. CEU сочетает доступность, безопасность и высокую чувствительность, что делает его особенно перспективным в кардиологической практике.

Недавние клинические исследования продемонстрировали потенциал CEU в мониторинге перфузии скелетных мышц у пациентов, перенесших имплантацию вспомогательного устройства левого желудочка (LVAD). В одном из таких исследований использовалась CEU-визуализация квадрицепса в состоянии покоя и после изолированных упражнений на разгибание колена до и после установки LVAD. Хотя общий уровень перфузии не изменился, было зафиксировано сокращение времени до появления контраста и времени до достижения пикового сигнала, что свидетельствует о более быстрой реакции сосудистой сети на нагрузку после хирургического вмешательства [Nguyen, Davidson, 2019].

Ультразвуковая эхогенность Echo intensity (EI)

Интенсивность эхосигнала (Echo Intensity, EI), эхогенность всё чаще применяется в исследованиях в области физиологии и реабилитации как индикатор качественного состава скелетных мышц. Основная концепция, лежащая в основе EI, заключается в том, что мышечная ткань состоит не только из сократительных белков, но так же включает неконтрактильные компоненты, такие как внутримышечные адипоциты (жировые клетки) и соединительнотканые элементы (фиброз), что влияет на акустические свойства ткани.

Методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) и ультразвуковая визуализация в В-режиме, позволяют визуализировать эти различия за счёт различий в отражательной способности тканей. При ультразвуковом исследовании здоровая скелетная мышца, как правило, выглядит гипоехогенной (тёмной) (**Рисунок. Ультразвуковая оценка структуры прямой мышцы бедра и сравнение эхогенности**) из-за низкого уровня рассеяния сигнала, тогда как жировая инфильтрация и фиброз отображаются как гиперэхогенные (светлые) участки.

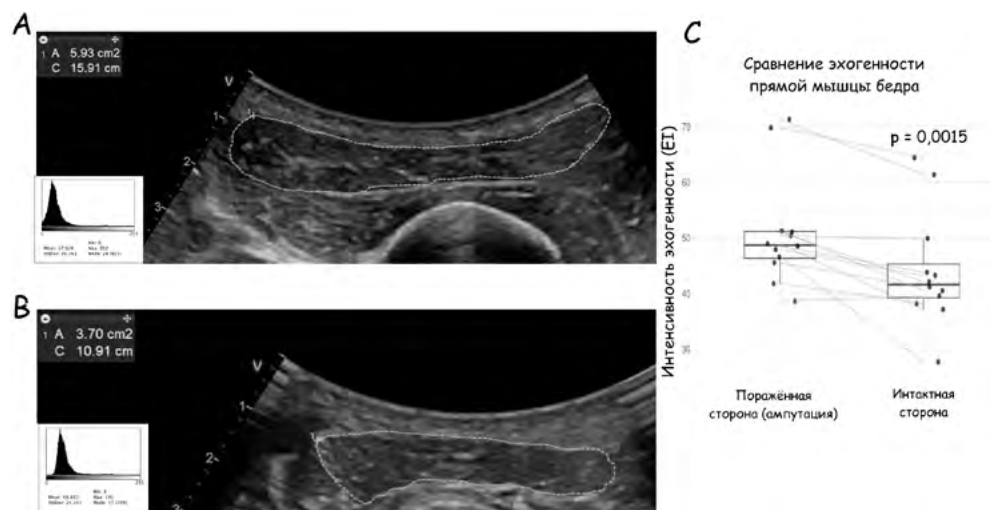


Рис. 33. Ультразвуковая оценка структуры прямой мышцы бедра и сравнение эхогенности

Методика количественного определения ЕІ заключается в измерении средней яркости пикселей в пределах заранее заданной области интереса (ROI) на ультразвуковом изображении. ROI обычно выделяется вручную – в виде прямоугольника или многоугольника, охватывающего мышечную ткань, при этом исследователь старается исключить подкожную жировую клетчатку, фасции и кость. Полученное значение ЕІ интерпретируется как оценка качества мышцы, отражающая степень её структурной целостности, жировой инфильтрации или фиброзных изменений.

С использованием специализированного программного обеспечения для медицинской визуализации, такого как ImageJ³ (Национальные институты здравоохранения, Bethesda, MD, USA), значения ЕІ анализируются в шкале от 0 до 255 условных единиц, где 0 соответствует чёрному (полное отсутствие сигнала), а 255 – белому (максимальное отражение ультразвука).

³ImageJ – это бесплатная и открытая программа для анализа и обработки изображений, разработанная в Национальных институтах здравоохранения США (NIH, Bethesda, MD, USA). Она широко используется в биомедицинских исследованиях, включая морфометрию тканей, количественный анализ изображений, микроскопию и радиологию.

Низкие значения EI принято ассоциировать с высоким качеством мышечной ткани, то есть преобладанием сократительных элементов и минимальным содержанием жира и соединительной ткани [Young и др., 2015]. Напротив, высокие значения EI указывают на ухудшение морфологического состояния мышцы и связаны с различными нарушениями – включая саркопению, миопатию и другие дегенеративные процессы. Та же «яркость» может отражать долю медленных мышечных волокон [Бондарева и др., 2025].

Интересно, что принципы количественной оценки EI в скелетных мышцах были частично заимствованы из ветеринарной и пищевой науки, где аналогичные методы применяются для объективного определения степени мраморности мышц у крупного рогатого скота – показателя, отражающего содержание внутримышечного жира [Stock, Thompson, 2021].

Факторы, влияющие на интенсивность эхосигнала (Echo Intensity, EI)

Интенсивность эхосигнала (EI) является чувствительным ультразвуковым параметром, отражающим качество мышечной ткани. На её величину может оказывать влияние целый ряд методологических, физиологических и биологических факторов. Понимание этих факторов критически важно для стандартизации методик и правильной интерпретации данных.

Методологические факторы:

- **Настройки УЗ-аппарата** (усиление, глубина, частота зондирования, режим динамического диапазона) – напрямую влияют на уровень отражённого сигнала.

- **Коррекция толщины подкожного жира** – позволяет минимизировать влияние интерференции на пути сигнала.

- **Положение пациента** – рекомендуется стандартное положение (чаще всего лёжа на спине), поскольку изменение положения может влиять на распределение жидкости в тканях.

- **Продолжительность отдыха перед измерением** – 5–10 минут в покое позволяют стабилизировать внутритканевой баланс жидкости.

- **Навыки исследователя** – точность измерений зависит от умения выделить мышцу, избежать включения фасций и кости.

- **Угол наклона датчика** – даже незначительные отклонения могут изменить плотность и яркость изображения.

Острые физиологические факторы:

- **Мышечное повреждение** (например, после тренировки или травмы) может временно увеличивать EI за счёт отека и воспаления.

- **Гидратационный статус организма и распределение внутри- и внеклеточной жидкости** – возможные, но ещё недостаточно изученные факторы.

- **Содержание гликогена** – обсуждается как возможное, но не подтвержденное влияние на EI.

Биологические факторы:

- **Возраст** – с возрастом EI увеличивается, отражая жировую и фиброзную инфильтрацию.

– **Пол** – мужчины, как правило, имеют более низкие значения EI, что может быть связано с более высокой мышечной массой.

– **Раса и этническая принадлежность** – потенциальные факторы, требующие дальнейшего изучения.

Морфологические и функциональные характеристики:

– **Размер мышцы** – меньшая мышечная масса может сопровождаться большей долей неконтрактильных элементов.

– **Сила произвольного сокращения и функциональные тесты** (например, сила хвата, тест подъёма со стула) коррелируют с EI.

– **Наличие внутримышечной жировой и фиброзной ткани** – основное морфологическое основание для увеличения EI.

С учётом специфических возрастных изменений в мышцах увеличение эхогенности демонстрирует широкий диапазон в зависимости от анатомической локализации. Согласно литературным данным, возрастное повышение EI варьирует от 12% для подошвенных сгибателей стопы [Gerstner и др., 2017] до 105,5% для прямой мышцы живота [Fukumoto и др., 2015].

В целом, при сравнении молодых и пожилых взрослых, все исследованные группы мышц демонстрируют значительное увеличение EI с возрастом. При этом мышцы конечностей подвергаются меньшим изменениям, чем мышцы центральной части туловища. Так, среднее возрастное повышение EI составило:

- **63,4%** для косых мышц живота,
- **87,8%** для поперечной мышцы живота,
- **105,5%** для прямой мышцы живота.

Предполагается, что столь выраженное увеличение EI в области туловища обусловлено большим возрастным накоплением жировой ткани, как подкожной, так и внутримышечной, по сравнению с конечностями. Это может быть следствием как общих метаболических изменений при старении, так и снижением двигательной активности, особенно влияющей на стабилизирующие и постуральные мышцы корпуса.

В исследовании Fukumoto и соавт. (2018) [Fukumoto и др., 2018] не было выявлено значимых изменений эхогенности прямой мышцы живота в течение 4-летнего периода наблюдения, что указывает на возможную стабильность этого ультразвукового параметра на относительно коротких временных отрезках. Однако интересно, что у подгруппы участников ($n = 61$), ведущих образ жизни с высокой физической активностью, наблюдалось достоверное снижение EI на 2,9%, что может свидетельствовать о положительном влиянии регулярной физической нагрузки на мышечный состав и качество мышц даже в пожилом возрасте.

Этот результат подчёркивает потенциал физических тренировок как модифицирующего фактора, способного частично предотвратить или даже обратить возрастные изменения в мышцах, связанные с накоплением жировой и фиброзной ткани. В то же время, несмотря на значимость этих наблюдений, авторы указывают на ограниченность срока наблюдения: четырёхлетний период может быть недостаточным, чтобы достоверно отразить долгосрочную динамику саркопенических изменений. В этой связи необходимость проведения продольных когортных исследований продолжительностью не менее 10 лет.

Таким образом, ультразвуковая эхогенность может служить чувствительным маркером не только структурных изменений, но и регионального распределения саркопенических процессов. В нашем пилотном исследовании [Соколова А.В. и др., 2025], проведённом на когорте пациентов, перенёвших ампутацию голени, было продемонстрировано, что эхогенность прямой мышцы бедра поражённой стороны снижается и может рассматриваться как чувствительный маркер локальных мышечных изменений, возникающих после ампутации (**Рисунок. Ультразвуковая оценка структуры прямой мышцы бедра и сравнение эхогенности**). Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение ЕІ в данной мышце отражает ухудшение качества мышечной ткани и может служить индикатором развития острой локальной саркопии в условиях посттравматической и постхирургической адаптации. Эти результаты подчёркивают потенциальную диагностическую ценность ультразвуковой эхогенности как инструмента раннего выявления мышечной дегенерации в специфических клинических популяциях.

Ультразвуковая визуализация скелетных мышц в настоящее время представляет собой перспективный, доступный и воспроизводимый метод диагностики саркопии, способный одновременно оценивать как количественные, так и качественные характеристики мышечной ткани. Толщина мышцы, площадь поперечного сечения, эхогенность, угол перистости являются ключевыми параметрами, демонстрирующими высокую диагностическую и прогностическую значимость.

Особое внимание уделяется мышцам нижних конечностей, в частности – прямой мышце бедра и медиальной головке икроножной мышцы, как наиболее чувствительным к возрастным и патологическим изменениям. Введение таких интегральных показателей, как сонографический коэффициент коррективки бедра и ультразвуковой индекс саркопии, открывает новые возможности для объективизации данных и повышения точности диагностики.

Вместе с тем остаётся актуальной задача стандартизации методик, включая выбор мышц, точек измерения, условий проведения исследования и установление валидированных пороговых значений. Учитывая влияние пола, возраста, водного баланса и анатомической вариабельности, необходим индивидуализированный подход к интерпретации результатов.

Таким образом, интеграция ультразвукового метода в клиническую практику требует дальнейших крупномасштабных исследований, направленных на формирование универсальных диагностических алгоритмов. Развитие этой области способно существенно повысить эффективность раннего выявления и мониторинга саркопии, а также расширить возможности персонализированной медицины при возраст-ассоциированных и хронических заболеваниях.

Список литературы

1. Lavalley S. и др. Advancements in sarcopenia diagnosis: from imaging techniques to non-radiation assessments // Front. Med. Technol. 2024. Т. 6. С. 1467155.
2. Lee J.-W. и др. Estimation of Validity of A-Mode Ultrasound for Measurements of Muscle Thickness and Muscle Quality // Bioengineering (Basel). 2024. Т. 11. № 2. С. 149.

3. Prell T., Grimm A., Axer H. Uncovering sarcopenia and frailty in older adults by using muscle ultrasound—A narrative review // *Front. Med.* 2024. T. 11.
4. Trevino M. и др. Influence of Pennation Angle and Muscle Thickness on Mechanomyographic Amplitude–Torque Relationships and Sex-Related Differences in the Vastus Lateralis // *J Funct Morphol Kinesiol.* 2023. T. 8. № 2. С. 53.
5. Stanley B. и др. Investigating the impact of fluid status on the ultrasound assessment of muscle quantity and quality in the diagnosis of sarcopenia – a multidimensional cross-sectional study // *BMC Geriatrics.* 2023. T. 23. № 1. С. 493.
6. Infantolino B.W., Challis J. H. Short Communication: Pennation Angle Variability in Human Muscle // *Journal of Applied Biomechanics.* 2014. T. 30. № 5. С. 663–667.
7. Janczyk E.M. и др. Sonoelastography to Assess Muscular Stiffness Among Older Adults and its Use for the Diagnosis of Sarcopenia: A Systematic Review // *Ultraschall Med.* 2021. T. 42. № 6. С. 634–642.
8. Kruse N.T., Hughes W. E., Casey D. P. Mechanistic insights into the modulatory role of the mechanoreflex on central hemodynamics using passive leg movement in humans // *J Appl Physiol* (1985). 2018. T. 125. № 2. С. 545–552.
9. Dunford E.C. и др. Cardiovascular aging and the microcirculation of skeletal muscle: using contrast-enhanced ultrasound // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018. T. 315. № 5. С. H1194–H1199.
10. Wagner D.R. и др. Comparison of A-mode and B-mode Ultrasound for Measurement of Subcutaneous Fat // *Ultrasound Med Biol.* 2020. T. 46. № 4. С. 944–951.
11. Cheng D. T. H. и др. Sonographic assessment of swallowing in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients // *Laryngoscope.* 2018. T. 128. № 11. С. 2552–2559.
12. Nguyen T., Davidson B.P. Contrast Enhanced Ultrasound Perfusion Imaging in Skeletal Muscle // *J Cardiovasc Imaging.* 2019. T. 27. № 3. С. 163–177.
13. Suskens J. J. M. и др. Effect of two eccentric hamstring exercises on muscle architectural characteristics assessed with diffusion tensor MRI // *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports.* 2023. T. 33. № 4. С. 393–406.
14. Barotsis N. и др. Reliability of muscle thickness measurements in ultrasonography // *International Journal of Rehabilitation Research.* 2020. T. 43. № 2. С. 123–128.
15. Merrigan J.J. и др. Differences in elbow extensor muscle characteristics between resistance-trained men and women // *Eur J Appl Physiol.* 2018. T. 118. № 11. С. 2359–2366.
16. Gerstner G.R. и др. Age-related reductions in muscle quality influence the relative differences in strength and power // *Experimental Gerontology.* 2017. T. 99. С. 27–34.
17. Massey G., Evangelidis P., Folland J. Influence of contractile force on the architecture and morphology of the quadriceps femoris // *Experimental Physiology.* 2015. T. 100. № 11. С. 1342–1351.
18. Fukumoto Y. и др. Association of physical activity with age-related changes in muscle echo intensity in older adults: a 4-year longitudinal study // *Journal of Applied Physiology.* 2018. T. 125. № 5. С. 1468–1474.
19. Fukumoto Y. и др. Cut-off Values for Lower Limb Muscle Thickness to Detect Low Muscle Mass for Sarcopenia in Older Adults // *Clin Interv Aging.* 2021. T. 16. С. 1215–1222.

20. Sopher R.S. и др. The influence of muscle pennation angle and cross-sectional area on contact forces in the ankle joint // *J Strain Anal Eng Des*. 2017. Т. 52. № 1. С. 12–23.
21. Tumkur Anil Kumar N. и др. The Influence of Growth, Maturation and Resistance Training on Muscle-Tendon and Neuromuscular Adaptations: A Narrative Review // *Sports (Basel)*. 2021. Т. 9. № 5. С. 59.
22. Dankel S.J. и др. The Impact of Ultrasound Probe Tilt on Muscle Thickness and Echo-Intensity: A Cross-Sectional Study // *J Clin Densitom*. 2020. Т. 23. № 4. С. 630–638.
23. Ikegawa S. и др. Muscle Force per Cross-sectional Area is Inversely Related with Pennation Angle in Strength Trained Athletes // *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2008. Т. 22. № 1. С. 128–131.
24. Ikezoe T. и др. Associations of muscle stiffness and thickness with muscle strength and muscle power in elderly women // *Geriatrics & Gerontology International*. 2012. Т. 12. № 1. С. 86–92.
25. Minetto M.A. и др. Ultrasound-Based Detection of Low Muscle Mass for Diagnosis of Sarcopenia in Older Adults // *PM R*. 2016. Т. 8. № 5. С. 453–462.
26. Fukumoto Y. и др. Age-Related Ultrasound Changes in Muscle Quantity and Quality in Women // *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2015. Т. 41. № 11. С. 3013–3017.
27. Stock M.S., Thompson B. J. Echo intensity as an indicator of skeletal muscle quality: applications, methodology, and future directions // *Eur J Appl Physiol*. 2021. Т. 121. № 2. С. 369–380.
28. Pearson W. G., Langmore S. E., Zumwalt A. C. Evaluating the Structural Properties of Suprahyoid Muscles and their Potential for Moving the Hyoid // *Dysphagia*. 2011. Т. 26. № 4. С. 345–351.
29. Bachu V.S. и др. High-Intensity Focused Ultrasound: A Review of Mechanisms and Clinical Applications // *Ann Biomed Eng*. 2021. Т. 49. № 9. С. 1975–1991.
30. Morse C. I. и др. Changes in triceps surae muscle architecture with sarcopenia // *Acta Physiologica Scandinavica*. 2005. Т. 183. № 3. С. 291–298.
31. Creze M. и др. Shear wave sonoelastography of skeletal muscle: basic principles, biomechanical concepts, clinical applications, and future perspectives // *Skeletal Radiol*. 2018. Т. 47. № 4. С. 457–471.
32. Perkisas S. и др. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: 2020 SARCUS update // *Eur Geriatr Med*. 2021. Т. 12. № 1. С. 45–59.
33. Aldrich J. E. Basic physics of ultrasound imaging: // *Critical Care Medicine*. 2007. Т. 35. № Suppl. С. S131–S137.
34. Kanehisa H. и др. The accuracy of volume estimates using ultrasound muscle thickness measurements in different muscle groups // *European Journal of Applied Physiology*. 2004. Т. 91. № 2–3. С. 264–272.
35. Barnett S.B. и др. International recommendations and guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound in medicine // *Ultrasound Med Biol*. 2000. Т. 26. № 3. С. 355–366.
36. Young H. и др. Measurement of intramuscular fat by muscle echo intensity // *Muscle and Nerve*. 2015. Т. 52. № 6. С. 963–971.

37. Goss S. A., Johnston R. L., Dunn F. Comprehensive compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues // J Acoust Soc Am. 1978. Т. 64. № 2. С. 423–457.

38. Бондарева Э.А. и др. Применение ультразвука для оценки состава тела и физиологических изменений скелетных мышц // Физиология человека. 2025. Т. 51. № 1. С. 123–136.

39. Соколова А.В. и др. Биоимпедансные и ультразвуковые параметры при оценке острой саркопении у пациентов с ампутированной нижней конечностью // ТРУДЫ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА. 2025. Т. 24. № 2. С. 7–18.

40. Ткачева О.Н. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 3. С. 236–242.

41. Bagheri A. и др. Patterns of Nutrient Intake in Relation to Sarcopenia and Its Components // Front. Nutr. 2021. Т. 8. С. 645072.

42. Baracos V.E. и др. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis // The American Journal of Clinical Nutrition. 2010. Т. 91. № 4. С. 1133S–1137S.

43. Baracos V.E. Psoas as a sentinel muscle for sarcopenia: a flawed premise // J cachexia sarcopenia muscle. 2017. Т. 8. № 4. С. 527–528.

44. Baracos V., Kazemi-Bajestani S. M. R. Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2013. Т. 45. № 10. С. 2302–2308.

45. Barbosa-Silva T. G. и др. Enhancing SARC-F: Improving Sarcopenia Screening in the Clinical Practice // Journal of the American Medical Directors Association. 2016. Т. 17. № 12. С. 1136–1141.

46. Bauer J. и др. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper // J cachexia sarcopenia muscle. 2019. Т. 10. № 5. С. 956–961.

47. Beaudart C. и др. Development of a self-administrated quality of life questionnaire for sarcopenia in elderly subjects: the SarQoL // Age Ageing. 2015. Т. 44. № 6. С. 960–966.

48. Beaudart C. и др. Health outcomes of sarcopenia: a consensus report by the outcome working group of the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS) // Aging Clin Exp Res. 2025. Т. 37. № 1. С. 100.

49. Brozek J., Prokopec M. Historical note: Early history of the anthropometry of body composition // Am J Hum Biol. 2001. Т. 13. № 2. С. 157–158.

50. Buckinx F. и др. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard // J cachexia sarcopenia muscle. 2018. Т. 9. № 2. С. 269–278.

51. Burkinshaw L., Hill G.L., Morgan D.B. Assessment of the distribution of protein in the human body by in-vivo neutron activation analysis. : IAEA., 2024.

52. Cesari M. и др. Inflammatory Markers and Physical Performance in Older Persons: The InCHIANTI Study // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2004. Т. 59. № 3. С. M242–M248.

53. Chen L.-К. и др. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020. Т. 21. № 3. С. 300–307.e2.
54. Chen X. и др. Comparison of three nutritional screening tools for detecting sarcopenia in patients with maintenance hemodialysis // *Front. Public Health*. 2022. Т. 10. С. 996447.
55. Cohn S.H. и др. Compartmental body composition based on total-body nitrogen, potassium, and calcium // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1980. Т. 239. № 6. С. E524–E530.
56. Craig C.L. и др. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity: // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2003. Т. 35. № 8. С. 1381–1395.
57. Cruz-Jentoft A.J. и др. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age and Ageing*. 2019. Т. 48. № 1. С. 16–31.
58. De Jorge-Huerta L. и др. A Narrative Review of the Diagnosis and Treatment of Sarcopenia and Malnutrition in Patients with Heart Failure // *Nutrients*. 2024. Т. 16. № 16. С. 2717.
59. El-Sebaie M., Elwakil W. Biomarkers of sarcopenia: an unmet need // *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2023. Т. 50. № 1. С. 45.
60. Fearon K. и др. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus // *The Lancet Oncology*. 2011. Т. 12. № 5. С. 489–495.
61. Fonfría-Vivas R. и др. Assessing quality of life with SarQoL is useful in screening for sarcopenia and sarcopenic obesity in older women // *Aging Clin Exp Res*. 2023. Т. 35. № 10. С. 2069–2079.
62. Geerinck A. и др. Standard error of measurement and smallest detectable change of the Sarcopenia Quality of Life (SarQoL) questionnaire: An analysis of subjects from 9 validation studies // *PLoS ONE*. 2019. Т. 14. № 4. С. e0216065.
63. Goodpaster B.H. и др. The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006. Т. 61. № 10. С. 1059–1064.
64. Gu D.H. и др. Clinical usefulness of psoas muscle thickness for the diagnosis of sarcopenia in patients with liver cirrhosis // *Clin Mol Hepatol*. 2018. Т. 24. № 3. С. 319–330.
65. Guralnik J.M. и др. A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association With Self-Reported Disability and Prediction of Mortality and Nursing Home Admission // *Journal of Gerontology*. 1994. Т. 49. № 2. С. M85–M94.
66. Hanaoka M. и др. Morphologic change of the psoas muscle as a surrogate marker of sarcopenia and predictor of complications after colorectal cancer surgery // *Int J Colorectal Dis*. 2017. Т. 32. № 6. С. 847–856.
67. Ishii S. и др. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults // *Geriatrics Gerontology Int*. 2014. Т. 14. № S1. С. 93–101.

68. Kamitani T. и др. U-TEST, a simple decision support tool for the diagnosis of sarcopenia in orthopaedic patients: the Screening for People Suffering Sarcopenia in Orthopedic cohort of Kobe study (SPSS-OK) // *Br J Nutr.* 2021. Т. 126. № 9. С. 1323–1330.
69. Kara M. и др. Diagnosing sarcopenia: Functional perspectives and a new algorithm from the ISarcoPRM // *J Rehabil Med.* 2021. Т. 53. № 6. С. jrm00209.
70. Kawakami R. и др. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women // *Geriatrics Gerontology Int.* 2015. Т. 15. № 8. С. 969–976.
71. Keys A. и др. Indices of relative weight and obesity // *Journal of Chronic Diseases.* 1972. Т. 25. № 6–7. С. 329–343.
72. Keys, A. and Brožek, J. and Henschel, A. and Mickelsen, O. and Taylor, H. L. *The Biology of Human Starvation.* : University of Minnesota Press; Geoffrey Cumberlege, Oxford University Press, 1950. 1385 pp c.
73. Kim E. Y. и др. Prognostic Significance of CT-Determined Sarcopenia in Patients with Small-Cell Lung Cancer // *Journal of Thoracic Oncology.* 2015. Т. 10. № 12. С. 1795–1799.
74. Kim J. H. и др. Assessment of appendicular skeletal muscle mass by bioimpedance in older community-dwelling Korean adults // *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2014. Т. 58. № 3. С. 303–307.
75. Kirk B. и др. Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium (SDOC) Criteria are Strongly Associated With Malnutrition, Depression, Falls, and Fractures in High-Risk Older Persons // *Journal of the American Medical Directors Association.* 2021. Т. 22. № 4. С. 741–745.
76. Kurita N. и др. SARC-F Validation and SARC-F+EBM Derivation in Musculoskeletal Disease: The SPSS-OK Study // *The Journal of nutrition, health and aging.* 2019. Т. 23. № 8. С. 732–738.
77. Li J. и др. Comparative accuracy of five screening tools for sarcopenia in community older adults: a systematic review and a network meta-analysis // 2024.
78. Li R. и др. Screening for Sarcopenia with a Self-Reported Cartoon Questionnaire: Combining SARC-F with Finger-Ring Test // *The Journal of nutrition, health and aging.* 2020. Т. 24. № 10. С. 1100–1106.
79. Lukaski H. C. и др. Relationship between endogenous 3-methylhistidine excretion and body composition // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 1981. Т. 240. № 3. С. E302–E307.
80. Malmstrom T. K. и др. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes: SARC-F // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2016. Т. 7. № 1. С. 28–36.
81. Mathias S., Nayak U. S., Isaacs B. Balance in elderly patients: the «get-up and go» test // *Arch Phys Med Rehabil.* 1986. Т. 67. № 6. С. 387–389.
82. Mathiowetz V. и др. Grip and pinch strength: normative data for adults // *Arch Phys Med Rehabil.* 1985. Т. 66. № 2. С. 69–74.
83. Matiegka J. The testing of physical efficiency // *American J Phys Anthropol.* 1921. Т. 4. № 3. С. 223–230.

84. Moisey L. L. и др. Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients // *Crit Care*. 2013. Т. 17. № 5. С. R206.
85. Montano-Loza A. J. и др. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation // *Liver Transplantation*. 2014. Т. 20. № 6. С. 640–648.
86. Mourtzakis M. и др. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2008. Т. 33. № 5. С. 997–1006.
87. Nuttall F. Q. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health A Critical Review // *Nutrition Today*. 2015. Т. 50. № 3. С. 117–128.
88. Patel H. P. и др. Detection of Sarcopenia in Community- Dwelling Older Adults Using the SARC- F Questionnaire: Findings From the Southampton Longitudinal Study of Ageing (SaLSA) // *JCSM Communications*. 2024. Т. 7. № 2. С. 164–172.
89. Podsiadlo D., Richardson S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons // *J American Geriatrics Society*. 1991. Т. 39. № 2. С. 142–148.
90. Posner B. M. и др. Nutrition and health risks in the elderly: the nutrition screening initiative. // *Am J Public Health*. 1993. Т. 83. № 7. С. 972–978.
91. Rangel Peniche D. B., Raya Giorguli G., Alemán-Mateo H. Accuracy of a predictive bioelectrical impedance analysis equation for estimating appendicular skeletal muscle mass in a non-Caucasian sample of older people // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2015. Т. 61. № 1. С. 39–43.
92. Rolland Y. и др. Sarcopenia, Calf Circumference, and Physical Function of Elderly Women: A Cross- Sectional Study // *J American Geriatrics Society*. 2003. Т. 51. № 8. С. 1120–1124.
93. Rosas-Carrasco O. и др. Development and validation of a Sarcopenia Geriatric Scale (SARCO-GS): a new short scale for the screening of sarcopenia // *Front. Endocrinol.* 2023. Т. 14. С. 1192236.
94. Rossi A. P. и др. Assessing the risk of sarcopenia in the elderly: The Mini Sarcopenia Risk Assessment (MSRA) questionnaire // *The Journal of nutrition, health and aging*. 2017. Т. 21. № 6. С. 743–749.
95. Rutten I. J. G. и др. Psoas muscle area is not representative of total skeletal muscle area in the assessment of sarcopenia in ovarian cancer // *J cachexia sarcopenia muscle*. 2017. Т. 8. № 4. С. 630–638.
96. Safonova Yu. A. и др. Russian translation and validation of SarQoL® – quality of life questionnaire for patients with sarcopenia // *Naučno-praktičeskâ revmatologiâ*. 2019. Т. 57. № 1. С. 38–45.
97. Sayer A. A., Cruz-Jentoft A. Sarcopenia definition, diagnosis and treatment: consensus is growing // *Age and Ageing*. 2022. Т. 51. № 10. С. afac220.
98. Schweitzer L. и др. What is the best reference site for a single MRI slice to assess whole-body skeletal muscle and adipose tissue volumes in healthy adults? // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015. Т. 102. № 1. С. 58–65.
99. Simonsick E. M. и др. Measuring Higher Level Physical Function in Well-Functioning Older Adults: Expanding Familiar Approaches in the Health ABC

Study // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2001. Т. 56. № 10. С. М644–М649.

100. Studenski S. и др. Predicting Falls: The Role of Mobility and Nonphysical Factors // J American Geriatrics Society. 1994. Т. 42. № 3. С. 297–302.

101. Toselli S. и др. Predictive equation for assessing appendicular lean soft tissue mass using bioelectric impedance analysis in older adults: Effect of body fat distribution // Experimental Gerontology. 2021. Т. 150. С. 111393.

102. Vellas B. и др. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients // Nutrition. 1999. Т. 15. № 2. С. 116–122.

103. Wang Z., Pierson R., Heymsfield S. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research // The American Journal of Clinical Nutrition. 1992. Т. 56. № 1. С. 19–28.

104. Zhang W. и др. Development and validation of the sarcopenia disease risk perception scale for older adults // BMC Geriatr. 2024. Т. 24. № 1. С. 876.

105. Zierle-Ghosh A., Jan A. Physiology, Body Mass Index // StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

106. Zou Y. и др. New insights into the function of the NLRP3 inflammasome in sarcopenia: mechanism and therapeutic strategies // Metabolism. 2024. Т. 158. С. 155972.

107. Report of the task group on reference man // Ann ICRP. 1979. Т. 3. № 1–4. С. iii–iii.

Глава 5

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА САРКОПЕНИИ

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ САРКОПЕНИИ

Клинические симптомы саркопении развиваются медленно. На ранних стадиях саркопении может протекать субклинически, без выраженных симптомов. Однако по мере прогрессирования патологического процесса у пациента начинают проявляться характерные клинические признаки, такие как:

- Уменьшение силы хвата кисти;
- Снижение скорости ходьбы;
- Затруднение при вставании со стула;
- Усталость при обычной физической активности;
- Уменьшение объема мышц, особенно проксимальных групп нижних конечностей;
- Потеря равновесия и частые падения.

Пациенты с саркопенией жалуются на усталость, повышенную утомляемость, плохую переносимость физических нагрузок, головокружение, нарушение координации движений и терморегуляции. У пожилых пациентов часто наблюдается сопряжённое снижение выносливости и когнитивной функции, что усугубляет клиническое течение заболевания. Внешне заболевание может проявляться дряблостью мышц, сутулостью, шаткой походкой, что чревато падениями.

Важно отметить, что симптомы саркопении не являются строго специфичными. Подобные жалобы могут встречаться при целом ряде других заболеваний, в том числе:

- Депрессия и апатия;
- Гипотиреоз;
- Нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Паркинсона);
- Миопатии и полинейропатии;
- Анемия и синдром хронической усталости;
- Длительная гиподинамия (в том числе постгоспитальный синдром).

Особое внимание следует уделять пациентам с хроническими заболеваниями, при которых клинические проявления саркопении могут маскироваться или восприниматься как проявления основного заболевания. Например:

– При хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) пациенты часто жалуются на утомляемость, слабость и снижение толерантности к физической нагрузке, что также характерно для саркопении. Кроме того, системное воспаление и гипоксия при ХОБЛ могут ускорять потерю мышечной массы.

– У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) саркопении часто сочетается с кахексией, снижением мышечной силы и физической активности. Эти пациенты требуют обязательной оценки мышечного статуса.

– При хронической болезни почек (ХБП) снижение уровня физической активности, нарушения белкового и энергетического обмена, а также хроническое воспаление способствуют развитию саркопении. Особенно это касается пациентов, находящихся на диализе.

Саркопения часто сопутствует хроническим заболеваниям внутренних органов и может быть недооценена в клинической практике. В связи с этим, при ведении пациентов с ХОБЛ, ХСН, ХБП, а также с эндокринологической и неврологической патологией, необходимо сохранять высокий уровень настороженности в отношении возможного наличия саркопении и своевременно использовать доступные методы диагностики.

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ САРКОПЕНИИ

Ключевые факторы риска развития саркопении включают (**Рисунок. Факторы, способствующие развитию саркопении.png**):

- пожилой возраст;
- пол (женщины подвержены риску в большей степени);
- низкий уровень физической активности и малоподвижный образ жизни;
- недостаточное питание (мальнутриция);
- хроническое системное воспаление, обусловленное наличием сопутствующих заболеваний (например, сахарный диабет, онкологические заболевания, ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность);
- повышение уровня провоспалительных цитокинов;
- нарушения кишечного всасывания (мальабсорбция);
- снижение выработки анаболических гормонов;
- низкий индекс массы тела (ИМТ);
- табакокурение, оказывающее катаболическое влияние на мышечный белок;
- низкая масса тела при рождении.

Отмечено, что возрастные изменения гормонального фона и увеличение концентраций провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), негативно влияют на структуру и функцию скелетной мускулатуры. Кроме того, в патогенезе саркопении участвуют генетические факторы, включая вариации в генах, регулирующих инсулиноподобный фактор роста (IGF), а также рецепторы витаминов D и E, что может определять индивидуальные различия в предрасположенности к снижению мышечной массы и силы [Park и др., 2007].

Развитие и темпы прогрессирования саркопении зависят не только от генетической предрасположенности, но и от совокупности возрастных системных изменений, а также особенностей образа жизни в пожилом и старческом возрасте [Kim и др., 2010]. Уже с третьего десятилетия жизни в организме человека начинают происходить постепенные морфофункциональные изменения, отражающиеся на составе тела и метаболических процессах. В контексте профилактики саркопении особую роль играет кон-

троль массы тела и индекса массы тела (ИМТ). Несмотря на то, что пожилые люди всегда входят в группу риска по снижению мышечной массы и силы, стремление к снижению массы тела в этой возрастной категории может быть неоправданным и даже вредным.



Рис. 34. Факторы, способствующие развитию саркопении

Для лиц старшего возраста стабильность массы тела и сохранение адекватного ИМТ имеют приоритетное значение по сравнению с его снижением. При этом ИМТ, считающийся оптимальным для молодого населения, у пожилых может быть связан с риском нутритивной недостаточности и, как следствие, прогрессирования саркопении. Практика ограничения калорийности рациона с целью снижения веса у пожилых часто приводит к недостаточному потреблению энергии и белка, что способствует ускоренной потере мышечной массы. В то же время, избыток калорий, особенно в сочетании с низкой физической активностью, также может ускорять развитие саркопении, особенно в форме саркопенического ожирения.

Саркопения является ведущей причиной ухудшения двигательной функции у пожилых людей. С возрастом уровень физической активности, как правило, снижается, что представляет собой один из ключевых факторов в механизме прогрессирования мышечной слабости. В свою очередь, развитие саркопении способствует дальнейшему ограничению подвижности, формируя замкнутый круг, в котором возрастное снижение мышечной массы и функциональности усиливается под влиянием как биологических, так и поведенческих факторов старения.

По расчетам, в период между 30 и 60 годами жизни у человека происходит постепенное увеличение жировой массы – в среднем на 0,45 кг в год. После

60 лет отмечается ускоренное снижение мышечной массы, достигающее примерно 2% ежегодно. При этом функциональные возможности мышц снижаются ещё быстрее – около 3% в год, что указывает на то, что утрата мышечной функции у пожилых людей опережает по темпам потерю самой мышечной ткани [Thomas, 2010]. Особенно выраженное снижение наблюдается в мышцах нижних конечностей: начиная с 70 лет, сила этих мышц уменьшается на 10–15% ежегодно от уровня, зафиксированного в 70-летнем возрасте. Однако у лиц более старшего возраста темпы убыли мышечной силы замедляются, составляя в среднем 2–4% в год.

Возрастное снижение массы скелетной мускулатуры сопровождается уменьшением как числа, так и размеров мышечных волокон, включая как волокна медленного сокращения (тип 1), так и быстро сокращающиеся волокна (тип 2). При этом дегенерация волокон типа 2 начинается раньше – уже к 70-летнему возрасту. На этот процесс влияет ряд физиологических изменений, характерных для стареющего организма. Среди них – снижение чувствительности скелетной мышцы к анаболическим стимулам, включая белковое питание (так называемая анаболическая резистентность), а также накопление в мышечной ткани возрастного пигмента липофусцина.

Дополнительный вклад в утрату мышечной массы и функции вносит возрастное снижение нейромышечной иннервации: уменьшается количество мотонейронов в центральной нервной системе, снижается эффективность функционирования оставшихся нейронов, происходят демиелинизация аксонов и редукция числа нервных окончаний в области нервно-мышечных синапсов. Все эти изменения способствуют нарушению передачи нервных импульсов и дальнейшему ослаблению мышечной функции у пожилых людей [Honda и др., 2007a].

Уменьшение объема и площади скелетной мускулатуры в сочетании с увеличением жировой массы приводит к формированию особого телосложносаркопенического фенотипа, известного как саркопеническое ожирение, часто наблюдаемое у пациентов с саркопенией [Schragger и др., 2007]. По имеющимся данным, данное состояние выявляется примерно у 30% мужчин и 10% женщин в возрасте 80 лет и старше. Помимо количественных изменений, происходят и качественные преобразования в структуре мышечной ткани: развивается инфильтрация мышц жировыми и фиброзными компонентами, уменьшается число моторных единиц, нарушается организация миофиламентов, повышается уровень окислительного стресса (в частности, накапливаются реактивные формы кислорода), а так же снижается как количество, так и функциональная активность мышечных клеток-сателлитов [Stenholm и др., 2008].

Образ жизни оказывает значительное влияние на возрастные изменения мышечной системы и развитие саркопении. К числу модифицируемых факторов относятся недостаточная физическая активность, несбалансированное питание, злоупотребление алкоголем и курение [Pedersen, 2009a]. В отличие от генетических или системных факторов, влияющих на саркопению, именно поведенческие факторы поддаются эффективному вмешательству, и потому должны стать первоочередной целью профилактических стратегий.

Питание у лиц старческого возраста и риск саркопении

Рацион оказывает существенное влияние на биологические процессы, сопровождающие старение [Pedersen, 2009b]. Для пожилых и особенно старых людей характерно снижение аппетита и уменьшение общего объема потребляемой пищи – явление, обозначаемое как «анорексия старения» [Mijnarends и др., 2016]. Основные механизмы, лежащие в основе этого состояния, включают более быстрое наступление чувства насыщения по сравнению с молодыми и людьми среднего возраста, что может быть связано со сниженной способностью дна желудка к релаксации, усиленным высвобождением холецистокинина, повышенным уровнем лептина, а также возрастным снижением вкусовых и обонятельных ощущений.

Нарушения питания в пожилом возрасте – как количественные, так и качественные – напрямую связаны с повышенным риском развития и прогрессирования саркопении, что подтверждается рядом исследований [Muscaritoli и др., 2010]. Снижение качества рациона у лиц старческого возраста нередко связано с недостаточным потреблением жизненно важных нутриентов, в первую очередь белка. Пищевой протеин оказывает значительное влияние на метаболические процессы в скелетной мускулатуре, и его дефицит признан одним из ведущих факторов, способствующих развитию саркопении [Cederholm и др., 2017]. Согласно современным нормативам, минимальное суточное потребление белка должно составлять не менее 0,8 г на килограмм массы тела. Однако данные показывают, что около 70% людей старше 70 лет не достигают даже этого минимального уровня потребления [Zamboni и др., 2008]. При этом установлено, что такой объем белка достаточен лишь для удовлетворения потребностей молодых людей, тогда как у пожилых и старых людей белковая потребность выше – оптимальным считается уровень около 1,14 г/кг массы тела в сутки [Thomas, 2007]. Недостаточное поступление белка негативно влияет на экспрессию генов, регулирующих синтез белка в мышечной ткани, снижает продукцию миозина и ограничивает способность клеток-сателлитов к пролиферации, что в совокупности способствует потере мышечной массы и функциональных возможностей скелетных мышц.

Повышенная потребность в белке у пожилых людей объясняется феноменом анаболического сопротивления – сниженной чувствительностью скелетной мускулатуры к стимуляции синтеза белка после приёма пищи по сравнению с молодыми [Evans и др., 2008]. Одним из предполагаемых механизмов является снижение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), активирующего сигнальный путь mTOR, который, в норме, регулирует процессы трансляции и синтеза мышечного протеина.

Кроме того, у пожилых людей наблюдается менее эффективное использование аминокислот, поступающих с пищей, для построения мышечного белка, что также снижает общий уровень его синтеза [Morley, Anker, Evans, 2009]. Однако некоторые исследования показали, что после приёма пищи, содержащей около 30 г аминокислот, скорость синтеза белка в мышцах у пожилых людей была сопоставима с показателями у молодых. Это позволяет предположить, что при доста-

точном количестве белка в рационе возраст не оказывает значимого негативного влияния на анаболическую реакцию организма [Durham, Dillon, Sheffield-Moore, 2009]. Оптимальное потребление белка должно быть распределено равномерно в течение дня, с адекватным количеством в каждом приёме пищи. Особую роль в регуляции мышечного метаболизма играет лейцин – незаменимая аминокислота, обладающая выраженным антиатрофическим эффектом. Его дефицит нарушает сигнальный каскад активации mTOR, что приводит к снижению синтеза мышечного белка [Bauer, Kaiser, Sieber, 2008]. Кроме белка и аминокислот, важное значение в патогенезе саркопении имеет недостаточное поступление витаминов D и E с пищей, что также подтверждено в ряде исследований [Fried и др., 2001].

Табакокурение и саркопения

Курение сигарет связано с рядом негативных поведенческих факторов, таких как пониженная физическая активность и нарушения пищевого поведения. Само по себе или в сочетании с другими элементами нездорового образа жизни оно способствует развитию саркопении [Molina Luque и др., 2018; Montejano Lozoya и др., 2017]. Ранее было установлено, что у хронических курильщиков в возрасте от 45 до 85 лет скелетно-мышечная масса значительно ниже по сравнению с некурящими сверстниками. При этом среди мужчин с саркопенией уровень табакокурения оказался выше, чем у женщин. Эти данные были получены на выборке до 4000 человек различных этнических групп, и позволили сделать чёткий вывод о роли курения как одного из независимых факторов риска развития саркопении.

Морфологические и метаболические изменения в скелетной мускулатуре курящих подтверждены при гистологическом анализе биоптатов. У таких пациентов зафиксировано уменьшение площади поперечного сечения мышечных волокон I типа и аналогичное, хотя и менее выраженное, изменение волокон II типа. После 60 лет у курящих лиц наблюдается значительное снижение скорости синтеза мышечного белка, а также повышение экспрессии миостатина – белка, тормозящего рост и восстановление мышечной ткани.

На основе совокупности данных, полученных в лабораторных и клинических условиях (*in vitro* и *in vivo*), была предложена патофизиологическая модель курением-индуцированного мышечного катаболизма [Mendiratta, Schoo, Latif, 2025]. Согласно этой модели, компоненты табачного дыма проникают в мышечную ткань, вызывая выраженный оксидативный стресс, активацию механизмов протеолиза и, как следствие, ускоренную потерю мышечной массы, что в итоге ведёт к прогрессированию саркопении [Reinders и др., 2016]. Экспериментальные исследования также подтвердили разрушительное влияние компонентов табачного дыма на морфологию и функциональное состояние скелетной мускулатуры. Было продемонстрировано, что под действием курения активируется деградация ключевых сократительных белков и усиливаются процессы окислительного стресса, способствующие катаболическим изменениям в мышечной ткани.

Употребление алкоголя в развитии саркопении

Хроническое злоупотребление алкоголем часто сопровождается нарушениями со стороны опорно-двигательной системы, включая снижение мышечной массы и силы, мышечные боли, судороги, нестабильную походку и повышенный риск падений. Совокупность этих проявлений получила название алкогольной миопатии. Хроническая форма данного состояния развивается примерно у половины лиц, систематически употребляющих алкоголь в больших дозах. При этом алкогольная миопатия не обусловлена дефицитом микронутриентов или нарушением питания и, как правило, обратима – клиническое улучшение может наблюдаться в течение 6–12 месяцев после прекращения употребления алкоголя.

Исследования показали, что при хроническом воздействии этанола наблюдается преимущественная атрофия быстро сокращающихся мышечных волокон (тип II), что приводит к снижению массы скелетной мускулатуры в среднем на 30%. Молекулярные механизмы алкоголь-индуцированного повреждения мышц также были предметом экспериментальных исследований. В модельных системах было выявлено выраженное угнетение синтеза белка как в целом в организме (на 41%), так и непосредственно в скелетных мышцах (на 75%). Кроме того, наблюдалось значительное снижение уровня РНК и ДНК в мышечной ткани, что указывает на нарушение как транскрипции, так и процессов клеточной регенерации [Heysfield и др., 2015].

Гиподинамия как фактор риска саркопении у пожилых

Одним из ключевых факторов, способствующих развитию саркопении, является недостаточная нагрузка на скелетную мускулатуру у лиц пожилого и старческого возраста, что в значительной степени связано с прогрессирующей мышечной слабостью [Dodds и др., 2014]. Гиподинамия, наряду с возрастным снижением числа α -мотонейронов, уменьшением секреции гормона роста, недостаточным поступлением белка с пищей и активацией катаболических цитокинов, играет центральную роль в патогенезе саркопении.

В ряде исследований проанализирована функция скелетных мышц в организме и их возрастные изменения, особенно в условиях ограниченной двигательной активности [Cesari и др., 2009]. Продолжительная гиподинамия или вынужденная иммобилизация оказывают не только локальное воздействие на мышечную ткань (уменьшение объема, силы, изменения структуры), но и системное влияние на общее состояние здоровья.

Отмечено, что у людей с низким уровнем физической активности потеря скелетной мускулатуры может начинаться уже с 25-летнего возраста и прогрессировать с возрастом, снижая аэробные возможности организма. В то же время, данные свидетельствуют о том, что сохранение регулярной двигательной активности даже в пожилом возрасте позволяет существенно продлить период функциональной независимости – в среднем на 10–20 лет по сравнению с малоподвижными сверстниками.

САРКОПЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

В последние годы значение саркопении выходит далеко за рамки гериатрической медицины, поскольку саркопения всё чаще выявляется у пациентов с различными хроническими заболеваниями, включая хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и хроническую болезнь почек (ХБП). Эти состояния представляют собой важные клинические фенотипы, при которых саркопения развивается не только как следствие возраста, но и как результат системного воспаления, метаболических нарушений, гипоперфузии и малоподвижности, характерных для данных нозологий.

Распространенность саркопении у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек

Саркопения является серьезным состоянием, которая влияет на долгосрочный прогноз пациентов и связана с потерей веса, потерей мышечной массы и силы. У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) существует высокий риск возникновения катаболического состояния, при котором возникает атрофия мышц и снижение мышечной выносливости, что может привести к саркопении [Kim, Song, 2023]. Патогенез саркопении у пациентов с такими заболеваниями, как ХБП и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) могут отличаться от патогенеза снижения мышечной массы при старении [Sabatino и др., 2021], и прежде всего, из-за развивающейся белково-энергетической недостаточности. Распространенность саркопении может отличаться в зависимости от методики ее определения [Cruz-Jentoft и др., 2019b], так у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, она варьируется от 13,7% до 42,2% [Kim, Song, 2023]. Распространенность саркопении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями также довольно значима и колеблется в пределах от 10,1 до 68,9%, при этом на долю ХСН приходится 32% случаев саркопении [Zuo и др., 2023]. С учетом этого особый интерес представляет, как комбинация ХСН и ХБП влияет на распространенность саркопении.

Для оценки распространенности саркопении у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической болезнью почек (ХБП) наша исследовательская группа провела наблюдательное клиническое исследование [Sokolova и др., 2023], организованное в соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики (ICH GCP). Работа проводилась на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» и ГБУЗ «Городская внебольничная врачебная больница № 3 ДЗМ» в период с 2018 по 2023 год. Первич-

ному скринингу подверглись 179 пациентов с установленными диагнозами ХСН и/или ХБП. После применения критериев включения и исключения в исследование было включено 107 пациентов, данные которых были проанализированы для оценки распространённости саркопении в данной когорте.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование ($n=107$), составил $69,6 \pm 11,3$ лет. Мужчин в группе было 45 (42 %), женщин 62 (58 %). В группе были пациенты с различными функциональными классами (ФК) сердечной недостаточности: с ФК 1 было 15 (14 %) пациентов, со 2 ФК – 37 (35 %), с 3 ФК – 50 (47 %), с 4 – ФК 5 (5 %). У 22 % ($n=24$) пациентов на момент госпитализации была выявлена пневмония. У 105 пациентов была выявлена ХБП на различных стадиях: С2 имели 32 пациента (ХБП2), С3а – 31 пациент (ХБП3а), С3б – 32 пациента (ХБП3б), С4 – 4 пациента (ХБП4), и только два пациента не имели ХБП. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от стадии ХБП представлена в табл. 51. Наиболее молодые пациенты были среди пациентов, не имеющих ХБП, средний возраст составил 44 года. Самыми частыми симптомами ХСН являлись одышка, которая встречалась в 90% случаев и более, и отеки, которые встречались у 80% пациентов, в независимости от стадии ХБП. 1 ФК ХСН был выявлен у пациентов, не имевших ХБП. Наибольшее число декомпенсации ХСН выявлено у пациентов с ХБП3б и ХБПС4, которые имели 3 ФК по NYHA у 69% пациентов и 60% пациентов соответственно, у пациентов с ХБП3а было максимальное число пациентов с 4 ФК по NYHA 9,7%. Стоит отметить, что уровень задержки жидкости во всех группах был одинаков и статистически значимо не отличался. Уровень жировой массы и индекса массы тела статистически значимо различался в группах был наибольшим среди пациентов с ХБП2 или не имеющих ХБП, что говорит о потери массы при нарастании стадии ХБП. При этом индекс скелетной мышечной массы статистически значимо не отличался, но если рассчитать его с поправкой на пол, то появляются статистически значимые различия. Силовой индекс и сила также статистически значимо не различались. Показатели белкового обмена, уровень альбумина и общего белка различаются и выше в группе ХБП2 и у не имеющих поражения почек.

Обращает на себя внимание снижение мышечного индекса у пациентов с разными стадиями ХБП, однако в группе без ХБП только у одного пациента было выявлено снижение мышечного индекса. Наиболее распространено снижение мышц со второй и третьей стадией ХБП. Выраженное снижение чаще всего встречалось в группе пациентов со 2 стадией ХБП из-за большего числа женщин и 3б стадией.

Табл. 51. Клиническая характеристика пациентов, в зависимости от стадии ХБП

	ХБП2, N = 32 ¹	ХБП3а, N = 31 ¹	ХБП3б, N = 32 ¹	ХБП4, N = 10 ¹	нет ХБП, N = 2 ¹	p-value ²
Возраст, лет	63 (58;69)	73 (66;80)	74 (68;81)	76 (70;80)	44 (39;50)	<0,001
	Пол					0,2
Женский	18 (56%)	14 (45%)	23 (72%)	5 (50%)	2 (100%)	
Мужской	14 (44%)	17 (55%)	9 (28%)	5 (50%)	0 (0%)	
	ФК					
1ФК	5 (16%)	5 (16%)	1 (3,1%)	2 (20%)	2 (100%)	
2ФК	12 (38%)	15 (48%)	9 (28%)	1 (10%)	0 (0%)	
3ФК	14 (44%)	8 (26%)	22 (69%)	6 (60%)	0 (0%)	
4ФК	1 (3,1%)	3 (9,7%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	
Индекс массы тела, кг/м2	36 (31;41)	29 (26, 32)	31 (29;35)	33 (28;39)	34 (32;36)	0,006
Тошная масса тела, кг	60 (48;68)	57 (47;65)	52 (47;63)	61 (51;73)	57 (57;58)	0,5
SARCF, баллы	3,5 (1;5)	3,0 (2;5)	4,0 (2;6)	7,5 (4,2;9,0)	2,0 (1;3)	0,077
Силовой индекс	31 (24;41)	35 (28;49)	26 (23;40)	42 (22;45)	43 (32;54)	0,3
Сила хвата кисти, кг	29 (22;37)	30 (21;42)	22 (15;37)	34 (18;39)	40 (31;50)	0,14

Окончание таблицы 51

	ХБП2, N = 32 ¹	ХБП3а, N = 31 ¹	ХБП3б, N = 32 ¹	ХБП4, N = 10 ¹	нет ХБП, N = 2 ¹	p-value ²
Общая жидкость, л	44 (35;50)	42 (35;47)	38 (35;46)	45 (37;54)	42 (42;42)	0,5
Внеклеточная жидкость, л	18,6 (14,9; 20,0)	16,7 (13,9; 19,2)	16,4 (14,3;18,2)	18,0 (14,9;23,3)	17,6 (17,4;17,9)	0,4
Жировая масса, кг	38 (29;50)	23 (15;28)	27 (23;36)	22 (17;34)	35 (31;39)	<0,001
Скелетно-мышечная масса, кг	26 (20;32)	27 (21;32)	22 (18;30)	30 (20;34)	26 (25;26)	0,5
Индекс скелетной мышечной массы	8,95 (7,92;10,25)	9,40 (7,85;10,85)	8,70 (7,18;10,21)	10,50 (8,53;12,25)	9,70 (9,65;9,76)	0,5
СКФ, мл/мин	70 (65;81)	54 (49;57)	38 (34;41)	28 (24;29)	102 (100;104)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	82 (69;98)	105 (86;121)	124 (113;142)	183 (150;230)	62 (59;64)	<0,001
Мочевина, ммоль/л	6,35 (4,70;7,12)	7,20 (6,41;8,11)	8,82 (7,44;9,31)	12,23 (11,30;14,06)	6,88 (6,67;7,08)	<0,001
C-реактивный белок, мг/л	21 (14;30)	31 (21;48)	24 (16;37)	30 (15;30)	15 (12;19)	0,14
Общий белок, г/л	68,60 (67,53;71,58)	67,06 (65,55;68,88)	67,53 (65,91;68,77)	67,33 (66,14;68,82)	70,22 (69,28;71,17)	0,021
Альбумин, г/л	40,94 (38,34;43,07)	39,00 (37,06;40,53)	39,03 (37,58;41,03)	39,56 (38,12;41,80)	42,81 (41,08;44,53)	0,072
¹ Median (IQR)						
² Kruskal-Wallis rank sum test						

Скрининг с помощью опросника SARC-F

Все пациенты предварительно были скринированы на наличие саркопении с помощью опросника SARC-F. Как можно видеть из рис., (**Рисунок. Результаты согласно опроснику SARC-F**) каких-либо значимых различий ($p = 0,077$) в распространенности ХБП по данным скринингового опросника не было. Фактически во всех стадиях ХБП по данным опросника распределение между наличием и отсутствием саркопении составляет 50:50, за исключением 4 стадии ХБП, где доля пациентов без саркопении составляет 70%.

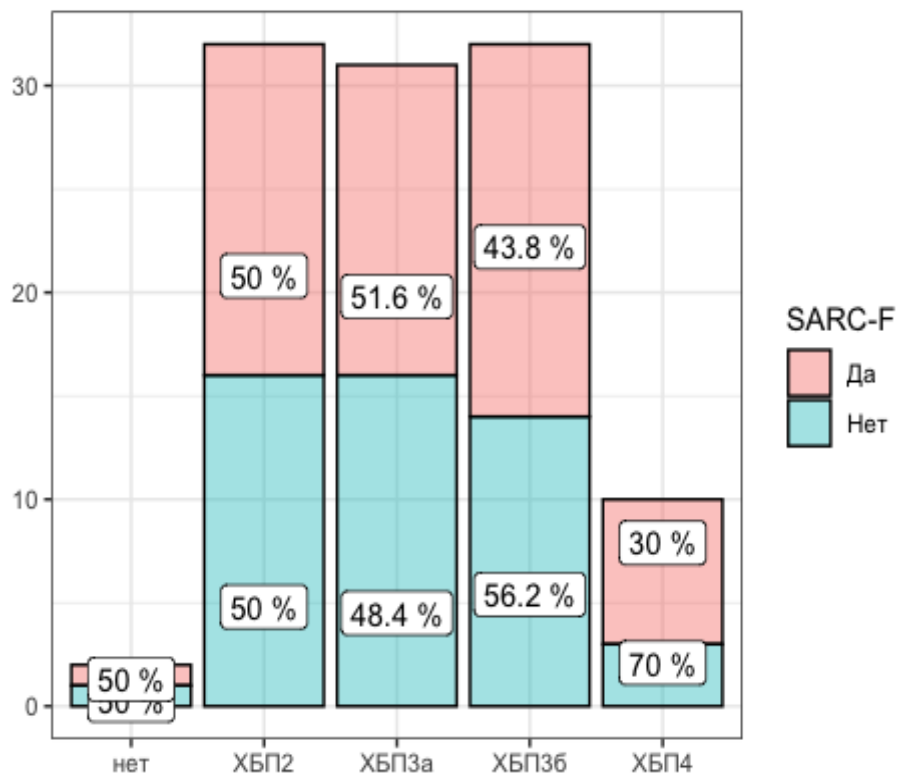


Рис. 35. Результаты согласно опроснику SARC-F

Оценка мышечной силы у пациентов с ХБП

На рис. (**Рисунок. Зависимость между силой хвата кисти и ХБП**) представлена зависимость между силой хвата кисти и ХБП. Статистической значимости зависимость достигла только у лиц женского пола. Снижение мышечной силы растет с выраженностью ХБП, но у мужчин данная зависимость четко не прослеживается. Возможно, это связано с более выраженной мышечной массой у мужчин.

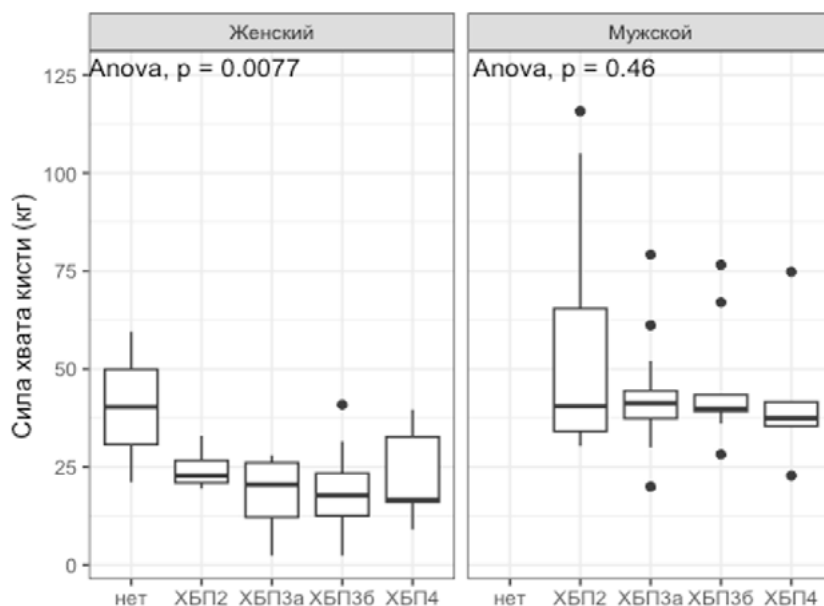


Рис. 36. Зависимость между силой хвата кисти и ХБП

Саркопения и ХБП

Для оценки наличия саркопении необходимо учитывать сразу несколько показателей пациента, которые включают в себя пол, индекс мышечной массы, и силу. В табл. 52 представлены результаты с учетом пола, силы хвата и мышечного индекса, где можно видеть, что данные имеют статистически значимые различия, также видна более четкая зависимость нарастания саркопении с увеличением стадии ХБП.

Табл. 52. Взаимосвязь саркопении и стадии ХБП

	Саркопения				
	Нет саркопении	Пресаркопения	Саркопения	Total	p-value
стадия ХБП					0,036
нет ХБП	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0 (0%)	2 (1,9%)	
ХБП2	5 (4,7%)	23 (21%)	4 (3,7%)	32 (30%)	
ХБП3а	9 (8,4%)	10 (9,3%)	12 (11%)	31 (29%)	
ХБП3б	6 (5,6%)	7 (6,5%)	19 (18%)	32 (30%)	
ХБП4	3 (2,8%)	1 (0,9%)	6 (5,6%)	10 (9,3%)	
Total	24 (22%)	42 (39%)	41 (38%)	107 (100%)	

Оценка мышечной функции при проведении специальных проб, составляющих Short Physical Performance Battery (SPPB)

На рис. (Рисунок. Результаты SPPB теста) представлены результаты SPPB теста у пациентов с различными стадиями ХБП. Нарастание саркопении происходит по мере снижения фильтрационной функции почек, при этом между стадиями ХБП наблюдаются статистически значимые различия, за исключением С4 и С3б, где достоверные различия получены не были. Дельта медиан снижения баллов SPPB теста от С2 до С4 составляет 3,15 балла, при этом наиболее значимое снижение происходит при переходе пациента из С3а (Ме = 7,64 балла) в С3б (Ме = 5.29 балла), дельта снижения 2,35 балла.

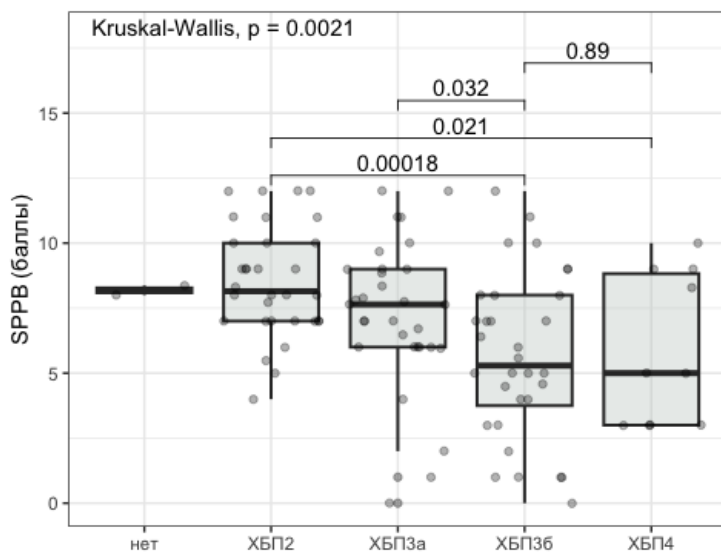


Рис. 37. Результаты SPPB теста

Взаимосвязь между предикторами саркопении

В приведенной табл. 53 показана корреляционная взаимосвязь между параметрами, отвечающими за белково-энергетическую недостаточность, водный баланс, силу, мышцы, жир и возраст пациентов. Из табл. можно видеть, что SPPB тест положительно достоверно коррелирует с СКФ, а опросник SARC-F в большей степени коррелирует с возрастом. Интересно, что сила положительно связана с уровнем задержки жидкости, так же, как альбумин связан с жировой массой и внеклеточной жидкостью.

Табл. 53. Корреляционный анализ

Переменные	r	p
Альбумин и внеклеточная жидкость	0.63	p < 0,001
Альбумин и жировая масса	0.57	p < 0,001
Сила и внеклеточная жидкость	0.46	p < 0,001

Окончание таблицы 53

Переменные	r	p
SPPB и СКФ	0.43	p < 0,001
Возраст и SARC-F	0.33	p < 0,001
Возраст и СКФ	-0.49	p < 0,001
Возраст и внеклеточная жидкость	-0.50	p < 0,001
SPPB и SARC-F	-0.51	p < 0,001
СКФ и мочевины	-0.66	p < 0,001

Многофакторный регрессионный анализ

Для выявления наиболее значимых факторов, влияющих на риск возникновения саркопении у пациентов с ХБП и ХСН, был проведен логистический регрессионный анализ с пошаговым отбором предикторов.

Была определена оптимальная модель (AIC=63,2), описываемая следующим уравнением регрессии.

$$\log \left[\frac{P(\text{Ср} = \text{Саркопения})}{1 - P(\text{Ср} = \text{Саркопения})} \right] = \alpha + \beta_1(\text{Жир}) + \beta_2(\text{Мочевина}) + \beta_3(\text{альбумин}) + \beta_4(\text{Пол}_{\text{Мужской}}) + \beta_5(\text{indec}) + \beta_6(\text{СРБ})$$

где
 α – константа,
 β – коэффициент регрессии.

Согласно анализу, наибольшим образом на риск возникновения саркопении влияли жировая масса OR 1,14, 95% ДИ [1,01;1,34], p = 0,057, индекс мышечной массы OR 0,61, 95% ДИ [0,42;0,79], p = 0,002 и мужской пол OR 1,17, 95% ДИ [60,9;85,77], p<0,001, также значимыми оказался уровень альбумина OR 0,75, 95% ДИ [0,54;0,96], p = 0,043, в меньшей степени влияние оказывали уровень мочевины OR 0,83, 95% ДИ [0,66;1] p = 0,07 и С-реактивный белок OR 0,96, 95% ДИ [0,91;1] p = 0,063.

Хронические катаболические состояния сохраняются при ХБП и вызывают дисбаланс между синтезом и деградацией белка, что приводит к истощению мышц [Wang, Mitch, 2014], что является фактором развития саркопении. При проведении анализа данных возник интерес к выявлению наиболее подходящего скринингового исследования для максимально раннего выявления саркопении в группе такого высокого риска, как пациенты с ХСН и ХБП. Так, в соответствии с рекомендациями EWGSOP2, мы на начальном этапе исследования применили опросник SARC-F, однако результаты его применения в нашем исследовании не достигли статистически значимой достоверности и риск саркопении был фактически равномерно распределен в независимости от тяжести ХБП. Однако существуют исследования, демонстрирующие взаи-

мосвязь увеличения риска падений и высоких баллов по опроснику SARC-F у пациентов, находящихся на гемодиализе [Liu и др., 2023], что подтверждает его значимость в диагностике саркопении. Отсутствие связи в нашем исследовании может быть обусловлено большей степенью компенсации почечной дисфункции, так как вся изучаемая группа была из кардиологического стационара.

Изучение мышечной силы без введения поправки на пол также не дало значимого результата, при этом у женщин при изучении мышечной силы прослеживается связь со стадией ХБП. У мужчин такой четкой взаимосвязи не было получено. По-видимому, это связано с большей степенью компенсацией у пациентов мужского пола, но, кроме этого, необходимо учитывать и другие факторы. Так, в исследовании регистра NHANES [Matabuena и др., 2023] мышечную силу рекомендуют анализировать в контексте с несколькими факторами и, прежде всего, с возрастом. В нашем исследовании из-за риска возникновения множественных сравнений полноценно проанализировать связь с возрастом не получилось. Однако комбинация параметров пола, мышечной силы и мышечной массы показала статистическую зависимость от стадии ХБП: с нарастанием стадии ХБП увеличивалась частота встречаемости пресаркопении и саркопении.

Также зависимость между стадией ХБП и саркопенией была наиболее значимо показана при анализе результатов SPPB теста, из рис. **(Рисунок. Результаты SPPB теста)** четко прослеживается ухудшение результатов, по мере нарастания стадии ХБП. Это связано с тем, что SPPB тест комплексно оценивает не только мышечную силу, но и мышечную функцию, которая ухудшается по мере нарастания стадии ХБП. В нашей предыдущей работе [Sokolova и др., 2019] мы изучали связь ХБП и саркопении с уровнем интерлейкинов, и пришли к выводу, что наибольшее влияние оказывает система противовоспалительная интерлейкинов. Так, при анализе данной группы пациентов мы также получили связь с уровнем СРБ, таким образом, для определения степени саркопении у пациентов с ХБП наилучшим способом является проведение тестирования пациентов с помощью SPPB теста.

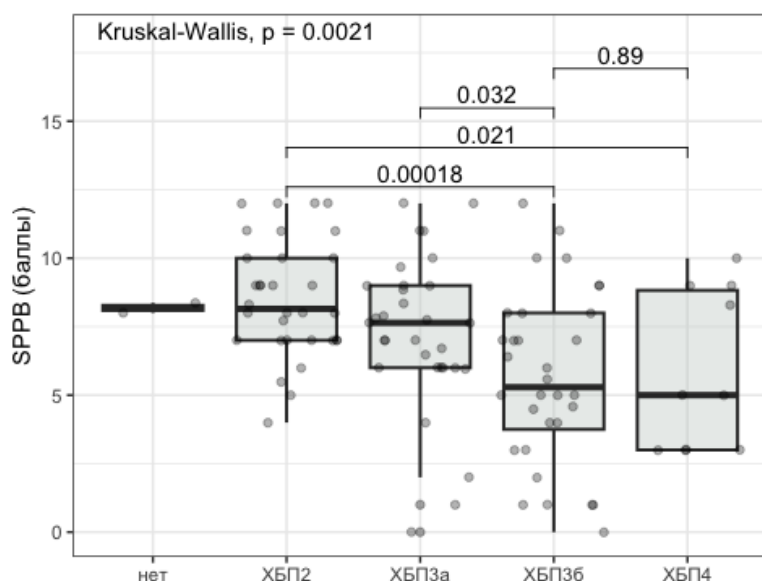


Рис. 38. Результаты SPPB теста

Скрининг на саркопению у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической болезнью почек (ХБП) имеют повышенную предрасположенность к развитию саркопении, обусловленную многофакторной метаболической дисфункцией, включая анемические состояния, дефицит витамина D, инсулиновую резистентность, усиленный катаболизм и оксидативный стресс. Дополнительные факторы риска включают пищевые ограничения, потери белка с мочой и сниженный уровень физической активности. Саркопения, связанная с ХБП и ХСН, способствует снижению мышечной силы и функциональности, что, в свою очередь, повышает риск переломов костей, ухудшает качество жизни пациентов и способствует увеличению смертности [Troutman и др., 2023].

Эффективный ранний скрининг и точная диагностика саркопении критически важны, учитывая, что снижение мышечной массы и функции может иметь серьезные последствия для здоровья. Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (EWGSOP) [Cruz-Jentoft и др., 2019] рекомендует использовать последовательный подход для диагностики саркопении, начиная с первичного скрининга с использованием опросника SARC-F, за которым следует оценка мышечной силы и измерение массы скелетных мышц. Важно, чтобы скрининговые инструменты были просты в использовании, быстры, неинвазивны и экономичны, при этом желательно, чтобы они обладали высокой чувствительностью [Locquet и др., 2017; Maxim, Niebo, Utell, 2014].

С учётом высокой распространённости саркопении у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической болезнью почек (ХБП) наша исследовательская группа провела проспективное исследование, направленное на оценку частоты саркопении в данной популяции, а также выявление факторов, ассоциированных с её развитием.

В исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом ХСН и ХБП в возрасте 45 лет и старше. В исследование вошли 105 пациентов медианного возраста 70 лет (межквартильный размах: 61–78 лет). Гендерное распределение характеризовалось преобладанием женщин – 57% (n = 60). Диагностика саркопении проводилась на основании актуальных международных критериев с применением валидированных инструментов оценки мышечной массы, силы и функционального статуса. Из общего числа пациентов около половины пациентов (52%, n = 55) имели 3-4 ФК ХСН, остальные (48%, n = 50) пациенты имели 1-2 ФК ХСН. Примерно равное количество пациентов имели стадию 2 ХБП 32 (30,5%) пациента, стадию 3а – 30 (28,6%) и стадию 3б – 33 (31,4%) в то время, как только 10 (9,5%) пациентов имели С4.

По результатам опросника SARC-F ≥ 4 баллов имело 56 (53%) пациентов, а SARC-F < 4 баллов – 49 (47%) пациентов. Среди пациентов с баллами

SARC-F ≥ 4 , клинические симптомы, такие как одышка, имели 100% пациентов, 86% - отеки нижних конечностей, асцит – 27% пациентов и 38% - хрипы в легких. В группе с баллами SARC-F ниже 4 эти симптомы присутствовали в меньшей степени.

Снижение мышечной силы выявлено у 38% (n=40) пациентов. Пациенты с результатом опросника SARC-F ≥ 4 баллов имели более низкий уровень силы хвата кисти, чем те, которые имели менее 4 баллов по опроснику (табл. 54).

Были проведены измерения внутриклеточной и внеклеточной воды. Несмотря на отсутствие значительных абсолютных различий, отмечается увеличение соотношения внеклеточной воды к общему объему воды как у пациентов с высокими, так и у пациентов с низкими баллами по SARC-F, что указывает на потерю внутриклеточной воды, увеличение внеклеточной воды. Однако соотношение внеклеточной воды к росту оставалось неизменным, что исключает увеличение внеклеточной воды.

У пациентов с баллами по опроснику SARC-F ≥ 4 выявлена саркопения в 14,3% случаев, что может свидетельствовать о сильной связи между наличием саркопении и более высокими значениями SARC-F. У пациентов с баллами по опроснику SARC-F меньше 4 саркопения выявлена в 8,6% случаев. Шансы наличия саркопении в группе с SARC-F ≥ 4 баллов в три раза выше, чем в группе с SARC-F меньше 4, OR = 3,03 ДИ 95% (1,002; 9,2). Это предполагает, что более высокие значения SARC-F являются сильным предиктором саркопении или связанного с ней состояния.

На рис. (Рисунок. Зависимость между SARC-F и силой хвата руки) представлены диаграммы рассеяния, которые показывают взаимосвязь между силой хвата руки (килограммы) и SARC-F (баллы), у мужчин и женщин.

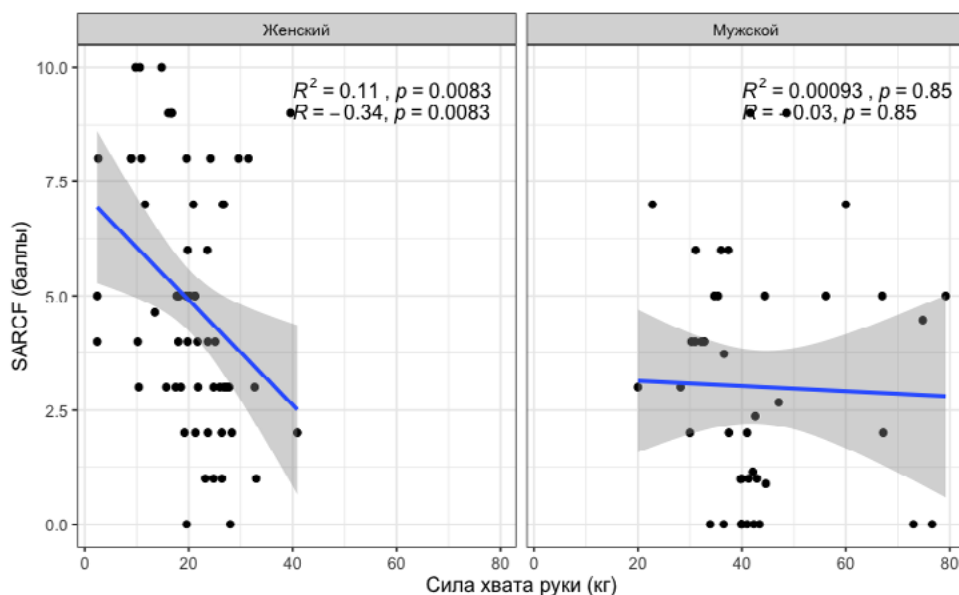


Рис. 39. Зависимость между SARC-F и силой хвата руки

Для женщин характерна отрицательная корреляция между силой хвата руки и SARC-F, на что указывает отрицательный коэффициент корреляции $r = -0,34$, $p = 0,0083$, что свидетельствует о статистической значимости. Значение $R^2 = 0,11$, что означает, что примерно 11% изменчивости SARC-F можно объяснить силой хвата руки у женщин.

Для мужчин корреляция между силой хвата руки и SARC-F отсутствует, коэффициент корреляции $r = 0,03$, $p = 0,85$, что не является статистически значимым. $R^2 = 0,00093$, что указывает на крайне низкую объяснительную способность силы хвата руки для вариативности SARC-F у мужчин. Таким образом, наибольшая чувствительность SARC-F и силы хвата руки характерна для женщин и в меньшей степени для мужчин.

На рис. (Рисунок. График рассеяния) представлены графики А и В, каждый из которых в свою очередь разделен на графики для женщин и мужчин.

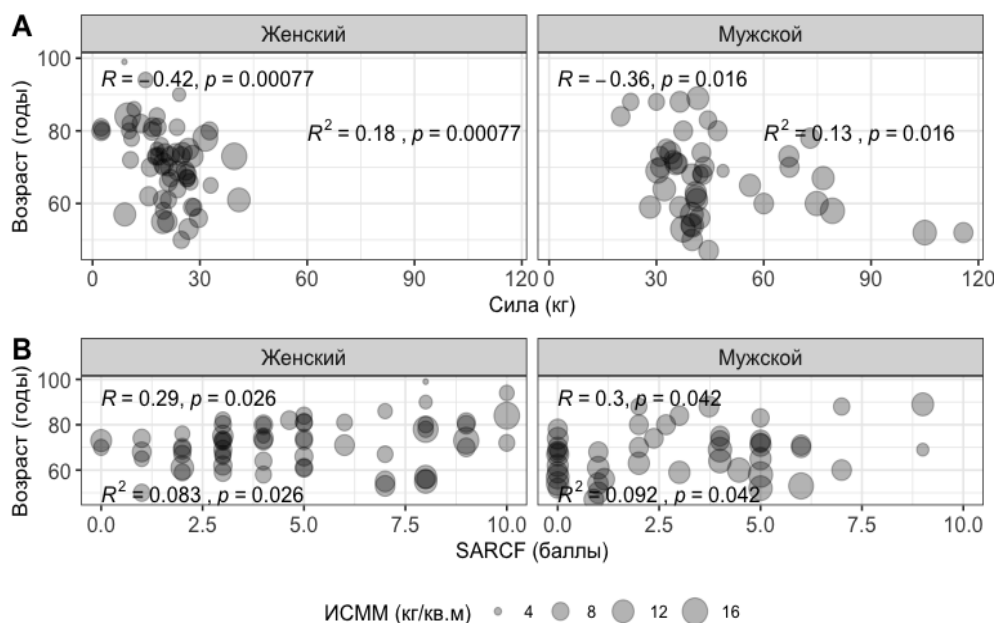


Рис. 40. График рассеяния

Графики А показывают корреляцию между возрастом (в годах) и силой хвата руки (в килограммах).

– **Для женщин:** Коэффициент корреляции $r = 0,42$, $p = 0,00077$, что указывает на среднюю положительную корреляцию, и она статистически значима. $R^2 = 0,18$, что означает, что примерно 18% изменчивости возраста можно объяснить через силу хвата руки.

– **Для мужчин:** Коэффициент корреляции $r = -0,36$, $p = 0,016$, указывая на умеренную отрицательную корреляцию, которая также статистически значима. $R^2 = 0,13$, что означает, что около 13% изменчивости возраста можно объяснить через силу хвата руки.

Графики В показывают корреляцию между возрастом (в годах) и SARC-F (баллы).

– **Для женщин:** Коэффициент корреляции $r = 0,29$, $p = 0,026$, указывая на слабую положительную корреляцию, которая статистически значима. $R^2 = 0,083$, что говорит о том, что около 8,3% изменчивости возраста можно объяснить через SARC-F.

– **Для мужчин:** Коэффициент корреляции $r = 0,3$, $p = 0,042$, что также указывает на слабую положительную корреляцию, причём она статистически значима. $R^2 = 0,092$, что означает, что примерно 9,2% изменчивости возраста можно объяснить через SARC-F.

Табл. 54. Характеристика пациентов (n=105)

Характеристика	Общая группа, N = 105 ¹	SARC - F ≤ 4, N = 56 ¹	SARC- F > 4, N = 49 ¹	p-value ²
Наличие асцита	18 (17%)	15 (27%)	3 (6.1%)	0.005
Наличие одышки	99 (94%)	56 (100%)	43 (88%)	0.009
Наличие отеков нижних конечностей	81 (77%)	48 (86%)	33 (67%)	0.025
Наличие хрипов в легких	32 (30%)	21 (38%)	11 (22%)	0.095
Наличие увеличенной печени	33 (31%)	22 (39%)	11 (22%)	0.064
Рост, см	164 (157, 172)	163 (156, 170)	167 (162, 174)	0.017
Вес, кг	86 (76, 98)	86 (74, 106)	86 (76, 94)	0.7
Индекс массы тела, кг/м ²	32 (28, 37)	32 (28, 40)	31 (27, 34)	0.082
Жир, кг	27 (20, 38)	28 (22, 40)	25 (18, 34)	0.14
Тошная масса, кг	57 (48, 67)	55 (46, 67)	58 (50, 67)	0.4
Силовой индекс	30 (23, 44)	26 (19, 38)	39 (30, 49)	<0.001
Сила, кг	27 (20, 40)	22 (17, 33)	33 (25, 41)	0.001

Окончание таблицы 54

Характеристика	Общая группа, N = 105 ¹	SARC - F ≤ 4, N = 56 ¹	SARC- F > 4, N = 49 ¹	p-value ²
Скелетная мышечная масса (СММ), кг	25 (19, 33)	24 (19, 33)	26 (21, 32)	0.3
ИСММ ³	9.19 (7.70, 10.80)	8.80 (7.50, 10.82)	9.44 (8.10, 10.80)	0.6
indСММ ⁴	29 (24, 35)	27 (23, 32)	33 (26, 36)	0.019
Общая жидкость, л	42 (35, 49)	40 (34, 49)	43 (37, 49)	0.4
Внеклеточная жидкость, л	16.7 (14.6, 19.4)	16.6 (14.0, 21.6)	17.2 (15.0, 19.3)	0.9
Внутриклеточная жидкость, л	24.4 (20.5, 30.0)	23.3 (19.8, 30.0)	25.1 (21.8, 29.9)	0.3
¹ n (%); Median (IQR)				
² Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test				
³ ИСММ = СММ (кг)/Рост (см)*100				
⁴ indСММ = СММ (кг)/Вес (кг)*100				

В последние годы мы столкнулись с разнообразием подходов к диагностике саркопении, предложенных различными специализированными национальными и международными экспертными группами. Эти подходы, разработанные для различных популяций, демонстрируют сложность данной проблемы. Пересмотренные рекомендации Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP) предлагают инновационный 3-ступенчатый алгоритм скрининга [Cruz-Jentoft и др., 2019a]. Основное достоинство данного последовательного метода обусловлено уменьшением числа пациентов, требующих оценки на каждой стадии, что приводит к более рациональному и эффективному использованию клинических ресурсов.

Применяя критерии, рекомендованные EWGSOP, независимо друг от друга, мы обнаружили, что значительная часть пациентов (n = 56, 53%) с ХСН и ХБП имели повышенный балл по скрининговому опроснику SARC-F, меньшее количество 38% (n = 40) пациентов страдали мышечной слабостью и у 22,9% (n = 24) пациентов выявлена саркопения.

Существует гипотеза о том, что мышечная ткань у пациентов с ХСН и ХБП может содержать повышенное количество жира или воды, что создает видимость сохранения мышечного объема при одновременной потере функциональности [Jiang, Slee, Davenport, 2021]. В нашем исследовании мы не выявили

значимых различий в жировой массе между пациентами, имевшими как низкие, так и высокие баллы по SARC-F. Для исключения влияния отека на оценку мышечной массы мы провели всесторонний анализ, включая клиническую оценку, которая показала наличие периферических отеков не выше середины голени. Несмотря на отсутствие абсолютных различий, отмечено увеличение пропорции внеклеточной жидкости по отношению к общему объему жидкостей как у пациентов с высокими, так и у пациентов с низкими оценками по шкале SARC-F. Это может указывать на снижение внутриклеточной жидкости при одновременном увеличении внеклеточной. Однако соотношение внеклеточной жидкости к росту пациентов оставалось стабильным, что говорит о том, что общий объем внеклеточной жидкости не увеличивался.

Также выявлена корреляция между возрастом и силой хвата руки у женщин и мужчин, а также между возрастом и SARC-F. Силу хвата руки можно использовать как один из индикаторов возрастных изменений, хотя он объясняет лишь небольшую долю изменчивости. В то же время, SARC-F также показывает слабую корреляцию с возрастом, что может быть интересно для дальнейшего изучения в контексте возрастных изменений физической формы и здоровья.

Следует подчеркнуть значимость опросника SARC-F как удобного инструмента для первичного скрининга саркопении в клинической практике [Malmstrom, Morley, 2013]. Несмотря на то, что он основан на самооценке пациента и состоит всего из пяти вопросов, данный инструмент демонстрирует высокую эффективность и достоверность у пациентов с ХСН и ХБП, обеспечивая надежное выявление пациентов, находящихся под угрозой негативных последствий, связанных с саркопенией [Yang и др., 2018; Bahat и др., 2018; Woo, Leung, Morley, 2014].

В результате проведенного нами исследования пациентов с ХСН и ХБП, применяя диагностический подход, начиная с опросника SARC-F, было установлено, что вероятность развития саркопении в группе с показателями SARC-F ≥ 4 балла выше, чем в группе с показателями менее 4 баллов (OR = 3,030; 95% ДИ 1.002; 9.163). Наши результаты демонстрируют, что применение опросника SARC-F как инструмента первичного скрининга значительно уменьшает необходимость направления пациентов на более сложные и ресурсоемкие методы обследования, такие как биоимпедансный анализ или двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, для подтверждения диагноза саркопении. Результаты исследования подчеркивают эффективность SARC-F в качестве быстрого и доступного инструмента для раннего выявления саркопении у этой категории пациентов.

Оценка влияния саркопении на риск сердечно-сосудистых событий у больных ХБП (по шкале QRISK3)

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смертности и инвалидности во всём мире. В связи с этим оценка риска их развития – важная задача для их профилактики и лечения. Шкалы риска активно используются в кардиологии для оценки вероятности сердечно-со-

судистых событий. Наиболее распространены шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) и её модификации [Graham и др., 2021], а также шкала ASCVD (Atherosclerotic cardiovascular disease), предложенная Американским кардиологическим обществом. Стоит отметить, что эти шкалы не включают в себя оценку функции почек. В то же время, хроническая болезнь почек (ХБП) является признанным предиктором сердечно-сосудистых рисков [Gansevoort и др., 2013; Jankowski и др., 2021; Li, Lindholm, 2022; Mok, Ballew, Matsushita, 2021].

Снижение мышечной массы и связанная с ней неспособность к самообслуживанию наблюдается у 3-4 % людей в возрастной группе 70–75 лет и 13-16% лиц старше 85 лет [Castillo и др., 2003]. Саркопения часто встречается у пациентов с ХБП (5-10%), особенно на поздних стадиях заболевания. Это состояние представляет собой серьёзную медико-социальную проблему, так как значительно ухудшает прогноз основного заболевания и связано с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью от болезней системы кровообращения [Gasanov, 2021]. Почему саркопения чаще выявляется с ХБП, до конца не ясно. Это может быть связано как с общими механизмами старения, так и с негативным воздействием хронического воспаления и интоксикации на скелетные мышцы при ухудшении функции почек. T.J. Wilkinson с соавторами было показано, что наличие саркопии у пациентов с ХБП увеличивает риск заболеваемости, смертности и развития терминальной стадии почечной недостаточности [Wilkinson и др., 2021].

Наша исследовательская группа провела клиническое исследование [Sokolova и др., 2024b], направленное на изучение взаимосвязи между саркопенией и хронической болезнью почек (ХБП), а также оценку влияния саркопии на сердечно-сосудистый риск у данной категории пациентов. В качестве инструмента стратификации риска использовалась валидированная шкала QRISK3, позволяющая количественно оценить вероятность развития сердечно-сосудистых событий в течение ближайших 10 лет.

В исследование были включены 143 пациента с верифицированной хронической болезнью почек, наблюдавшиеся на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница №4 Департамента здравоохранения города Москвы». Все участники были старше 18 лет и подписали добровольное информированное согласие. Проект получил одобрение локального этического комитета ГБУЗ ГКБ №4 ДЗМ и соответствовал требованиям Хельсинской декларации. В зависимости от наличия признаков саркопии, определённой в соответствии с современными диагностическими критериями, пациенты были разделены на две группы: с саркопенией ($n = 40$) и без саркопии ($n = 104$). Медианный возраст составил 69 лет (межквартильный размах: 61–74 года), при этом в общей выборке преобладали женщины (58%).

По результатам исследования, пациенты с саркопенией имели более высокую вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний согласно градации QRISK3 (45%, (30; 50)), чем пациенты без саркопии (31% (20; 46) $p=0,005$) (**Рисунок. QRISK3 у пациентов в зависимости от наличия саркопии**).

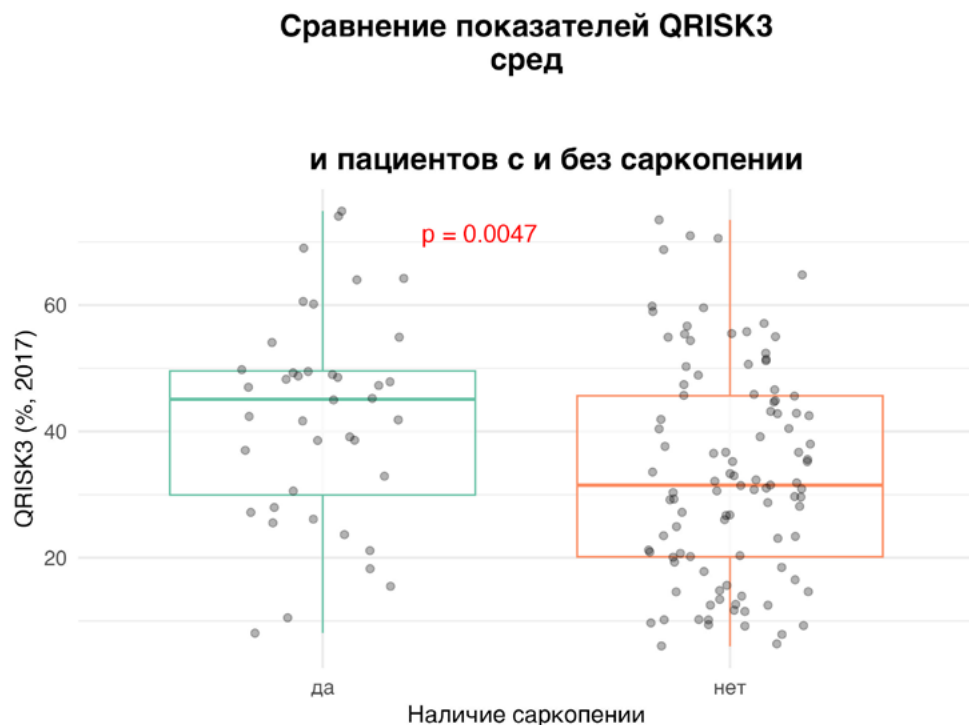


Рис. 41. QRISK3 у пациентов в зависимости от наличия саркопении

Пациенты с саркопенией также имели более высокие статистически значимые различия силового индекса (40% (32; 54) против 26% (21; 34), $p < 0,001$), силы (35 кг (24, 44) против 25 кг (20, 32) $p = 0,001$), ИСММ (9,35 кг/м² (6,7; 9,8) против 9,20 кг/м² (7,7; 11,6), $p = 0,008$) по сравнению с пациентами без саркопении и меньшие показатели ИМТ (28 кг/м² (24; 32) против 34 кг/м² (29; 39), $p < 0,001$) по сравнению с пациентами без саркопении (табл. 55).

Табл. 55. Клинико-лабораторный профиль пациентов в зависимости от наличия или отсутствия саркопении.

Переменные	Без саркопении, n = 103	Саркопения, n = 40	p-value
Возраст, лет	67 (59, 74)	72 (66, 77)	0.008
Женский пол	73 (71%)	10 (25%)	<0.001
Силовой индекс, %	26 (21, 34)	40 (32, 54)	<0.001
ИСММ, кг/м ²	9,20 (7.70, 11.60)	9,35 (6.70, 9.80)	0.008
ИМТ, кг/м ²	34 (29, 39)	28 (24, 32)	<0.001
СКФ	54 (39, 66)	53 (42, 62)	0.9
Сила, кг	25 (20, 32)	35 (24, 44)	0.001

Переменные	Без саркопении, n = 103	Саркопении, n = 40	p-value
Креатинин, мкмоль/л	99 (81, 127)	108 (99, 122)	0.2
Мочевина, ммоль/л	7,2 (5.5, 8.9)	6,3 (5.0, 7.5)	0.2
Глюкоза, ммоль/л	6,1 (5.40, 7.60)	6,6 (6.05, 7.00)	>0.9
СРБ, мг/дл	14 (8, 28)	32 (23, 54)	0.3
Общий белок, г/л	70,7 (67.3, 74.2)	69,1 (67.0, 71.1)	0.7
Альбумин, г/л	37 (36, 44)	38 (36, 41)	0.6
QRISK3, %	31 (20, 46)	45 (30, 50)	0.005

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ИСММ – индекс скелетно-мышечной массы, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок.

У пациентов с саркопенией наблюдалась более сильная связь между возрастом и QRISK3 $r=0,61$ ($p<0,001$) у пациентов без саркопении и $r=0,73$ ($p<0,001$) у пациентов с саркопенией (Рисунок. Связь QRISK3 и возраста у пациентов в зависимости от наличия саркопении).

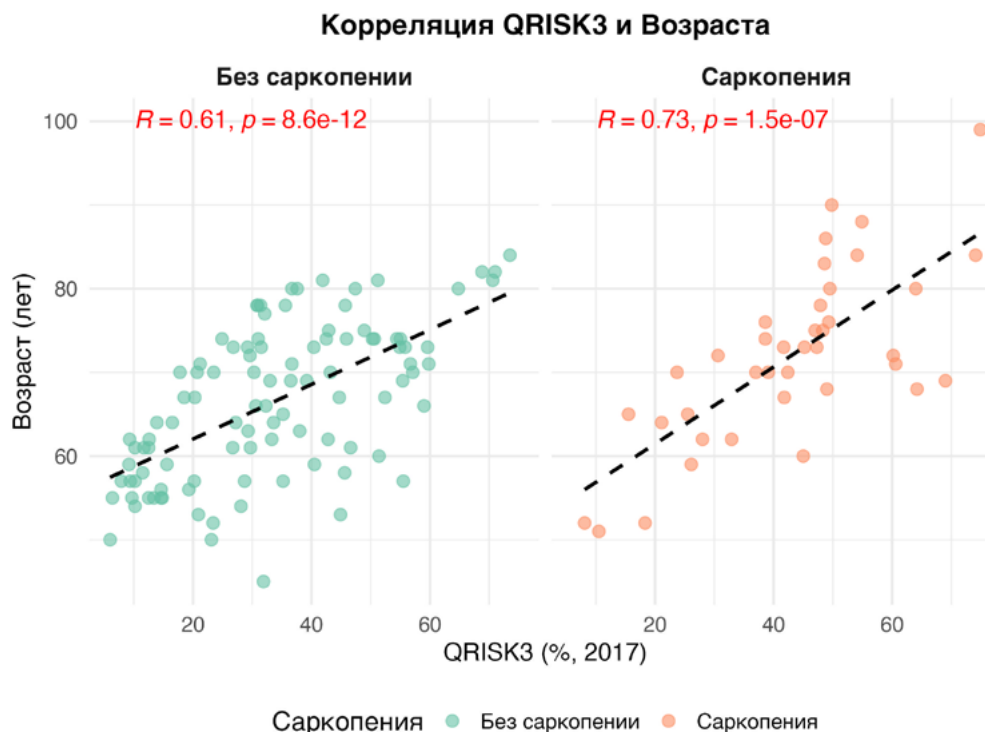


Рис. 42. Связь QRISK3 и возраста у пациентов в зависимости от наличия саркопении

Результаты настоящего исследования показывают, что СКФ оказывает значительное влияние на повышение риска по градации QRISK3. Мы провели однофакторный регрессионный анализ взаимосвязи количества баллов QRISK3 и уровнем рСКФ ($R^2 = 0,26$, $p < 0,001$) в результате увеличение баллов QRISK3 связано с падением СКФ риск повышается, при этом увеличение СКФ на 1 мл/мин/1,73 м² связано со снижением QRISK3 на 0,49%. Наличие саркопении и мужской пол усиливают эту отрицательную корреляцию ($r = -0,56$, $p = 0,009$). У пациентов без саркопении женский пол также увеличивает корреляцию между QRISK3 и СКФ, причём даже в большей степени ($r = -0,59$, $p < 0,001$) (Рисунок. Связь между СКФ и QRISK3 у пациентов в зависимости от наличия саркопении и половой принадлежности).

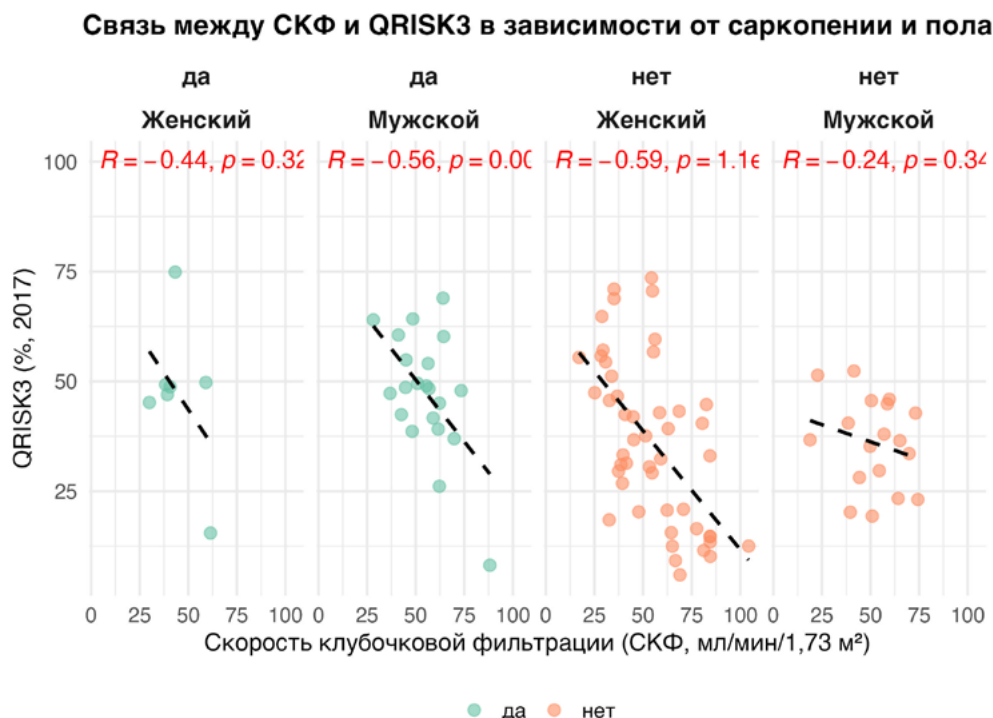


Рис. 43. Связь между СКФ и QRISK3 у пациентов в зависимости от наличия саркопении и половой принадлежности

Однофакторный регрессионный анализ показал наличие статистически значимой взаимосвязи между количеством баллов по шкале QRISK3 и уровнем расчетной рСКФ ($R^2 = 0,26$; $p < 0,001$). Увеличение количества баллов QRISK3 ассоциировано с уменьшением рСКФ, что свидетельствует о повышении сердечно-сосудистого риска. При этом увеличение рСКФ на 1 мл/мин/1,73 м² приводит к снижению QRISK3 на 0,49%. Дополнительно выявлено, что наличие саркопении и мужской пол усиливают данную взаимосвязь ($r = -0,56$; $p = 0,009$). У пациентов без саркопении женский пол также усиливает связь между QRISK3 и рСКФ, причём в ещё большей степени ($r = -0,59$; $p < 0,001$).

Для оценки влияния расчетной рСКФ и физического состояния, выраженного в баллах по шкале SPPB, на уровень сердечно-сосудистого риска (QRISK3) был проведен множественный линейный регрессионный анализ. Установлено, что оба показателя оказывают значимое влияние на QRISK3_2017. Снижение рСКФ на 1 мл/мин/1,73 м² ассоциировалось с увеличением значения QRISK3 на 0,39 балла ($\beta = -0,39$; $p < 0,001$). Кроме того, увеличение баллов SPPB на 1 балл было связано со снижением QRISK3 на 1,48 балла ($\beta = -1,48$; $p = 0,006$). Итоговая модель подтвердила статистическую значимость обоих факторов и их вклад в прогнозирование сердечно-сосудистого риска ($F = 21,04$; $p < 0,001$ и объясняет 34,75% $R^2 = 0,3475$ вариации QRISK3).

Множественный линейный регрессионный анализ показал, что расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), возраст и пол достоверно связаны с величиной QRISK3. Коэффициенты регрессии продемонстрировали следующее: снижение рСКФ на 1 мл/мин/1,73 м² связано с увеличением QRISK3 на 0,25 балла ($\beta = -0,25$; $p < 0,001$), увеличение возраста на 1 год ассоциировано с ростом QRISK3 на 0,96 балла ($\beta = 0,96$; $p < 0,001$), а мужской пол увеличивает QRISK3 на 8,83 балла по сравнению с женским полом ($\beta = 8,83$; $p < 0,001$). Итоговая модель имеет высокую статистическую значимость ($F = 45,06$; $p < 0,001$) и объясняет 58,48% вариации QRISK3 ($R^2 = 0,5848$).

Шкала риска QRISK создана в Великобритании для оценки вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет. Первая версия модели QRISK была представлена в 2007 году [Hippisley-Cox, Coupland, Brindle, 2017]. В 2008 году появилась обновлённая модель – QRISK2, которая учитывала этническое происхождение и дополнительные факторы риска: сахарный диабет, ревматоидный артрит, фибрилляцию предсердий и хронические заболевания почек. С тех пор QRISK ежегодно обновляется и калибруется на основе данных регистра QResearch [Hippisley-Cox, Coupland, Brindle, 2017]. Доступная на текущий момент модель QRISK3 оценивает факторы риска, которые включают: возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление (САД), индекс атерогенности, индекс массы тела (ИМТ), семейный анамнез ишемической болезни сердца (ИБС), социальный статус, терапию антигипертензивными средствами, наличие тяжёлых психических заболеваний, системной красной волчанки, ревматоидного артрита мигрени и эректильной дисфункции. Онлайн калькулятор для расчета QRISK3 доступен на сайте <https://qrisk.org/>. В настоящее время разрабатывается новая версия алгоритма шкалы риска QRISK – QR4. Её протестировали на основании данных анамнеза 16,8 млн человек в Великобритании. Эффективность QR4 оказалась выше, чем у других широко используемых оценок риска сердечно-сосудистых заболеваний: ASCVD, QRISK3 и SCORE2. В шкалу QRISK4 добавлены новые факторы риска: злокачественные новообразования головного мозга, рак лёгких, синдром Дауна, рак крови, хроническая обструктивная болезнь лёгких, рак полости рта, неспособность к обучению, а также преэклампсия и послеродовая депрессия у женщин [Hippisley-Cox и др., 2024]. Стоит отметить, что основным недостаток шкалы заключается в том, что её проверка проводилась на той же популяции, на которой она была разработана (Великобритания).

Саркопения связана с повышенным риском смерти, сердечно-сосудистых событий, падений, инвалидности, госпитализаций и потерей способности к самообслуживанию. Данное патологическое состояние имеет тесную связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими, как хроническая сердечная недостаточность [Damluji и др., 2023], ишемическая болезнь сердца [Okamura и др., 2020] и заболевания периферических артерий [Pizzimenti и др., 2020]. Тем не менее, саркопения не входит ни в одну из широко используемых шкал стратификации сердечно-сосудистого риска. В нашем исследовании показано, что наличие саркопии ассоциировано с более высокими значениями QRISK3, а также связано с повышением корреляции между QRISK3 и возрастом, СКФ и мужским полом. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования саркопии как независимого предиктора риска сердечно-сосудистых заболеваний и возможности его включения в шкалу QRISK3.

В реальной клинической практике диагноз «саркопения» выставляется достаточно редко, хотя это одно из самых распространённых заболеваний среди пожилых людей [Voulgaridou и др., 2024]. Это является основным ограничением для использования саркопии в качестве оцениваемого параметра в шкалах сердечно-сосудистого риска [Kara и др., 2021; Yu Zhang и др., 2024].

В ранее проведённых нами исследованиях была установлена взаимосвязь хронической болезни почек (ХБП) и саркопии с повышением уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-18 и ИЛ-6, а также снижением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [Sokolova и др., 2019]. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают, что снижение функции почек и наличие саркопии оказывают значительное влияние на оценку сердечно-сосудистого риска по шкале QRISK3, подчёркивая важность учёта данных факторов при прогнозировании риска сердечно-сосудистых событий.

В предыдущем исследовании [Sokolova и др., 2024a] выявлено, что пациенты с ХСН и баллами SARC-F ≥ 4 (53%) чаще испытывали одышку (100%), отёки (86%), асцит (27%) и хрипы (38%), а саркопения наблюдалась у 14,3% таких пациентов против 8,6% с SARC-F < 4 , что подтверждает диагностическую ценность SARC-F. Также установлена отрицательная корреляция силы хвата с баллами SARC-F у женщин ($r = -0,34$; $p = 0,0083$) и отсутствие корреляции у мужчин ($r = 0,03$; $p = 0,85$), что подчёркивает различия чувствительности показателей к полу и возрасту.

Эти результаты подчёркивают потенциал использования шкалы QRISK3 среди пациентов с саркопенией и хронической болезнью почек. Они указывают на перспективы включения дополнительных факторов, не учтённых в шкале, таких как саркопения и величина СКФ для более точной оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе пациентов.

Прогностическое значение саркопии у пациентов с ХБП

Хроническая болезнь почек (ХБП) является серьёзной проблемой здравоохранения в мире. Распространённость ХБП достаточно велика, например, в западных популяциях составляет 10–15% [Mahmood и др., 2017]. ХБП охватывает все

возрастные группы пациентов: от молодых пациентов, чаще имеющих только одно заболевание, сопряженное с ХБП, до коморбидных и полиморбидных пациентов старших возрастных групп, хрупких пациентов, пациентов с саркопенией. И наибольшая распространенность ХБП выявлена у пожилых пациентов, что связано не только с возрастом, но и, по всей видимости, с хроническим воспалением и гипоксией, участвующими в патофизиологическом механизме многих хронических заболеваний [Bellasi A, Mangano M, Galassi A, Cozzolino M., 2017] (ХБП, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), саркопения и пр.).

Известно, что «естественное старение» приводит к постепенному стойкому снижению СКФ за счет ишемии в перфузионных зонах клубочковых и перитубулярных зонах капиллярных сетей (необратимые изменения), а также к альбуминурии из-за снижения реабсорбции и / или деградации альбумина в проксимальном отделе (обратимые изменения) [Hallan, Orth, 2010], что является предиктором прогрессирования ХБП. Распространенность на ранних стадиях ХБП плохо изучена и колеблется от 5% до 9% и достигает 37% при терминальной стадии ХБП [Nap и др., 2016; Kim и др., 2014; Pereira и др., 2015]. Наличие саркопении у пациентов с ХБП коррелирует с большей заболеваемостью и смертностью, особенно вследствие увеличения сердечно-сосудистых осложнений [D'Alessandro и др., 2018; Fahal, 2014].

Сердечно-сосудистые заболевания широко изучены и достаточно распространены у пациентов ХБП [АРУТЮНОВ и др., 13; АРУТЮНОВ и др., 54]. Данные, полученные в результате обсервационных исследований, регистрируют высокую смертность пациентов с ХБП вследствие сердечно-сосудистых осложнений [Go и др., 2004; Hruska и др., 2010; Rattanawong и др., 2019]. Основными причинами смертности пациентов с ХБП являются такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и аритмии [Di Lullo и др., 2015]. Также изучено и доказано негативное влияние на развитие сердечно-сосудистых событий изменения уровня СКФ у пациентов с ХБП [Helena Oliveira Sá, 2013].

Известно, что ХБП может выступать в роли как причины, так и следствия сердечно-сосудистых событий. В рамках нашей работы [Sokolova и др., 2019] по изучению саркопении при хронических заболеваниях нами было проведено наблюдательное исследование, целью которого являлась оценка прогностического значения саркопении у пациентов с хронической болезнью почек. Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Городская поликлиника № 6 ДЗМ» в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (ICH GCP). Продолжительность наблюдения составила три года (2016–2018 гг.). В течение месяца были проанализированы амбулаторные карты 1000 пациентов в возрасте 50 лет и старше, обратившихся к терапевту или врачу общей практики независимо от причины визита. Из этой выборки были отобраны 337 карт пациентов с верифицированным диагнозом хронической болезни почек. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение трёх лет, в ходе которых оценивались как прогрессирование ХБП, так и развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Прогрессированием считалось увеличение стадии ХБП в течение одного кален-

дарного года. В качестве конечных точек рассматривались развитие сердечно-сосудистых событий (включая коронарное вмешательство, инфаркт миокарда, инсульт) и/или летальный исход. Из 79 включённых в исследование пациентов только 18 были мужчинами. Средний возраст составил $74,97 \pm 8,27$ лет. Ожирение выявлялось у 44,3% участников ($n = 35$), при этом абдоминальный тип ожирения имели 19 человек. Согласно листам уточнённых диагнозов, наиболее частыми сопутствующими патологиями оказались стабильная стенокардия (у 57% пациентов), постинфарктный кардиосклероз (46,8%), перенесённое острое нарушение мозгового кровообращения (17,7%), сахарный диабет (40,5%) и фибрилляция предсердий (13,9%), причём пароксизмальная форма аритмии встречалась у 6 пациентов, постоянная – у 5. Уровень NTproBNP, соответствующий критериям хронической сердечной недостаточности, был зафиксирован у 27 пациентов (34,2%), что позволило верифицировать наличие ХСН в этой подгруппе. Эти данные подчёркивают мультифакторный характер состояния пациентов с ХБП в амбулаторной практике и позволяют рассматривать саркопению как потенциально значимый маркер риска прогрессирования заболевания и развития неблагоприятных клинических исходов в этой сложной и уязвимой популяции.

Изучение стадии ХБП у исследуемой группы пациентов показало, что 2 (2,5%) имели ХБП С1, ХБП С2 имело 40 (50,6%) пациентов, ХБП С3а имело 26 (32,9%) пациентов, ХБП С3б имело 9 (11,4%) пациентов, ХБП С4 имело 2 (2,5%) пациентов.

У 32 (40,5%) пациентов было выявлено увеличение стадии ХБП (прогрессия), из них 16 (20,3%) пациентов имели саркопению. Была выявлена прямая обратная достоверная взаимосвязь прогрессирования ХБП и наличия у пациентов саркопении (p -value: 0.043): у пациентов с саркопенией в 2.62 раза возрастает шанс ($OR = 2.62$ 95% ДИ (1.02, 6.71) и увеличивается риск в 1.72 раза ($RR = 1.72$ 95% ДИ (1.02, 2.90) прогрессирования ХБП в течение года; так же, как у пациентов с прогрессированием ХБП в течение года в 2.62 раза возрастает шанс ($OR = 2.62$ 95% ДИ (1.02, 6.71) и увеличивается риск в 1.81 раза ($RR = 1.81$ 95% ДИ (1.01, 3.22) развития саркопении.

В течение периода наблюдения было зарегистрировано 23 конечные точки, из них у 16 пациентов выявлены такие факторы риска сердечно-сосудистых событий и смерти, как ХСН и/или саркопения (табл. 56). Изучение риска возникновения конечных точек у данной когорты пациентов свидетельствует о наличии прямой связи между наличием ХСН, саркопении и ХСН + саркопении у пациентов с ХБП и риском возникновения конечных точек, однако статистической значимости не получено ($p > 0,05$).

Изучение уровня интерлейкинов (табл. 57) позволило подтвердить наличие воспаления у изучаемой группы и выделить среди всех провоспалительных цитокинов значимое повышение уровня ИЛ-18, превышающего референсные значения в 2 раза. У пациентов с саркопенией наблюдалась тенденция повышения уровня ИЛ-18 и ИЛ-6, и снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Тем не менее, не было выявлено различий в уровнях ИЛ-18 и ИЛ-6 у пациентов с саркопенией и без.

С учетом выявления у изучаемой когорты пациентов предикторов (саркопения, воспаление), которые, возможно, вносят особый вклад в развитие сердечно-сосудистых событий и смерти, была построена модель линейной регрессии (**Рисунок. Модель линейной регрессии у изучаемой когорты**), позволяющая изучить зависимость между факторами. В первично построенную модель были включены все непрерывные переменные, наибольшую статистическую значимость продемонстрировали уровни ИЛ-18 и ИЛ-6, в дальнейшем была построена модель зависимости уровня ИЛ-18 от ИЛ-6, уровень достоверности модели $r^2=0,28$ $p=0,001$. При среднем уровне значения $\log$ ИЛ-18 равном 4,7 его увеличение на 1 приводит к увеличению $\log$ ИЛ-6 на 0,23.

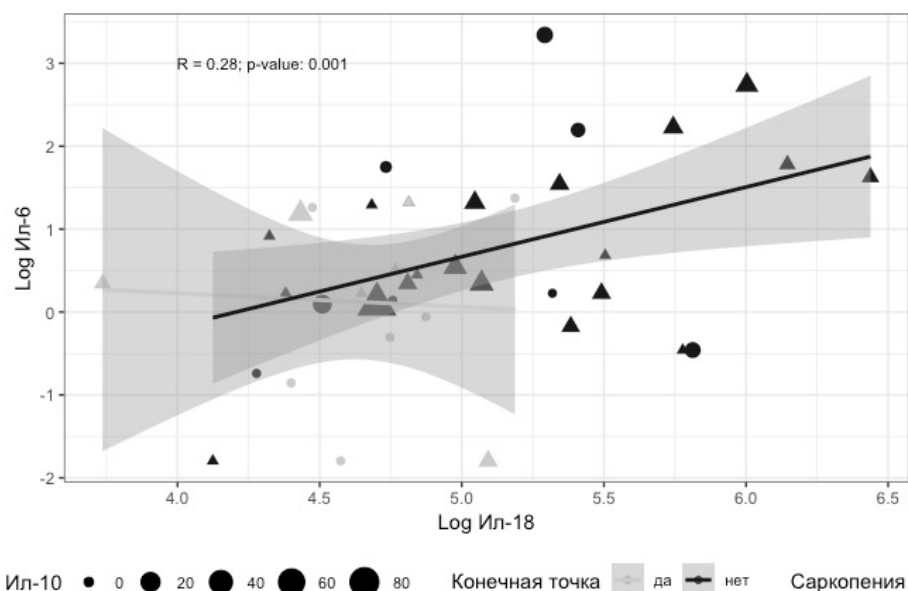


Рис. 44. Модель линейной регрессии у изучаемой когорты

Стоит отметить, что наилучшим образом полученная линейная модель описывает данные для группы пациентов без наличия конечных точек, при этом пациентов с саркопенией следует, скорее всего, отнести к выбросам, исходя из расположения на графике. Более интересным представляется то, что у пациентов с конечными точками наблюдается обратная зависимость в отношении уровней ИЛ-18 и ИЛ-6, однако легко заметить, что у пациентов, имевших конечные точки и саркопению, были выявлены нулевые значения противовоспалительного ИЛ-10, в отличие от тех, кто не имел неблагоприятных исходов. Таким образом, можно заключить, что для пациентов с ХБП и саркопенией большее прогностическое значение, по-видимому, оказывает противовоспалительная система интерлейкинов.

Для проверки значимости влияния уровня интерлейкинов на конечные точки была построена логит-регрессионная модель. Наилучшим образом оказали влияние на модель уровни $\log$ ИЛ-18 и ИЛ-6, наиболее значимым оказалось

влияние ИЛ-18 ($p = 0.0496$). При расчете коэффициентов модели были получены значения отношения шансов для всех включенных переменных Log.ИЛ-18 OR = 5.76 95% ДИ (1,2; 44,2); Log.ИЛ-6 OR = 1.39 ДИ (0,66; 3.12). Таким образом, данная модель подтверждает данные, полученные в предыдущем анализе: на риск возникновения изучаемых конечных точек наибольшим образом оказывает влияние уровень только одного провоспалительного интерлейкина: ИЛ-18. Риск развития конечных точек повышается в 5,76 раз при наличии у пациентов с ХБП высокого уровня ИЛ-18.

Табл. 56. Количество и риски развития конечных точек у пациентов с ХБП (n=79)

Нозология	ХБП			ХБП С1	ХБП С2	ХБП С3а	ХБП С3б	ХБП С4
	Количество пациентов из группы (n)	Количество пациентов, имевших конечные точки (n)	Оценка риска	Количество пациентов (n)				
Отсутствие ХСН	52	18		2	31	16	2	1
Наличие ХСН	27	9	RR = 1.24 (0.62, 2.48)	0	9	10	7	1
Отсутствие саркопении	50	12		1	24	19	4	2
Наличие саркопении	29	11	RR = 1.58 (0.80, 3.11)	1	16	7	5	0
Саркопения без ХСН	17	6		1	12	4	0	0
Саркопения и ХСН	12	5	RR = 1.18 (0.47, 2.99)	0	4	3	5	0
Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность								

Табл. 57. Значения уровней интерлейкинов в изучаемой группе (n=79)

Интерлейкины (ИЛ)	Значение	Единицы измерения
ИЛ-6	0.16 [0;1,48]	пг/мл
ИЛ-8	0 [0;0,62]	пг/мл
ИЛ-18	143.6 ± 99.06	пг/мл
ИЛ-10	0 [0;5,85]	пг/мл
ИЛ-2	0 [0;0,27]	пг/мл
ИЛ-4	0.14 [0;0,53]	пг/мл

Значительная доля случаев ХБП встречается среди пожилых людей, учитывая увеличивающийся процент пожилых людей в популяции, появляется необходимость понимания процессов, происходящих с возрастом [Rosenberg, 1997]. Одним из них является саркопения - многофакторный синдром со сложным патогенезом, связанный с хроническими заболеваниями, активацией медиаторов воспаления, отсутствием/снижением физической активности, митохондриальной дисфункцией, нервно-мышечной дисфункцией, уменьшением количества сателлитных клеток и гормональными изменениями [D'Alessandro и др., 2018].

Саркопения является широко распространенной проблемой у пациентов с ХБП [D'Alessandro и др., 2018; Foley и др., 2007; Souza и др., 2015] и встречается на всех ее стадиях. ХБП часто называют моделью «ускоренного старения» [Moorthi, Avin, 2017] и, следовательно, представляет большой интерес влияние ХБП и его прогрессирование на саркопению и развитие сердечно-сосудистых событий и смертности. Zhou Y. и соавт., в рамках исследования RENEXC [Zhou и др., 2018], изучая взаимосвязь саркопении и снижения СКФ, продемонстрировали четкую связь между прогрессированием саркопении и увеличением стадии ХБП. Проведенное нами исследование показало, что самостоятельного значения снижение скорости СКФ не имеет в отношении прогрессирования саркопении, тогда как снижение СКФ в течение года (прогрессирование ХБП) демонстрирует прямую обратную достоверную взаимосвязь с прогрессированием саркопении (p-value: 0.043).

Принимая во внимание тот факт, что прогрессирование этих процессов, возможно, потенцировано, в частности, воспалением. Известно, что ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и другие цитокины определяют развитие воспалительного процесса, являясь провоспалительными цитокинами, так называемыми маркерами воспаления. ИЛ-6 инициирует эндотелиальное повреждение, главным образом, путем снижения экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и адипонектина (антиатерогенного адипокина) [Dunlap, Purnell, McPherson, 1976]. Также повышенный уровень ИЛ-6 является не только следствием ХБП, но, что более важно, он служит пусковым механизмом для развития и прогрессирования

ХБП и связанных с ним осложнений, особенно сердечно-сосудистых. Клетки почек, включая подоциты, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки и эпителиальные клетки канальцев (TECs), могут секретировать IL-6 в определенных условиях [Su, Lei, Zhang, 2017]. Pecoits-Filho и соавт. [Pecoits-Filho и др., 2003] провели анализ взаимосвязи между уровнем воспаления и СКФ у пациентов с ХБП и выявили отрицательные корреляции между СКФ и ИЛ-6 ($\rho = -0,18$; $P < 0,05$). Авторы показали, что сама по себе низкая СКФ связана с воспалительным процессом, что в свою очередь свидетельствует о нарушении почечной элиминации провоспалительных цитокинов. Также стоит отметить роль ИЛ-18 в повреждении почек, который также является фактором высокого риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений [Liang и др., 2018]. Высокие значения уровня ИЛ-18 являются предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП и определяют прогностическую значимость у пациентов, находящихся на гемодиализе [Wang и др., 2018]. Formanowicz и соавт. [Formanowicz и др., 2016] в своем исследовании показал наличие тесной взаимосвязи между ИЛ-18, ХБП и сердечно-сосудистыми событиями. Также результаты исследования позволили сделать вывод о значительном влиянии на сигнальные пути ИЛ-18: повышение концентрации IL-18 в сыворотке крови выше порога 1584,5 пг/мл характеризовалось повышением риска смерти от сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП в 20,63 раза. Проведенное нами исследование подтверждает высокий уровень воспаления у пациентов с ХБП, однако обращают на себя внимание чрезвычайно высокие значения именно уровня ИЛ-18 (143.6 ± 99.06 пг/мл), в разы превышающие референсные значения, что позволяет думать о возможном прогрессировании ХБП, о чем свидетельствуют полученные данные: у 40,5% пациентов было выявлено прогрессирование ХБП, стоит отметить, что у половины из них (20,3%) была выявлена саркопения. Нами получена прямая обратная достоверная взаимосвязь прогрессирования ХБП и наличия у пациентов саркопении (p -value: 0.043). Риск прогрессирования ХБП у пациентов с саркопенией увеличивается почти в 2 раза ($RR = 1.72$ 95% ДИ (1.02, 2.90)), так же, как и увеличивается риск развития саркопении у пациентов с прогрессированием ХБП в 2 раза ($RR = 1.81$ 95% ДИ (1.01, 3.22)). Системный обзор, проведенный Hirai и соавт. [Hirai, Ookawara, Morishita, 2016], также подтверждает синергическую прогрессию саркопении и ХБП, а также то, что наличие саркопении у пациентов с ХБП является предиктором смертности в этой группе.

Таким образом, фактически, провоспалительные цитокины, происходящие из макрофагов (IL-1, IL-6, и др.), играют ключевую роль в индукции метаболических изменений, связанных со многими патофизиологическими условиями, не только иммунными и воспалительными реакциями, но также и в развитии саркопении. В литературе хорошо описано, что окислительный стресс и повышенные уровни медиаторов воспаления являются двумя возможными механизмами, способствующими патогенезу саркопении [Derbré и др., 2014]. Так, повышенные уровни воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, TNF-альфа, а также hsCRP, связаны с саркопенией как в общей популяции, так и у пациентов с ХБП [Cesari и др., 2005; Honda и др., 2007b; Schaap и др., 2006;

Schaap и др., 2009]. Данные нашего исследования демонстрируют повышение уровня ИЛ-6, ИЛ-18 у изучаемой когорты пациентов с ХБП, однако четких статистических различий у пациентов с саркопенией и без по отношению к уровню интерлейкинов найдено не было. В 2016г. Vano и соавт. провели метаанализ перекрестных исследований, сравнивающих сывороточные уровни воспалительных цитокинов у пациентов с и без саркопении [Vano и др., 2017] (3072 пациентов с саркопенией и 8177 без саркопении). У пациентов с саркопенией выявлены значительно более высокие уровни hsCRP (SMD = 0,51; 95% ДИ 0,26, 0,77; $p < 0,0001$; $I^2 = 96\%$) по сравнению с контрольной группой, тогда как уровни TNF- α в сыворотке не имели значимых различий в группах (SMD = 0,28; 95% ДИ -0,26, 0,83; $p = 0,31$; $I^2 = 97\%$), так же, как и уровни ИЛ-6 в сыворотке не имели ожидаемых значимых различий в группах (SMD = 0,35; 95% ДИ -0,19, 0,89; $p = 0,21$; $I^2 = 97\%$). Исследование de Souza и соавт. [Souza и др., 2015] показало, что у пациентов с саркопенией наблюдалась тенденция к более высоким уровням hsCRP и более низким уровням противовоспалительного цитокина ИЛ-4, однако различий в уровнях ИЛ-6 также между группами получено не было. Таким образом, стоит отметить важность баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами (ИЛ-1 α , ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), является ключевым для регуляции многих биохимических процессов. Полученные нами данные не дали достоверных результатов в отношении уровня ИЛ-4, тогда как уровень ИЛ-10 достоверно различался у пациентов и имел решающее значение в построенной линейной модели регрессии, влияя на частоту развития сердечно-сосудистых событий и смертности: все пациенты с ХБП и саркопенией и нулевым уровнем ИЛ-10 имели конечные точки, в отличие от пациентов с высоким уровнем ИЛ-10. Изучено повышение распространенности сердечно-сосудистых осложнений (в частности, ХСН) у пациентов с ХБП и СКФ < 60 мл / мин, по некоторым данным частота возникновения неблагоприятных исходов более чем в два раза выше, чем у пациентов без ХБП [Lindholm и др., 1998; Lusignan de и др., 2005; Tesar, 2003; Wright, Hutchison, 2009]. В исследовании Hanatani и соавт. [Hanatani и др., 2018] было показано, что саркопения может выступать в качестве независимого предиктора развития сердечно-сосудистых событий и смерти, особенно у пациентов высокого уровня BNP ($p < 0,0001$), что доказывает проведенный авторами многофакторный анализ рисков Кокса RR: 3,04, 95% ДИ 1,45–6,38, $p = 0,003$. Однако наше исследование не дало статистически значимых подтверждений влияния ХСН как дополнительного фактора риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с ХБП (RR = 1.24 (ДИ 0.62, 2.48)). Наши данные позволили определить ИЛ-18 как значимый предиктор ($p = 0.0496$) развития изучаемых конечных точек: риск развития конечных точек повышается в 5,76 раз при наличии у пациентов с ХБП высокого уровня ИЛ-18.

Результаты исследования демонстрируют, что достаточно трудно выявить влияние одного конкретного фактора на общий повышенный риск сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с ХБП и саркопений. Однако значительная роль принадлежит цитокинам, в частности, равновесию меж-

ду провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Также стоит отметить роль нарастания уровня воспаления в течение года, что в свою очередь увеличивает риск прогрессирования как саркопении и ХБП, так и риск развития сердечно-сосудистых событий и смерти.

Наше исследование имеет некоторые ограничения: небольшой размер выборки; оценка СКФ проводилась расчетным методом с использованием формулы СКД-EPI на основе креатинина сыворотки, на уровень которого могло повлиять изменение мышечной ткани, связанное с саркопенией; достаточно многочисленные критерии исключения, что, вероятно, могло привести к смещению выбора и недооценке распространенности саркопении.

КАРДИОСАРКОПЕНИЯ

Современное понимание связи между массой скелетных мышц и изменениями в миокарде при саркопении ограничивается описанием изменения в массе скелетных мышц (состояние мышечной атрофии) у пациентов с манифестом тяжелой недостаточности кровообращения [Fulster и др., 2013; Furihata и др., 2016; Loncar и др., 2013; Seiler и др., 2016]. Параллелизм процессов чаще всего объясняют снижением сывороточного миостатина и влиянием высокого уровня воспалительных цитокинов [Morley, Anker, Von Haehling, 2014]. Таким образом, в настоящее время наше представление о взаимосвязи между скелетными мышцами и миокардом основаны преимущественно на наблюдениях, выполненных при обследовании пациентов с поздними клиническими стадиями сердечной недостаточности. Однако потеря мышечной массы и функциональной способности мышечной системы распространены среди пожилого населения и трактуются как процесс саркопении, так, возрастная потеря массы и функции скелетных мышц затрагивает около 10% здоровых взрослых. При сердечной недостаточности процессы мышечной атрофии ускоряются, что делает саркопению важным участником в патогенезе старения и развития тяжелого коморбидного статуса пожилого пациента. Учитывая важную роль саркопении в процессе развития, в том числе, и недостаточности кровообращения, ещё в 2016 году Европейское общество кардиологии признало саркопению самостоятельным сопутствующим заболеванием у пациентов с сердечной недостаточностью [Ponikowski и др., 2016]. Принимая во внимание, что сердечная недостаточность распространена среди пожилых людей, которые также подвержены более высокому риску саркопении, можно предположить, что масса скелетных мышц может быть напрямую связана с определенными аспектами структуры и функции миокарда. Изучение этой взаимосвязи на этапе до манифеста тяжелой недостаточности кровообращения может дать более четкое представление о наблюдаемых связях между скелетными мышцами и миокардом, то есть объяснит развитие кардиосаркопении.

1. В старших возрастных группах происходит прогрессивное снижение тощей массы тела (ТМТ) и увеличение жировой массы (ЖМ), естественно, что происходящее на этом фоне изменение массы миокарда левого желудочка (МЛЖ) объясняются прогрессией в этой популяции количества больных АГ, СД, ожирением, ХСН.

2. Оценка массы ЛЖ в проспективном Фрамингемском исследовании в течение 16-летнего периода наблюдения у 4217 участников (средний возраст 45 лет, 53% женщин) по результатам 4 серийных рутинных эхоКГ исследований у каждого участника (11 762 наблюдения) выявила, что возраст, пол, индекс массы тела, систолическое АД, антигипертензивное лечение, курение и СД2 типа были прямо пропорционально связаны с уровнем массы ЛЖ [Lieb и др., 2009]. Установлено, что:

- у женщин и больных СД происходило более резкое увеличение массы ЛЖ с возрастом по сравнению с мужчинами и лицами без СД- (Р для взаимодействия $<0,0001$ и $0,0003$ соответственно);

- у женщин отмечено большее увеличение массы ЛЖ параллельно с увеличением индекса массы тела (по сравнению с мужчинами, $P = 0,04$ для взаимодействия);

- участники без СД и с оптимальными значениями уровня АД продемонстрировали меньшее увеличение массы ЛЖ за весь период наблюдения.

Таким образом, МЛЖ является независимым предиктором СС заболеваемости и смертности, однако, связь МЛЖ с возрастными антропометрическими параметрами (body mass index (BMI), FM, LBM, appendicular lean mass of the limbs (ALM), and total body bone mass (TBBM) в настоящее время остается малоизученной. Анализ этой взаимосвязи был произведен у 228 пациентов (98 мужчин и 130 женщин) в возрасте от 65 до 91 года [Tinti и др., 2022]. В этом исследовании также оценивалось возможное влияние ИМТ, АГ и СД у участников, с исходно низкой массой скелетных мышц (LSMM) или с сохраненной массой скелетных мышц в соответствии с критериями Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Total-body dual-energy X-ray absorptiometry) всего тела использовалась для измерения FM, LBM, TBBM, ALM и индекса скелетных мышц ($SMI=ALM/h$). LVM, так и LVM, индексированный для высоты 2,7 ($LVM\ adj-h\ 2,7$), рассчитывались с использованием формулы Devereux [Devereux и др., 1986], на основе эхокардиографических параметров. Обнаружено, что:

- у людей с исходно низким уровнем массы скелетной мускулатуры (LSMM) масса миокарда ЛЖ (LVM) была ниже, чем у людей с нормальным исходным уровнем массы скелетной мускулатуры (без LSMM);

- масса миокарда ЛЖ коррелировала с величиной жировой массы, мышечной массы, массой скелетных мышц и массой костной ткани (корреляция сохранялась после корректировки на ИМТ);

- возраст отрицательно коррелировал с ИМТ, ЖМТ, ТМТ, АЛМ, СМИ и ТБМ (BMI, FM, LBM, ALM, SMI, and TBBM ($r=-0.15$ to 0.24 ; $P=.021$ to $<.001$), но не с массой миокарда ЛЖ или скорректированной ММЛЖ^{2,7}.

Принимая во внимание известные значимые возраст-ассоциированные изменения в антропометрических показателях, можно было бы ожидать, что масса миокарда ЛЖ отрицательно коррелирует с возрастом, подобно тощей мышечной массе и массе костной ткани, однако, такая связь не обнаружена. Установлено, что масса миокарда ЛЖ коррелирует с некоторыми антропоме-

трическими параметрами тела, в первую очередь, с тощей массой тела, которая имеет четкую тенденцию снижаться с возрастом. Эти данные позволили ввести в клиническую практику новый термин «кардиосаркопения». Keng BMH (2019) [Keng и др., 2019] полагает, что правомерность этого термина обусловлена наличием взаимосвязи между массой миокарда ЛЖ и массой и функцией скелетных мышц. Важно, что эта связь не зависит от наличия у пациента системных факторов риска, таких как АГ и СД.

Это предположение подтверждает изучение когорты пациентов, сформированной из европеоидов, принадлежащих к старшей возрастной группе, имеющих признаки саркопении, но без манифеста сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что у них аппендикулярная тощая масса тела имела тесную связь с массой миокарда левого желудочка и сердечным выбросом. Хотя пожилой возраст и был связан с потерей скелетной мышечной массы, но связь между массой миокарда ЛЖ и скелетной мышечной массой не зависела от возраста [Pelà и др., 2021a; Tinti и др., 2022], то есть пациенты с исходно низкой массой скелетных мышц имели более низкую массу миокарда ЛЖ, чем те, у кого не было исходно низкой массы скелетных мышц. В исследовании АТТІСА-перспективное, популяционное, когортное исследование, проведенное в столичном регионе Афин Аттика (Греция) [Tyrovolas и др., 2020] изучалась связь между массой скелетных мышц и 10-летней заболеваемостью сердечно-сосудистыми заболеваниями среди взрослых, исходно не имеющих СС заболевания в возрасте 45+ лет. В исследование включено 3042 взрослых граждан Греции без ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний, все европеоиды, 1514 мужчин. У всех исследуемых оценивали массу скелетных мышц, индекс массы скелетных мышц. 10-летнее последующее наблюдение оценивало все случаи сердечно-сосудистых заболеваний. Летальная или нелетальная заболеваемость ССЗ в течение 10 лет в когорте составила 26,7%. Базовые уровни индекса массы скелетных мышц имели последовательную и независимую обратную связь с 10-летней заболеваемостью ССЗ (HR 0,06, 95% CI 0,005–0,78). Участники исследования, отнесенные к наивысшему терцилю индекса массы скелетных мышц, имели на 81% (95% ДИ 0,04–0,85) более низкий риск сердечно-сосудистого события по сравнению с участниками, отнесенными к самому низкому терцилю индекса массы скелетных мышц. Значения индекса массы скелетных мышц были обратно пропорционально связаны с IL-6 (возраст, пол, скорректированный коэффициент b (значение p): $-0,11 \pm 0,01$ ($p \leq 0,001$)), CRP (коэффициент b (значение p): $-0,37 \pm 0,002$ ($p \leq 0,001$)) и фибриногеном (коэффициент b (значение p): $-12,54 \pm 3,34$ ($p < 0,001$)).

Приведенные выше данные позволяют предположить существование параллельных процессов, развивающихся преимущественно в старших возрастных группах, то есть, с одной стороны, связанных с возрастом, но в то же время не зависящих только от него, которые детерминируют одновременную перестройку и работу сердечной и скелетной мышечной систем у пожилых людей.

Особый интерес представляет исследование 378 участников китайского исследования (*Сингапурское исследование здоровья китайцев (SCHS)*) [Hankin и

др., 2001], исходно не имевших ИБС, онкологические заболевания, нарушения ритма сердца и ХСН. Всем пациентам выполнялось биоимпедансное исследование и стандартный протокол ЭХО КГ- исследования. Установлено, что пациенты с саркопенией имели:

1. меньшие размеры левого желудочка (ЛЖ) (меньший внутренний диаметр ЛЖ в конце диастолы ($4,1 \pm 0,7$ против $4,5 \pm 0,6$ см; $P < 0,0001$),
2. меньший внутренний диаметр ЛЖ в конце систолы ($2,3 \pm 0,5$ против $2,5 \pm 0,4$ см; $P = 0,010$),
3. меньшую толщину задней стенки ЛЖ в конце диастолы ($0,7 \pm 0,1$ против $0,8 \pm 0,1$ см; $P = 0,0036$),
4. меньшую толщину задней стенки ЛЖ в конце систолы ($1,4 \pm 0,3$ против $1,5 \pm 0,2$ см; $P = 0,0031$),
5. меньшую массу ЛЖ (106 ± 35 против 126 ± 53 ; $P = 0,0014$),
6. меньший объем левого предсердия (ЛП) (33 ± 13 против 36 ± 13 ; $P = .033$).

С поправкой на возраст и СД, масса скелетных мышц была связана с диаметром ЛЖ ($\beta = .06$; 95% [ДИ] = .03-.09; $P < .0001$), массой ЛЖ ($\beta = 4.04$; 95% ДИ = 1.78-6.29; $P = .001$), диаметром ЛП ($\beta = .05$; 95% ДИ = .01-.09; $P = .007$) и объемом ЛП ($\beta = 1.26$; 95% ДИ = .38-2.13; $P = .005$). Положительная линейная корреляция наблюдалась между массой ЛЖ и силой рукожатия ($r = .25$; $P < .0001$).

Эти данные позволяют считать, что у людей старших возрастных групп, не имеющих клинической картины выраженной недостаточности кровообращения, но в то же время соответствующих критериям саркопении, отмечается связь между массой скелетной мускулатуры и структуры миокарда, а именно: *саркопения связана с уменьшением размеров левого и правого желудочков*. Важно отметить, что при этом ФВ ЛЖ не различалась между группами с и без саркопении: LVEF % 75(7.4) vs 75(7.8) $p=0.78$; LVFS % (left ventricular fractional shortening) 44(7.3) vs 44(7.2) $p=0.76$. Эти данные, бесспорно новые, подтверждают высокую вероятность реального присутствия в клинической практике синдрома кардиосаркопении, при котором саркопения развивается одновременно как в скелетных мышцах, так и в миокардиальной системе. Что требует специального объяснения, так это тот факт, что пациенты с саркопенией имели меньшие размеры ЛЖ и ЛП, а также меньший размер ЛЖ, но при этом ФВ и LVFS были сохранены. Предполагается, что снижение массы ЛЖ не являются функционально значимыми, однако, с этим трудно согласиться, сравним различия в величине массы ЛЖ у пациентов с и без саркопении Left ventricular mass, g 126(53) vs 106(35) $p= .001$. Разница в 20 грамм представляется значимой. Задолго до этого исследования в 1989 году в ходе анализа ЭХО КГ пациентов, включенных во Фрамингемское исследование, было установлено, что у 12% женщин и 15% мужчин, не имеющих АГ и недостаточность кровообращения, отмечено умеренное снижение массы миокарда ЛЖ в возрастной группе старше 70 лет. Так, в возрастных группах от 20 до 29 лет и от 70 до 79 лет у здоровых мужчин средняя масса/рост ЛЖ немного снизилась со 102 до 96 г/м² (-6%) по сравнению с существенным увеличением со 106 до 133 г/м² (+25%) в контрольной группе исследования. У женщин наблюда-

лось относительно небольшое увеличение массы миокарда с возрастом с 69 до 79 г/м² (+15%) в здоровой подгруппе по сравнению с большим увеличением с 70 до 108 г/м² (+54%) в контрольной группе исследования [Dannenbergh, Levy, Garrison, 1989]. Таким образом, вопрос, почему на фоне снижения массы миокарда ЛЖ не происходит снижение ФВ ЛЖ, остается без исчерпывающего объяснения. Несмотря на то, что структурные изменения в миокарде не сопровождаются снижением функции ЛЖ у больных без манифеста сердечно-сосудистых заболеваний, но имеющих признаки саркопении, можно ожидать, что синдром кардиосаркопении окажет прогностическое влияние в последующем. Известно, что сила сжатия кисти является прогностическим маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [Celis-Morales и др., 2018; Yates и др., 2017]. Сила сжатия кисти различалась у пациентов с и без саркопении 25.3(6.5) vs 17.9(4.5) $p = <.0001$, при этом наблюдалась положительная линейная корреляция между массой ЛЖ и силой сжатия кисти ($r = .25$; $P < .0001$). Эта взаимосвязь позволит с оптимизмом предполагать прогностическую роль описанных изменений.

Следует признать, что ранее описывались возрастные изменения в миокарде, затрагивающие гипертрофию миокарда, обусловленную адаптацией к артериальным изменениям, связанным с артериальной жесткостью, что типично для процесса биологического старения сосудов. Приведенные выше данные свидетельствуют о наличии еще одного патологического процесса у пожилых пациентов без выраженной сосудистой патологии, но с саркопенией, процесса, развивающегося на этапе, предшествующем манифесту недостаточности кровообращения: уменьшение толщины стенки желудочков сердца и снижение массы миокарда. Наблюдаемое снижение массы ЛЖ может быть обусловлено потерей миоцитов, которое происходит одновременно с потерей скелетных мышц, то есть отражает системный процесс. Можно предполагать, что кардиосаркопения – новый патологический процесс, дополняющий наше представление о путях старения сердечно-сосудистой системы.

Иные данные получены в популяции людей среднего возраста [Ко и др., 2018]. В исследование корейской популяции (Ко ВJ 2018) включено 67106 пациентов в возрасте 40.6±8.1 (исключены из наблюдения пациенты с ДКМП, ГКМП, ХСН со сниженной ФВ). У 1553 пациентов (2.3%) диагностирована гипертрофия ЛЖ, у 19232 пациентов (28.3%) диагностирована диастолическая недостаточность. Индекс массы скелетной мускулатуры продемонстрировал положительную корреляционную связь с параметром E/A и отрицательную корреляционную связь с индексом массы ЛЖ и E/e'. Это исследование, выполненное у лиц существенно моложе, чем исследования, определившие связь тощей массы тела с массой миокарда ЛЖ у пациентов старших возрастных групп, выявило, что более низкий уровень индекса массы скелетной мускулатуры был связан с повышенным риском развития диастолической дисфункции ЛЖ. В многофакторной скорректированной модели, включающей физическую активность, резистентность к инсулину и массу ЛЖ, отношения шансов для риска развития диастолической дисфункции ЛЖ в квартилях индекса массы

скелетной мускулатуры составило: в 1, 2 и 3 по сравнению с 4 квартилем соответственно 2,11 (1,97–2,25), 1,79 (1,68–1,90) и 1,45 (1,36–1,55) соответственно (P для тренда $< 0,001$). Таким образом, в популяции лиц среднего возраста низкая мышечная масса была независимо связана с повышенным риском развития диастолической дисфункции ЛЖ, что позволяет считать её новым независимым ранее фактором риска развития диастолической дисфункции ЛЖ.

Традиционно возрастные изменения миокарда связывают с увеличением толщины стенки ЛЖ с гипертрофией миоцитов. Высокие значения массы миокарда ЛЖ, а не низкие, принято считать клинически неблагоприятным. Так, анализ связи массы левого желудочка с частотой сердечно-сосудистых заболеваний, смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью от всех причин у 3220 участников Framingham Heart Study в возрасте 40 лет и старше, не имеющих клинически выраженных сердечно-сосудистых заболеваний, у которых масса левого желудочка определялась эхокардиографически, показал, что за 4 года наблюдения было зарегистрировано 208 сердечно-сосудистых событий, 37 смертей от сердечно-сосудистых заболеваний и 124 смерти от всех причин. У мужчин относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний с поправкой на факторы риска составил 1,49 для каждого увеличения массы левого желудочка на 50 г на метр, скорректированного по росту субъекта (95-% CI 1,20–1,85); у женщин он составил 1,57 (95-% CI 1,20–2,04). Масса левого желудочка (с поправкой на рост) также была связана с частотой смерти от сердечно-сосудистых заболеваний ($HR=1,73$ [95-процентный доверительный интервал, 1,19–2,52] у мужчин и 2,12 [95-% CI 1,28–3,49] у женщин). Масса левого желудочка (с поправкой на рост) была связана со смертью от всех причин ($HR=$ й риск 1,49 95-% CI, 1,14–1,94] у мужчин и 2,01 95-% CI, 1,44–2,81] у женщин) [Levy и др., 1990]. Эти данные сформировали догматический подход к объяснению изменений в миокарде, связанных со старением, особенно в контексте артериальной гипертензии, которая доминирует при старении, допускающий в качестве основного объяснения – развитие гипертрофии миокарда. Исследование 100 амбулаторных пациентов с саркопенией (33 М, 67 Ж в возрасте ≥ 70 лет (средний возраст 79 ± 5 лет), включенных в Пармское отделение Европейского многоцентрового исследования SPRINTT (70% пациенты с АГ, более 30% ожирение 1 и выше степени) установило, что наиболее мощными детерминантами увеличения массы миокарда ЛЖ были: клинический уровень САД ($\beta = 1,51 \pm 0,31$, $p = 0,0005$), площадь поверхности тела ($\beta = 165,9 \pm 41,4$, $p = 0,0001$), в то время как менее мощными детерминантами были 24-часовое, дневное и ночное САД ($p = 0,02$, $p = 0,002$, $p = 0,004$ соответственно), а гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) с концентрическим ремоделированием указывает на типичную геометрическую модель старения, связанную с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [Pelà и др., 2021b]. Вполне вероятно, что при наличии саркопении физиологические адаптивные реакции резко усиливаются и развитие ГЛЖ становится патологически значимым. Напротив, новые данные, полученные при исследовании пациентов с саркопенией, предполагают, что во внимание должен приниматься еще и «нижний» ко-

нец спектра значений массы миокарда ЛЖ, его снижение, также отражающее системный процесс, но его другую ветвь. Механизм снижения массы миокарда ЛЖ изучен в ходе посмертного морфологического исследования сердец у лиц, умерших в возрастном диапазоне от 19 до 90 лет по причинам, не связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Olivetti и др., 1991]. В ходе анализа установлено, что сердца молодых людей в возрасте от 17 до 30 лет содержат в среднем $6,0 \times 10^9 \pm 1,8 \times 10^9$ и $2,2 \times 10^9 \pm 0,7 \times 10^9$ ядер миоцитов в миокарде левого и правого желудочка соответственно. В возрасте от 65 до 90 лет – обнаружено $4,0 \times 10^9 \pm 1,3 \times 10^9$ ядер и $1,4 \times 10^9 \pm 0,4 \times 10^9$ ядер в левом и правом желудочках соответственно. Таким образом, эти изменения демонстрируют совокупную потерю ядер в левом и правом желудочках на 33% и 36% соответственно в течение примерно 50 лет. К факторам, ответственным за потерю почти 35% клеток в желудочках, в первую очередь причисляют ишемическое повреждение, развившееся из-за уменьшения плотности капилляров (естественное снижение с возрастом). Можно предполагать, что уменьшенная концентрация капилляров приведет к уменьшению эндотелиальной поверхности, доступной для обмена кислорода в ткани, и большему диффузионному расстоянию для транспортировки кислорода к миоцитам, формируется структурная основа для локальной ишемии, приводящей, в итоге, к гибели миоцитов. Следует отметить, что потеря миоцитов в миокарде желудочке, как можно ожидать, приведет к увеличению рабочей нагрузки на выжившие клетки пропорционально количеству потери миоцитов. Можно предположить, что параллельная клеточная гиперпластическая реакция (реактивная гипертрофия оставшихся миоцитов) способствует маскировке феномена потери клеток и обеспечивает структурную основу для поддержания толщины стенки при старении. Сохранение толщины стенки желудочка в стареющих человеческих сердцах также предполагает преобладающее расширение поперечного диаметра выживших клеток. Таким образом, процесс старения сердца у людей характеризуется увеличением объемной доли миоцитов в миокарде и соответствующим уменьшением относительного количества интерстиция. В каждом случае атрофии кардиомиоцитов и гипертрофии оставшихся кардиоцитов (атрофическое ремоделирование) процессы направлены на поддержание необходимого напряжения, развиваемого миокардом [Baskin, Taegtmeier, 2011; Harvey, Leinwand, 2014]. Биопсии скелетных мышц у пациентов с недостаточностью кровообращения и саркопенией выявили повышенную инфильтрацию воспалительных клеток, апоптотические миоциты и атрофические мышечные волокна, что продемонстрировало схожесть патологических процессов [Lavine, Sierra, 2017].

В когортах пожилых пациентов с саркопенией и изменениями массы миокарда ЛЖ этот феномен можно интерпретировать как патологически адаптивный с сохранением исходной фракции выброса ЛЖ. Поэтому имеет большой клинический смысл рассматривать сердечную саркопению как самостоятельный фенотипический синдром, включающийся в процесс старения.

Наблюдаемые корреляции между массой миокарда ЛЖ и изменениями массы и функции скелетных мышц подчеркивают необходимость рассматривать систему скелетных мышц как важную переменную величину при трактовке

и оценке массы миокарда ЛЖ в дополнение к площади поверхности тела, которая обычно рассчитывается при индексированных измерениях МЛЖ. Это может быть особенно важно в клинических исследованиях в популяции пожилых людей. Анализ этих исследований позволяет считать, что масса скелетных мышц независимо связана с определенными показателями структуры миокарда и нарушает устоявшуюся догму о ГЛЖ как единственном и доминирующем процессе у пациентов старших возрастных групп. Наблюдения, выполненные у пациентов в период до манифеста клинического заболевания, подтверждают, что исследования массы скелетных мышц и оценка вероятности наличия у пациента кардиосаркопенического синдрома становится важной вехой в современной интерпретации пожилого пациента и оценки индивидуального прогноза по риску развития сердечно-сосудистых исходов.

САРКОПЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) представляет собой сложное, гетерогенное и системное заболевание, характеризующееся как легочными, так и внелегочными проявлениями. Диагностическая и клиническая оценка пациентов с ХОБЛ зачастую затруднена из-за наличия сопутствующих заболеваний, обусловленных общими факторами риска [Celli и др., 2015]. Внелегочные проявления все чаще рассматриваются как значимые детерминанты ухудшения функционального статуса у пациентов с ХОБЛ [Barnes, Celli, 2009]. Нарушения функциональных способностей тесно связаны с мышечной слабостью и уменьшением массы тела [Maltais и др., 2014]. Установлено, что вне зависимости от применяемой методики оценки мышечной массы, больные ХОБЛ подвержены прогрессирующей потере скелетной мускулатуры. Особенно выраженное снижение мышечной массы и силы наблюдается у пациентов с умеренно тяжёлым и тяжёлым течением ХОБЛ [Celli и др., 2018], а также в периоды обострения заболевания, при этом более всего страдают мышцы нижних конечностей [Abdulai и др., 2018].

Уменьшение мышечной массы и снижение мышечной функции рассматриваются как ключевые компоненты саркопении, которая первоначально определялась как гериатрический синдром с многофакторной природой. В последние годы растёт понимание того, что саркопения может развиваться не только с возрастом, но и как проявление соматической патологии [Cruz-Jentoft, Sayer, 2019]. Согласно пересмотренным рекомендациям Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых (EWGSOP2, 2018), важным является разграничение между первичной (возраст-ассоциированной) и вторичной саркопенией, связанной с хроническими заболеваниями, такими как ХОБЛ. Несмотря на то, что ХОБЛ преимущественно диагностируется у лиц среднего и пожилого возраста, саркопения у таких пациентов может развиваться независимо от хронологического возраста. Раннее выявление саркопении у пациентов с ХОБЛ приобретает клиническое значение, поскольку определяет дальнейшую тактику ведения, включая легочную реабилитацию и коррекцию дыхательной недостаточности.

Несмотря на значительный прогресс в изучении патофизиологии саркопении за последнее десятилетие [Stuck и др., 2023], её этиология и молекулярные механизмы остаются недостаточно полно раскрытыми. Среди факторов, общих для саркопении и ХОБЛ, рассматриваются гиподинамия, потеря массы тела, хроническое воспаление с участием цитокинов, энергетическая недостаточность, окислительный стресс и нарушения микроциркуляции в скелетных мышцах. Например, установлено, что дисфункция периферических мышц при ХОБЛ вносит значительный вклад в снижение мышечной силы [Celli и др., 2015]. При этом, несмотря на вариабельность фенотипа мышечных волокон у больных ХОБЛ, часто наблюдается сдвиг от волокон типа I к волокнам типа II, причём степень этих изменений коррелирует с тяжестью заболевания. Напротив, при саркопении, связанной с возрастом, основным патогенетическим механизмом считается денервация и последующая утрата волокон типа II [Benz и др., 2019].

Распространённость сопутствующей саркопении при ХОБЛ

В метаанализе [Benz и др., 2019] была оценена распространённость саркопении у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ). В итоговый анализ были включены 10 релевантных исследований, опубликованных в период с 2012 по 2018 год. Из них шесть работ были сосредоточены исключительно на когорте пациентов с ХОБЛ без включения контрольных групп; два исследования предоставили популяционные данные о распространённости саркопении; ещё два исследования были проведены в домах престарелых. По географическому распределению четыре исследования были выполнены в странах Европы, четыре – в странах Азии, и два – в Южной Америке. Совокупная выборка пациентов с подтверждённым диагнозом ХОБЛ, охваченных данными исследованиями, составила 2565 человек. Возраст участников варьировал от 62 до 84 лет на момент включения в исследования. В восьми из десяти исследований применялись диагностические критерии EWGSOP, в двух рекомендации FNIH и Азиатской рабочей группы по саркопении. Анализ компонентов саркопении показал значительную вариабельность методов и порогов, особенно при оценке безжировой массы. Во всех работах использовались DXA или BIA; в одном случае применялась окружность голени, тогда как МРТ и КТ не использовались.

Распространённость саркопении среди пациентов с ХОБЛ варьировала от 7,9% до 66,7%, при выраженной гетерогенности между исследованиями ($I^2 = 94\%$, $p < 0,01$), во многом обусловленной двумя работами, проведёнными в домах престарелых, где при наименьшем размере выборки ($n = 46$) отмечались максимальные значения распространённости саркопении. Исключение этих данных из анализа снизило оценку распространённости до 16,5% (95% ДИ: 11,4–23,2%). Анализ с учётом стратификации по типу популяции (клиническая, популяционная, учреждения ухода) позволил уменьшить гетерогенность и получить объединённую распространённость 21,6% (95% ДИ: 14,6–30,9%).

Дополнительно были проанализированы исключённые исследования, в которых оценивалась только мышечная масса – основной диагностический признак саркопении до 2010 года. Использовались два показателя: индекс массы

скелетных мышц конечностей и индекс безжировой массы тела. Распространённость низкой мышечной массы по ASMI составила 31,0% (95% ДИ: 28,2–34,2%; $I^2 = 65\%$, $p < 0,01$), а по FFMI – 23,4% (95% ДИ: 18,6–29,0%; $I^2 = 96\%$, $p < 0,01$).

В исследовании [Kim и др., 2024] 2024 года отмечено, что с учётом старения населения социальное и медицинское бремя ХОБЛ продолжает расти. Старший возраст является независимым фактором риска развития ХОБЛ: у лиц ≥ 65 лет распространённость достигает 14% по сравнению с 9,9% в более молодом возрасте. В Корее частота ХОБЛ оценивается в 12,9%, при этом около трети лиц старше 70 лет соответствуют критериям саркопении. Согласно данным AWGS 2019, распространённость саркопении среди корейцев ≥ 70 лет составляет 21,3% у мужчин и 13,8% у женщин. В Корее распространённость саркопении у пациентов с ХОБЛ оценивается в 25%. Учитывая клинические перекрёстные признаки и общие подходы к лёгочной реабилитации, интерес к взаимосвязи ХОБЛ и саркопении возрастает. Тем не менее, до настоящего времени не проводилось исследований, оценивающих фактическую распространённость саркопении по критериям AWGS 2019 среди пациентов со стабильной ХОБЛ, направленных на лёгочную реабилитацию. Настоящее исследование было направлено на определение распространённости и клинических характеристик саркопении по AWGS 2019 у пожилых амбулаторных пациентов со стабильной ХОБЛ, а также на анализ их динамики через 6 месяцев.

Также важно учитывать возможность саркопенического ожирения (СО). При ХОБЛ в сочетании с СО развивается более сложная воспалительная реакция, обусловленная взаимодействием системного воспаления и липодистрофии, что способствует прогрессированию СО. Нарушения экспрессии адипоцитокинов, включая резистин, играют важную роль в метаболизме липидов и активации провоспалительных путей. Одновременно повышение уровней провоспалительных медиаторов, в частности ФНО- α , ассоциировано с ухудшением функции скелетной мускулатуры. Тем не менее, роль резистина, ФНО- α и их взаимосвязи при ХОБЛ, осложнённой СО, остаётся до конца не изученной. Так, в [Wang и др., 2023] исследовании приняли участие 198 пациентов с ХОБЛ. Из них 33,3% имели нормальный состав тела, 29,8% – только ожирение, 27,3% – только саркопению, и 9,6% – саркопеническое ожирение. Пациенты с СО оказались старше остальных, имели более выраженное нарушение функции лёгких, худшие показатели физической активности (6MWD, 5STS), более высокие стадии GOLD и менее благоприятные для прогноза пациентов параметры состава тела (ИМТ, SMMI, FFMI). Также они имели более выраженную симптоматику по CAT, mMRC и демонстрировали худшее качество жизни по шкале SGRQ. Уровни сывороточного резистина и ФНО- α были значительно повышены у пациентов с СО и положительно коррелировали между собой. ROC-анализ показал высокую прогностическую значимость резистина (AUC 0,870), превосходящую TNF- α (AUC 0,747).

Особый интерес в настоящее время представляют исследования с применением менделеевской рандомизации. Связь между индексом массы тела (ИМТ), ХОБЛ и саркопенией при ХОБЛ была ранее подтверждена рядом работ, однако

причинно-следственная связь между безжировой массой тела и риском развития ХОБЛ остаётся недостаточно изученной. Анализ был основан на данных NHANES 2013–2018 гг., включавших 3459 участников [Fu, Yang, 2023]. Участники с ХОБЛ были значительно старше, чаще имели низкий уровень образования и более низкий индекс дохода, чем лица без ХОБЛ. Кроме того, в группе без ХОБЛ наблюдались более высокие показатели относительной общей безжировой массы ($632,14 \pm 79,74$ г/кг против $611,68 \pm 84,00$ г/кг) и безжировой массы конечностей ($274,01 \pm 45,69$ г/кг против $251,23 \pm 42,98$ г/кг). Для выявления характера связи между безжировой массой и риском ХОБЛ был проведён анализ с использованием регрессионных сплайнов, что позволило оценить как линейные, так и нелинейные зависимости. В исследовании основной акцент был сделан на анализе взаимосвязи между уровнем аппендикулярной мышечной массы и риском развития ХОБЛ с использованием ограниченных кубических сплайнов и множественной логистической регрессии. Во всех моделях относительная аппендикулярная мышечная масса демонстрировала достоверную обратную связь с риском ХОБЛ (модель 3: OR = 0,985; 95% ДИ: 0,975–0,995). При сравнении крайних квартилей мышечной массы ($317,0$ – $408,5$ г/кг против $155,3$ – $254,7$ г/кг) скорректированное отношение шансов составило OR = 0,214 (95% ДИ: 0,060–0,767). Для подтверждения причинно-следственной связи был проведён анализ с менделеевской рандомизацией, по результатам которого IVW-модель также показала значимую связь между аппендикулярной безжировой массой и риском ХОБЛ (OR = 0,803; 95% ДИ: 0,680–0,949; $p = 0,010$). Настоящее исследование не только выявило обратную связь между аппендикулярной безжировой массой и риском ХОБЛ, но и подтвердило наличие односторонней причинно-следственной зависимости. Полученные данные могут служить обоснованием для ранней идентификации лиц с повышенным риском ХОБЛ и разработки профилактических стратегий, направленных на сохранение массы скелетной мускулатуры – в частности, за счёт упражнений, укрепляющих мышцы конечностей, и соответствующей нутритивной поддержки.

В российском [Suleymanova, Safonova, Baranova, 2019] одноцентровом поперечном исследовании приняли участие 86 пациентов со стабильной ХОБЛ (в соответствии с критериями GOLD, 2019), среди которых преобладали мужчины старше 65 лет с длительным стажем курения. Диагностика саркопении проводилась согласно рекомендациям EWGSOP 2010 и EWGSOP2 2018 года.

Согласно алгоритму EWGSOP (2010), саркопения была подтверждена у 44,1% пациентов, а тяжёлая форма саркопении – у 23,3% больных. При применении алгоритма EWGSOP (2018), вероятность саркопении (снижение мышечной силы) была выявлена у 59,3% участников, диагноз саркопении подтвердился у 44,1%, а тяжёлая саркопения – у 39,5% обследованных. Наиболее чувствительным тестом для оценки мышечной силы оказался тест «встать со стула», в то время как кистевая динамометрия у многих пациентов не позволяла выявить слабость нижних конечностей.

Частота выявления саркопении возрастала с утяжелением течения ХОБЛ: у пациентов группы GOLD D саркопения диагностировалась в 53,8% случаев. При выраженной обструкции ($\text{ОФВ}_1 < 50\%$) риск саркопении возрастал в

4,4 раза по сравнению с пациентами с лёгкой или умеренной обструкцией. Эмфизематозный фенотип ХОБЛ был ассоциирован с более высокой частотой саркопении по сравнению с бронхитическим фенотипом (ОШ = 2,8). Наиболее значимым клиническим предиктором саркопении стала выраженность симптомов по шкале одышки mMRC: при значениях 3–4 балла риск саркопении увеличивался в 4,6 раза по сравнению с пациентами, имевшими менее выраженную одышку.

В российском исследовании [Suleymanova, Baranova, 2020] было показано, что дисфункция респираторных мышц (ДДМ) и саркопения являются распространёнными и взаимосвязанными проявлениями системного воздействия ХОБЛ. Дисфункция респираторных мышц диагностировалась у 66,1% пациентов, а снижение силы периферических скелетных мышц – у 62,9% больных. При этом саркопения, подтверждённая снижением мышечной массы, была выявлена у 43,3% пациентов с ХОБЛ. Частота выявления как саркопении, так и ДДМ была выше у пациентов с эмфизематозным фенотипом заболевания и при тяжёлой или крайне тяжёлой обструкции дыхательных путей.

Функциональные показатели дыхательной и скелетной мускулатуры коррелировали с клинической тяжестью ХОБЛ, выраженностью одышки, частотой обострений и степенью обструкции. Кроме функциональной оценки, в исследовании применялась количественная оценка дыхательной мускулатуры с использованием компьютерной томографии. Площадь поперечного сечения дыхательных мышц коррелировала с массой периферических скелетных мышц, что подтверждало участие дыхательной мускулатуры в генерализованном саркопеническом процессе.

Таким образом, саркопения при ХОБЛ носит системный характер и затрагивает как периферическую, так и дыхательную мускулатуру. Это отражает сложный патогенетический каскад, включающий атрофию, ремоделирование, метаболические нарушения и изменения фенотипа мышечных волокон, напрямую ассоциированные с тяжестью течения ХОБЛ. Полученные данные подчёркивают необходимость комплексной диагностики мышечной дисфункции и обосновывают перспективность разработки таргетных подходов к лечению и реабилитации пациентов с ХОБЛ и сопутствующей саркопенией.

Факторы риска саркопении у пациентов с ХОБЛ

Возраст

Результаты этого исследования [Zhou и др., 2024] показывают, что возраст является фактором риска развития саркопении у пациентов с ХОБЛ. Возраст сам по себе связан с потерей мышечной массы, фиброзом, снижением эффективности митохондрий и нарушением функции нервно-мышечного соединения. У пациентов с ХОБЛ старше 50 лет потеря мышечной массы может достигать 1–2% в год.

ИМТ

Низкий индекс массы тела (ИМТ) был тесно связан с развитием саркопении (OR = 0,701, 95% ДИ: 0,586–0,838). Он снижает митохондриальную эффективность в мышечных волокнах и увеличивает риск отрицательного азотистого

баланса, что ускоряет потерю мышечной массы. Более высокий ИМТ может свидетельствовать о наличии энергетических и питательных резервов, защищающих от мышечного катаболизма и способствующих сохранению мышечной массы. Поэтому, избегая ожирения, важно поддерживать адекватное питание и достаточную физическую активность.

Курение

Исследование показало, что курение является фактором риска развития саркопении у пациентов с ХОБЛ. Оно снижает транспорт кислорода кровью и ограничивает снабжение митохондрий миоцитов, что нарушает функционирование скелетной мускулатуры. Однако отдельные исследования не выявили статистически значимой связи между курением и саркопенией при ХОБЛ. Это подчёркивает необходимость дальнейших исследований с увеличением выборки и улучшением качества данных.

Сахарный диабет

Диабет также рассматривался как фактор риска саркопении у пациентов с ХОБЛ. Установлено, что распространённость саркопении возрастает с повышением уровня HbA1c. При уровне гликированного гемоглобина выше 8,5% мышечная функция значительно снижается. Недостаточный контроль гликемии усиливает инсулинорезистентность и усугубляет диабет, способствуя саркопеническим изменениям. Потеря мышечной массы может быть следствием оксидативного стресса, воспаления, гипергликемии, диабетической нефропатии и осложнений, таких как ретинопатия и нейропатия, которые ухудшают трофику тканей.

Альбумин (ALB)

Низкий уровень альбумина достоверно ассоциировался с риском саркопении (OR = 0,752, 95% ДИ: 0,724–0,780). Альбумин отражает белковый статус организма и баланс между поступлением и расходом белка. Хотя из-за длительного периода полураспада (18–21 день) он не подходит для оценки острых изменений питания, при стабильном состоянии он может служить маркером риска саркопении у пожилых пациентов.

Классификация GOLD

Классы C и D по классификации GOLD более предрасположены к развитию саркопении по сравнению с классом A. Классификация GOLD отражает степень обструкции дыхательных путей и тяжесть течения ХОБЛ. У пациентов с тяжёлым и длительным течением заболевания часто наблюдается хроническое применение глюкокортикоидов, снижение уровня анаболических гормонов, усиление катаболизма и разрушение мышечной ткани. С прогрессированием ХОБЛ возрастает уровень окислительного стресса, нарушается митохондриальный гомеостаз в сателлитных клетках скелетных мышц, что приводит к ухудшению регенерации миофибрилл и снижению сократительной способности мышц.

Остеосаркопения – сочетание саркопении и остеопении/остеопороза – является частым и клинически значимым внелёгочным проявлением хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), встречаясь у 38,6% пациентов, а в тяжёлой форме – у 9,9%. Развитие остеосаркопении у больных ХОБЛ связано с рядом факторов риска, среди которых особенно значимы крайне тяжёлая

обструкция дыхательных путей, приём системных глюкокортикоидов, низкий индекс массы тела, тяжёлое течение заболевания с выраженными симптомами и частыми обострениями (группа D по классификации GOLD 2019 года). Установлено, что у пациентов с остеосаркопенией значительно чаще выявляются низкоэнергетические переломы, включая множественные компресии тел позвонков, которые во многих случаях протекают бессимптомно. Частота таких переломов была существенно выше у пациентов с саркопенией по сравнению с лицами без неё (отношение шансов – 3,3) [Сулейманова, Баранова, 2020].

Роль респираторной саркопении

Несколько лет назад в клинической практике появился термин «респираторная саркопения» (РС) [Кега и др., 2019], обозначающий изолированное или преобладающее поражение дыхательной мускулатуры и выделяющий это состояние в отдельную форму саркопении. Были предложены как диагностический алгоритм, так и градации тяжести этого патологического процесса. Однако, несмотря на близость концепций общей саркопении и РС, остаётся множество нерешённых вопросов, касающихся патогенетических взаимосвязей между ними. До сих пор неясно, как различные заболевания, включая ХОБЛ, влияют на развитие респираторной саркопении как формы вторичного поражения. Кроме того, продолжаются научные дискуссии относительно оптимального подхода к диагностике этого состояния [Sergeeva, Runikhina, 2024].

Респираторная саркопения представляет собой важную составляющую общей саркопении и характеризуется дегенеративными изменениями дыхательной мускулатуры, особенно диафрагмы. Возрастные морфофункциональные изменения этих мышц включают уменьшение их размеров, нарушения цитоплазматической целостности и снижение трансдиафрагмального давления, которое может падать на 20–41 % при общем снижении силы дыхательных мышц на 30 %. Исследования на животных моделях подтверждают уменьшение площади волокон типа IIa и IIb у старых особей. Существенную роль в развитии РС играют возрастные изменения дыхательной системы и геометрии грудной клетки, а также патологические состояния и особенности образа жизни. Ключевым патогенетическим звеном считается нейромышечная дегенерация: снижение количества моторных единиц, преимущественно за счёт быстросокращающихся волокон II типа, утрата мотонейронов спинного мозга (до 50 % у лиц старше 60 лет) и нарушения в структуре нейромышечных синапсов. Существенный вклад вносят и эндокринные нарушения – в частности, снижение уровней тестостерона, эстрогенов, соматотропного гормона и ИФР-1, критически важных для мышечного метаболизма. Наряду с этим, системное воспаление оказывает выраженное катаболическое воздействие на скелетные мышцы: избыток провоспалительных цитокинов (ФНО- α , CRP, IL-1, IL-6, IFN- γ), типичный как для старения, так и для ряда хронических заболеваний, способствует разрушению мышц [Di Felice, Coletti, Seelaender, 2020]. Среди состояний, ассоциированных с саркопенией и вовлечённостью дыхательной мускулатуры, особое внимание уделяется ХОБЛ, пневмонии, онкологической кахексии и искусственной вентилиции лёгких (**Рисунок. Патогенетические механизмы и влияние респираторной саркопении**) [Sergeeva, Runikhina, 2024].

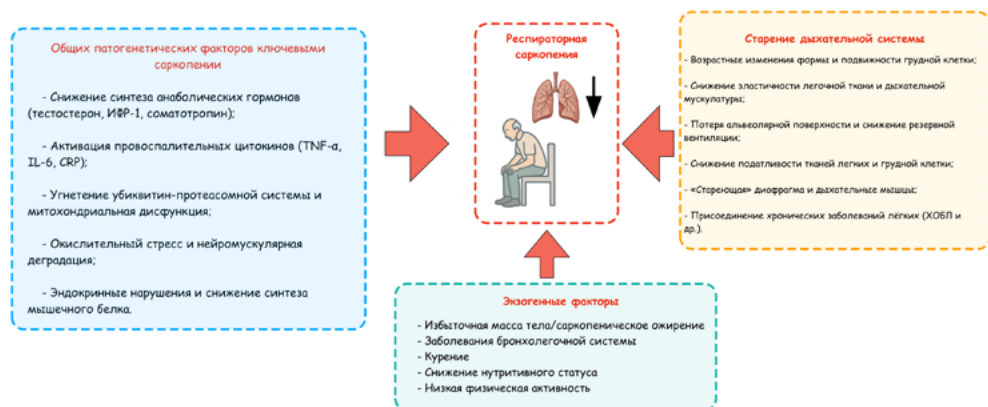


Рис. 45. Патогенетические механизмы и влияние респираторной саркопении

В наших собственных исследованиях [Арутюнов и др., 2019] на когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) без сопутствующей ХОБЛ было показано, что изменения тканевого состава диафрагмы (мышечной, жировой, соединительной ткани), а также структурная перестройка правого желудочка (ПЖ) и периферических мышц нижних конечностей, тесно связаны с клиническим статусом больного и показателями дыхательной функции. Исследование включало 39 аутоптов (20 мужчин и 19 женщин), полученных в течение 24 часов после летального исхода. Прижизненно у пациентов были диагностированы ХСН I–IV функционального класса по NYHA, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Исследование функции внешнего дыхания и силы дыхательных мышц, включая измерение максимального инспираторного давления (MIP) и эхографическую оценку амплитуды диафрагмы, проводилось в среднем за $56,7 \pm 11,9$ дня до смерти.

Анализ морфологических изменений показал, что наибольшее снижение объема мышечной ткани наблюдалось в диафрагме и ПЖ, тогда как изменения в икроножной мышце были менее выражены. Объем жировой ткани также значительно возрастал в диафрагме и ПЖ, особенно у пациентов с ХСН III–IV ФК. Наиболее выраженное увеличение объема соединительной ткани наблюдалось в диафрагме у пациентов с III ФК, причем этот процесс опережал аналогичные изменения в миокарде и периферических мышцах.

Выявлена корреляция между морфометрическими характеристиками диафрагмы и функциональными параметрами дыхания: положительная корреляция между объемом мышечной ткани и максимальной толщиной диафрагмы на вдохе ($r > 0,85$; $p < 0,01$), а также между мышечной тканью и MIP; отрицательная корреляция между объемом жировой и соединительной ткани и этими же показателями. Это подтверждает, что морфологическая перестройка диафрагмы – снижение доли мышечной ткани при увеличении жировой и соединительной – тесно связана с ухудшением дыхательной функции и может быть клинически значимым маркером прогрессирования ХСН. Максимальные изменения выявлены у пациентов с III ФК по NYHA.

На фоне выявленных морфологических и функциональных изменений диафрагмы у пациентов с ХСН было показано, что на этот процесс возможно повлиять с помощью тренировок дыхательной мускулатуры (ТДМ) [Арутюнов и др., 2021]. В исследовании приняли участие 53 пациента (28 мужчин и 25 женщин) с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью, страдающие ХСН II–III функционального класса по NYHA, при этом мышечная масса диафрагмы сохранялась более чем на 70%.

Пациенты были рандомизированы на четыре группы в зависимости от типа применяемой ТДМ: статическая, динамическая, комбинированная (статическая + динамическая) и контрольная группа (дыхание без сопротивления). Через 6 месяцев наблюдения у всех пациентов зафиксировано достоверное улучшение показателей физической выносливости (VO_2 peak) и силы дыхательных мышц (MIP) по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). Наибольшие положительные сдвиги зарегистрированы в группе комбинированных тренировок, превосходивших как группы статической и динамической ТДМ, так и контрольную по всем параметрам ($p < 0,01$).

Таким образом, при сохраненной мышечной массы диафрагмы ($MIP > 60$ см вод. ст.) наиболее эффективной стратегией тренировки дыхательной мускулатуры у больных ХСН II–III ФК является сочетание статических и динамических нагрузок. Эти данные подтверждают возможность функционального восстановления дыхательной мускулатуры и повышения толерантности к нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Развитие РС у пожилых пациентов обусловлено совокупностью возрастных изменений дыхательной системы, опорно-двигательного аппарата и общего соматического статуса. Возрастная ригидность грудной клетки связана с обызвествлением суставов, остеопоротическими деформациями позвонков и кифотической деформацией, что ведет к нарушению геометрии грудной клетки и снижению эффективности работы диафрагмы [Cassart и др., 1997]. В легочной ткани уменьшается эластическая тяга, нарастает остаточный объем, формируются участки гиперинфляции и «воздушные ловушки», что напоминает клиническую картину «сильной эмфиземы». Эти изменения нарушают механику дыхания и увеличивают нагрузку на инспираторные мышцы. Хроническая гиперинфляция, подтверждаемая лучевыми методами, приводит к укорочению диафрагмы и снижению её сократительной способности. Наряду с этим, возрастное снижение функции кашлевого рефлекса и саркопения диафрагмы повышают риск инфекционных заболеваний дыхательных путей. Дополнительными факторами являются гиподинамия, ожирение, курение, нутритивная недостаточность, а также широкий спектр коморбидных состояний (сердечно-сосудистые, метаболические, неврологические и др.), что формирует порочный круг ухудшения состояния дыхательной мускулатуры. Нарушения питания, особенно дефицит белка, и хроническое воспаление дополнительно усиливают потерю мышечной массы и прогрессирование РС вплоть до дыхательной недостаточности [Nagano и др., 2021].

Снижение дыхательной функции начинается примерно с 25 лет и прогрессирует с возрастом, особенно после 65 лет. У мужчин объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) уменьшаются на ~30 мл в год, у женщин – на ~23 мл в год. Эти изменения сопровождаются возрастной атрофией дыхательной мускулатуры. Для обозначения такого состояния предложен термин «**пресбипноз**» (греч. «preybus» – старческий и «рпоо» – дыхание) – возрастное снижение дыхательной функции с лёгкой одышкой (по шкале mMRC⁴ – 1 балл).

Табл. 58. Термины и определения [Nagano и др., 2021]

Термин	Определение
Пресбипноз	Снижение дыхательной функции с возрастом. Незначительная функциональная дыхательная недостаточность, например, соответствующая 1-й степени одышки по mMRC.
РС	Саркопения скелетных мышц всего тела и снижение массы дыхательных мышц с последующим уменьшением их силы и/или ухудшением дыхательной функции. В случае, когда другие критерии соблюдены, но измерение массы дыхательных мышц не производилось, диагностируется «вероятная РС». В случае наличия возможных заболеваний, являющихся причиной дыхательных нарушений, устанавливается диагноз «возможная РС».
Саркопеническая дыхательная немощность	Дыхательная немощность, обусловленная ухудшением дыхательной функции вследствие РС. Случаи РС без дыхательной немощности диагностируются как «с риском саркопенической дыхательной немощности». Когда дыхательная немощность наблюдается при отсутствии РС, причиной считается другое респираторное заболевание.

Диагностика респираторной саркопении основывается на комплексной оценке массы и функции дыхательных мышц в сочетании с критериями саркопении всего тела (табл.58).

Диагностический алгоритм

Алгоритм диагностики респираторной саркопении, предложенный Японской рабочей группой по респираторной саркопении, представляет собой поэтапный диагностический подход, позволяющий классифицировать состояние пациента на основе совокупности параметров, отражающих общее состояние скелетной мускулатуры, дыхательной функции и силы дыхательных мышц.

На первом этапе проводится оценка наличия саркопении всего тела – в соответствии с критериями EWGSOP2 или AWGS. Если саркопения исключена, диагноз респираторной саркопении также исключается. В случае подтверждения саркопении переходят ко второму шагу.

⁴mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – это модифицированная шкала одышки Британского медицинского исследовательского совета, используемая для оценки степени выраженности одышки у пациентов, особенно при хронических респираторных заболеваниях (например, ХОБЛ).

На втором этапе оценивается сила дыхательной мускулатуры и/или функция внешнего дыхания. Ключевыми параметрами являются максимальное инспираторное давление ($MIP \leq 60$ см H_2O – согласно рекомендациям ATS/ERS) и форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), которую сопоставляют с нормативами для конкретной страны. Если показатели находятся в пределах нормы, респираторная саркопения исключается. При выявленном снижении проводится следующий этап. (По формулам Enright или Nishimura . Формулы Enright⁵ и Nishimura⁶ предназначены для оценки максимального инспираторного давления (MIP , P_{max}) – одного из основных показателей силы дыхательной мускулатуры, особенно диафрагмы.)

Третий шаг – исключение других причин, которые могут объяснить снижение функции дыхания. К таким патологиям относятся опухоли лёгких, бронхоэктазы, паралич диафрагмы, нейромышечные заболевания и врождённые аномалии. Если такие причины есть, устанавливается диагноз возможной респираторной саркопии.

Если очевидных причин нет или они не оценивались, переходят к **четвёртому этапу**, где определяется наличие снижения массы дыхательной мускулатуры. Для этого применяются визуализирующие методы – компьютерная томография или ультразвуковая оценка толщины диафрагмы или межрёберных мышц. Если масса дыхательной мускулатуры не измерялась или данные отсутствуют, устанавливается диагноз вероятной респираторной саркопии. Если же снижение массы подтверждено – диагностируется подтверждённая респираторная саркопения.

Таким образом, рис. (Рисунок. Алгоритм диагностики респираторной саркопии) позволяет не только структурировать диагностический процесс, но и дифференцировать случаи на вероятные, возможные и подтверждённые, что особенно важно в условиях мультифакторного старения и коморбидной патологии.



Рис. 46. Алгоритм диагностики респираторной саркопии

⁵Enright (женщины): $\leq (0,113 \times \text{масса}) - (0,805 \times \text{возраст}) + 96$; Enright (мужчины): $\leq (0,131 \times \text{масса}) - (1,27 \times \text{возраст}) + 153$ результате многолетнего наблюдения здоровой популяции в США (1994).

⁶Nishimura (женщины): $\leq 131 - 0,76 \times \text{возраст}$; Nishimura (мужчины): $\leq 102 - 0,69 \times \text{возраст}$ (1995 год) разработана для японской популяции

Классификация:

– Определённая респираторная саркопения: наличие саркопении всего тела + сниженная масса дыхательных мышц + сниженная сила и/или ухудшение дыхательной функции. При этом исключены другие заболевания, влияющие на дыхательные мышцы (например, опухоли, паралич диафрагмы, врождённые аномалии).

– Вероятная респираторная саркопения: наличие саркопении и сниженной силы/функции дыхательных мышц без возможности оценки их массы.

– Возможная респираторная саркопения: наличие саркопении и дыхательной дисфункции, но без уверенности в том, что она вызвана именно снижением массы или силы дыхательных мышц, т.к. возможны сопутствующие заболевания (например, ХОБЛ).

Таким образом, диагностика респираторной саркопении требует поэтапного подхода и, при невозможности прямой оценки массы дыхательных мышц, допускает вероятностную классификацию.

Для диагностики респираторной саркопении предлагается использовать максимальное инспираторное давление как ключевой показатель силы дыхательной мускулатуры, с диагностическим порогом <80 см H_2O согласно рекомендациям ATS/ERS. Этот показатель лучше отражает снижение мышечной силы, чем максимальное экспираторное давление, и связан с вентиляционной недостаточностью [Nagano и др., 2021]. В качестве показателя функции лёгких рекомендуется использовать форсированную жизненную ёмкость лёгких, так как она также ассоциирована с саркопенией. Однако такие параметры, как пиковая скорость выдоха, не рекомендованы из-за высокой зависимости от сопутствующих респираторных заболеваний. Несмотря на предложенные критерии, верификация алгоритма требует дополнительных клинических исследований.

Выделяют также **саркопеническую дыхательную немощность (СДН)** – состояние, при котором респираторная саркопения приводит к клинически значимому снижению дыхательной функции, сопровождающемуся функциональной инвалидизацией. СДН диагностируется при наличии саркопении дыхательной мускулатуры в сочетании с выраженной одышкой, оцениваемой по модифицированной шкале Medical Research Council (mMRC) на уровне 2 и выше. Это состояние отличается от других причин дыхательной недостаточности, таких как нервно-мышечные заболевания или острые обострения ХОБЛ, поскольку обусловлено хронической утратой мышечной массы и силы вследствие саркопении.

С возрастом у пожилых пациентов происходит прогрессирующее снижение дыхательной функции, обусловленное дегенеративными изменениями всех анатомических структур дыхательной системы, включая дыхательную мускулатуру. Эти изменения вносят значительный вклад в утяжеление течения инфекционно-воспалительных заболеваний у лиц пожилого возраста. Однако выделить непосредственный вклад РС в прогрессирование патологии бывает затруднительно, поскольку возрастные изменения затрагивают не только мышечную ткань, но и другие компоненты дыхательной системы.

Несмотря на это, своевременная диагностика РС может существенно повлиять на прогноз и выбор терапевтической тактики у пожилых пациентов. В

этой связи становится актуальной задача разработки простого и клинически применимого скрининг-протокола для выявления РС. На сегодняшний день универсальных стандартов и валидированных критериев оценки массы дыхательных мышц не существует, что затрудняет формализацию диагноза. Тем не менее, ряд рабочих групп предложил диагностические подходы, направленные на систематизацию оценки РС, которые были представлены в этой главе.

Прогностическое значение сочетания ХОБЛ и саркопении

В 2019 году хронические респираторные заболевания (ХРЗ) занимали третье место среди причин смерти во всём мире, обусловив около 4 миллионов летальных исходов, при этом основным вкладчиком в глобальную смертность среди ХРЗ являлась хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ). Как уже говорилось выше, пациенты с ХОБЛ имеют повышенный риск развития саркопении. У таких пациентов саркопения ассоциировалась с ухудшением функциональных показателей и общего состояния здоровья, причём её частота возрастает по мере прогрессирования ХОБЛ. Несмотря на данные о неблагоприятном влиянии саркопении на прогноз при ХОБЛ, её клиническое значение до конца не было количественно оценено. Кроме того, существенная вариабельность в оценках распространённости затрудняла точную интерпретацию её вклада в течение заболевания.

Данные 11 исследований с общей выборкой 5367 участников были включены в метаанализ [Sepúlveda- Loyola и др., 2020], оценивающий показатели лёгочной функции. Результаты показали, что у пациентов с саркопенией средний показатель ОФВ1 (% от должных значений) был значительно ниже по сравнению с пациентами без саркопении: средняя разница составила $-7,07\%$ (95% доверительный интервал от $-9,03$ до $-5,11$); гетерогенность между исследованиями была высокой ($I^2 = 83\%$, см. рис. 3А).

Данные шести исследований с участием 2252 человек были включены в мета-анализ [Sepúlveda- Loyola и др., 2020], оценивающий физическую работоспособность. Она измерялась с помощью теста 6-минутной ходьбы (6MWT), теста прогрессивной ходьбы по маршрутному коридору и кардиореспираторного велоэргометрического теста. Наличие саркопении ассоциировалось с худшими результатами по сравнению с пациентами без саркопении (стандартизованная средняя разница $-0,77$ (95% ДИ от $-1,35$ до $-0,18$); $I^2 = 96\%$).

Четыре исследования с общей выборкой 1996 человек [Sepúlveda- Loyola и др., 2020] предоставили данные по качеству жизни, оцененному с использованием теста оценки ХОБЛ (САТ) и опросника Сент-Джордж по респираторным заболеваниям, которые были включены в метаанализ (табл. 59). Наличие саркопении также было связано с более низким качеством жизни (стандартизованная средняя разница $0,42$ (95% ДИ $0,07-0,77$); $I^2 = 85\%$).

По сравнению с пациентами без саркопении, у пациентов с саркопенией и ХОБЛ наблюдалось более выраженное снижение физической функции (оцененной по тестам равновесия, скорости ходьбы, силы и способности к выполнению повседневных задач), более низкий уровень физической активности,

усиление одышки при повседневной нагрузке, а также более высокий риск смертности, оцененный по индексу BODE (индекс массы тела, степень обструкции, выраженность одышки и переносимость физической нагрузки). Частота саркопении была выше в четвёртом квартиле по шкале BODE, достигая от 25% до 63,6%. Воспалительные биомаркеры, уровни С-реактивного белка, IL-6 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) у пациентов с саркопенией были выше или не отличались по сравнению с пациентами без саркопении.

Табл. 59. Клиническое влияние саркопении у пациентов с ХОБЛ [Sepúlveda- Loyola и др., 2020]

Категория	Показатель	Саркопения (1 критерий)	Саркопения (>1 критерия)
Качество жизни	EQ-5D (индекс)	Хуже	–
Физическая функция	SPPB (баллы)	–	Хуже
	5STS (сек)	–	Хуже
	HGS (кг)	–	Хуже
	QS (кг)	Хуже	Хуже
	GS (м/с)	–	Снижение
	Время умеренной и высокой активности (мин/сут)	Хуже	Хуже
Физическая активность	Энергозатраты (ккал/нед)	–	Хуже
	Шаги в день (шагов/сут)	–	Без различий
	Распространённость гиподинамии	Хуже	–
	Одышка	Без различий	Хуже
Риск смертности	Доля в 3–4 квартилях по BODE	Выше	Выше
Воспаление	CRP (мг/л)	Повышен / нет различий	Повышен
	Фибриноген (мг/л)	Без различий	–
	IL-6 (пг/мл)	Без различий	Повышен
	IL-8 (пг/мл)	Без различий	–
	TNF- α (пг/мл)	Без различий	Повышен

5STS – тест пяти повторных подъёмов из положения сидя; 6MWT – тест 6-минутной ходьбы; BODE – индекс массы тела, обструкции, одышки и переносимости физической нагрузки; CAT – тест оценки ХОБЛ; CRP – С-реактивный белок; EQ-5D index – индекс качества жизни EuroQoL по пяти измерениям; GS – скорость ходьбы; HGS – сила кистевого захвата; IL – интерлейкин; ISWT – тест прогрессивной ходьбы по маршрутному коридору; MRC – шкала одышки Медицинского исследовательского совета; N.d. – различия не выявлены; QS – сила четырёхглавой мышцы бедра; SGRQ – респираторный опросник Сент-Джорджс; SPPB – шкала краткой оценки физической работоспособности; TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа.

В исследование [Jiang и др., 2024] было включено в анализ 80 630 человек, были исключены участники без диагноза ХОБЛ ($n = 77\,309$), а также лица с отсутствующими данными по индексу мышечной массы ($n = 1846$) и индексу про-воспалительной диеты (DII) ($n = 46$). В результате в финальный анализ были включены 1429 участников. Среди лиц с более высоким DII наблюдалось большее число женщин, не состоящих в браке, лиц с низким уровнем образования, случаев саркопении и более низкие значения ASMI (индекса массы скелетной мускулатуры конечностей). За период наблюдения, медианная продолжительность которого составила 106 месяцев, было зарегистрировано 367 случаев смерти. По данным анализа Каплана–Майера, у участников с саркопенией уровень смертности от всех причин был значительно выше ($p < 0,0001$). В многофакторной модели, скорректированной по ковариатам, наличие саркопении у пациентов с ХОБЛ ассоциировалось с повышением риска общей смертности на 44% по сравнению с пациентами без саркопении ($HR = 1,44$; 95% ДИ: 1,05–1,99; $p = 0,03$).

У лиц с саркопенией наблюдается повышенный риск развития мышечной слабости, функциональных нарушений, падений, переломов, метаболических расстройств, когнитивных нарушений и частых госпитализаций, что в совокупности способствует увеличению риска общей смертности.

Исследования продемонстрировали устойчивую ассоциацию между саркопенией и повышенной летальностью, вне зависимости от изучаемой популяции, критериев диагностики и продолжительности наблюдения. Также установлено, что у лиц с саркопенией риск развития респираторных заболеваний выше, чем у лиц без признаков саркопении. С учётом широкой распространённости и выраженного негативного воздействия этих состояний на здоровье, исследование их комбинированного влияния на показатели смертности в масштабах общей популяции представляется актуальным.

Анализ программы NHANES (1999–2006 и 2011–2018) [Xu и др., 2025, с. 1999–2018] пациентов в возрасте 20 лет и старше с данными о массе скелетных мышц, росте, наличии ХОБЛ и последующем наблюдении за смертностью. Данные о смертности были получены из Национального индекса смертности.

Смертность от всех причин и респираторных заболеваний значительно различалась в зависимости от сочетания ХОБЛ и саркопении. В течение медианного периода наблюдения в 9 лет группы пациентов демонстрировали достоверные различия по общей и респираторной выживаемости (лог-ранговый тест, $p < 0,001$). Наилучшие показатели выживаемости наблюдались у участников без ХОБЛ и без саркопении (группа ХОБЛ–/саркопения–), тогда как наиболее неблагоприятные исходы были зафиксированы в группе с сочетанием ХОБЛ и саркопении (ХОБЛ+/саркопения+).

Анализ рисков смертности от всех причин показал, что по сравнению с референтной группой ХОБЛ–/саркопения–, риск был повышен в группе ХОБЛ–/саркопения+ ($HR = 1,33$; 95% ДИ: 1,20–1,48), в группе ХОБЛ+/саркопения– ($HR = 1,51$; 95% ДИ: 1,21–1,88) и особенно в группе ХОБЛ+/саркопения+ ($HR = 1,87$; 95% ДИ: 1,32–2,66). Это указывает на нарастающее увеличение риска при наличии как одного, так и двух состояний одновременно.

Аналогичная картина наблюдалась и в отношении респираторной смертности. По сравнению с группой ХОБЛ-/саркопения-, группа ХОБЛ+/саркопения- имела значительно повышенный риск респираторной смерти (HR = 5,16; 95% ДИ: 2,96–9,01), а группа ХОБЛ+/саркопения+ – ещё более высокий (HR = 8,69; 95% ДИ: 3,95–19,1). При этом наличие только саркопении без ХОБЛ (группа ХОБЛ-/саркопения+) не ассоциировалось со значимым увеличением риска респираторной смертности.

Дополнительный анализ, выполненный с использованием критериев EWGSOP2, подтвердил данные выводы. Участники с ХОБЛ, саркопенией или их сочетанием демонстрировали более высокий риск как общей, так и респираторной смертности по сравнению с участниками без этих состояний. При этом показатели риска (HR) для смертности от всех причин последовательно увеличивались в следующих группах: ХОБЛ-/саркопения-, ХОБЛ+/саркопения-, ХОБЛ-/саркопения+ и ХОБЛ+/саркопения+ (p для тренда < 0,0001). Аналогично, риск респираторной смертности возрастал в том же порядке (p для тренда < 0,001), что подтверждает кумулятивный эффект сочетания ХОБЛ и саркопении на летальные исходы.

В 2024 г. исследование [Attaway и др., 2024], проведённое на основе данных UK Biobank⁷, показало, что **фенотип мышечной потери (ФМП)** – состояние, включающее снижение массы скелетных мышц, мышечной силы или сочетание потери мышечной и жировой массы – широко распространён среди пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) и существенно влияет на прогноз.

В исследование было включено 55 782 пациента с ХОБЛ, наблюдаемых в течение медианного периода 70,1 месяцев. Средний возраст участников составил 59 лет, при этом большинство имело лёгкое (50,4%) или умеренное (42,8%) течение ХОБЛ. Признаки ФМП были выявлены у 53,4% участников: в 34% случаев по снижению ASMI, в 26% – по силе рукопожатия (HGS).

За время наблюдения было зарегистрировано 5608 случаев смерти, из которых 907 были обусловлены ХОБЛ. Проведённый многофакторный анализ продемонстрировал, что наличие ФМП у пациентов с ХОБЛ связано с повышением риска смертности от всех причин на 30% и смертности, связанной с ХОБЛ, на 70%.

Таким образом, фенотип мышечной потери следует рассматривать как значимый прогностический маркер, требующий внимания при стратификации риска и планировании реабилитации у пациентов с ХОБЛ.

Патофизиологические взаимосвязи

Системное воспаление.

Системное воспаление признано ключевым патогенетическим механизмом при хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), ассоциированным с ускоренным снижением функции лёгких и частыми обострениями. Воспаление обнару-

⁷UK Biobank – это крупнейшее в мире перспективное популяционное когортное исследование, включающее более 500 000 участников в возрасте 37–73 лет из Великобритании. Цель проекта – изучение влияния генетических, поведенческих и экологических факторов на развитие широкого спектра заболеваний, включая сердечно-сосудистые, респираторные и метаболические нарушения.

живается как при остро протекающей, так и при стабильной форме заболевания и рассматривается как независимый фактор риска развития коморбидных состояний, включая атеросклероз, саркопению/кахексию, анорексию и остеопороз. Одной из системных характеристик ХОБЛ также является атрофия скелетных мышц, которая способствует снижению физической активности, ухудшению толерантности к нагрузке и снижению качества жизни. Ранее было показано, что мышечная атрофия ассоциирована с более высокой частотой обострений и сниженной выживаемостью у пациентов с ХОБЛ. Индекс BODE⁸, включающий показатели ИМТ, выраженности бронхообструкции, одышки и физической работоспособности, используется для оценки прогноза и отражает значимость мышечной массы и функционального состояния в предсказании отдалённых исходов.

В этом контексте саркопения рассматривается как клинический синдром, обусловленный сочетанием малоподвижности, хронического воспаления, недостаточного питания и наличия хронических заболеваний. Согласно критериям EWGSOP, для постановки диагноза саркопении необходимо наличие как сниженной мышечной массы, так и сниженной мышечной функции (силы или выносливости). Изначально определяемая как возрастное снижение мышечной массы, саркопения в настоящее время признаётся осложнением множества хронических заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ). Современные данные подтверждают, что системное воспаление, малоподвижность, нутритивная недостаточность и обострения ХОБЛ вносят вклад в формирование саркопенического фенотипа у таких пациентов.

Результаты исследования [Yoon и др., 2017] на 80 пациентов со стабильной ХОБЛ. Средний возраст которых составил $68,4 \pm 8,9$ лет (диапазон 42–88 лет), при этом 83,8% участников (67 человек) были мужчинами. Саркопения была диагностирована у 25% обследованных пациентов ($n = 20$). Пациенты с саркопенией были значительно старше, имели более низкий индекс массы тела (ИМТ) и чаще страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями.

По результатам биоимпедансного анализа у пациентов с саркопенией наблюдались значимые снижения безжировой массы тела (FFM), индекса безжировой массы тела (FFMI), массы скелетных мышц (SMM) и её индекса (SMMI). Сила хвата кисти также была достоверно ниже у пациентов с саркопенией. Несмотря на это, выраженность бронхиальной обструкции (ОФВ₁) не отличалась между группами с саркопенией и без неё.

⁸Индекс BODE – это комплексный прогностический индекс, разработанный для оценки тяжести хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и предсказания риска смертности у таких пациентов. Он отражает не только степень бронхиальной обструкции, но и общее функциональное состояние пациента, включая симптомы и физическую работоспособность.

Расшифровка аббревиатуры BODE:

B (Body mass index, ИМТ) – индекс массы тела. Низкий ИМТ отражает кахексию и является неблагоприятным прогностическим фактором.

O (Obstruction) – степень обструкции дыхательных путей, оценивается по объёму форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, FEV₁ % от должного).

D (Dyspnea) – выраженность одышки, оценивается по модифицированной шкале Медицинского исследовательского совета (mMRC).

E (Exercise capacity) – физическая работоспособность, оцениваемая по расстоянию, пройденному в тесте 6-минутной ходьбы (6MWD).

Пациенты с саркопенией предъявляли более выраженные жалобы на одышку, что отражалось в более высоких баллах по шкале mMRC, тогда как по опроснику CAT значимой разницы между группами не было. Уровень физической работоспособности у пациентов с саркопенией был ниже, что подтверждается укороченным расстоянием 6-минутной ходьбы (6MWD). Кроме того, медианное значение индекса BODE было существенно выше в группе саркопении. Частота обострений ХОБЛ между группами не различалась.

Анализ воспалительных биомаркеров выявил, что уровни высокочувствительного TNF- α (hsTNF α) и интерлейкина-6 (IL-6) были статистически значимо выше у пациентов с саркопенией. Показатель силы хвата кисти демонстрировал положительную корреляцию с FFMI, SMMI и 6MWD, а также отрицательную – с возрастом, FMI, оценками по шкале mMRC, CAT, IL-6 и hsTNF α . Индекс SMMI положительно коррелировал с IMT, FFMI, FMI и HGS, а также отрицательно – с индексом BODE, IL-6 и hsTNF α .

Таким образом, была выявлена тесная связь между саркопенией и системным воспалением у пациентов с ХОБЛ. Уровни HGS ($r = -0,35$; $p = 0,002$) и SMMI ($r = 0,246$; $p = 0,044$) показали значимую ассоциацию с уровнем hsTNF α как маркером воспаления. Также установлена корреляция индекса BODE с HGS и SMMI, при этом значение ОФВ₁ (FEV₁) не имело связи с параметрами мышечной массы или силы. Эти данные подчеркивают важность оценки мышечного статуса и системного воспаления у пациентов с ХОБЛ в клинической практике.

В исследовании [Ferrari и др., 2015] были проанализированы характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) как в общей группе, так и в зависимости от стадии заболевания по GOLD. Между пациентами с ХОБЛ стадий I/II и III/IV не выявлено достоверных различий в показателях периферической мышечной массы, мышечной силы и уровнях системного воспаления. Также не было установлено различий в доле пациентов с истощением безжировой массы тела (FFM) между группами с лёгкой/умеренной и тяжёлой/крайне тяжёлой обструкцией ($p = 0,62$).

Согласно индексу BODE, 58% пациентов были отнесены к классу 1, 25% – к классу 2, 13% – к классу 3 и 4% – к классу 4. Результаты множественного регрессионного анализа, скорректированного по возрасту, полу и ОФВ₁%, продемонстрировали положительную значимую связь между локальной мышечной массой (верхней и нижней конечностей), мышечной силой и показателями системного воспаления. Так, площадь поперечного сечения мышцы бедра была связана с максимальным однократным усилием при разгибании ноги, а площадь мышцы плеча – с максимальным однократным усилием при сгибании бицепса и блоке трицепса.

Уровни плазменного TNF- α отрицательно коррелировали с максимальным однократным усилием при разгибании ноги и сгибании трицепса, в то время как уровень С-реактивного белка был обратным образом связан с максимальным однократным усилием сгибания бицепса. При этом интерлейкин-8 (IL-8) не показал статистически значимой связи с мышечной массой или силой. Также не было обнаружено ассоциации между общей мышечной массой, оцененной с помощью КТ или биоэлектрического импеданса, и уровнями системного воспаления.

При этом имеются отдельные исследования с участием небольших выборок [Kawagoshi и др., 2020] из 11 человек, которые демонстрируют парадоксальные результаты относительно влияния физической активности на системное воспаление у пациентов с ХОБЛ и низкой мышечной массой. Так, в исследовании установлено, что физическая активность, выраженная во времени, проведённом в движении (ходьба – в среднем 36 ± 32 мин/день, стояние – 151 ± 118 мин/день), была положительно связана с уровнями воспалительных биомаркеров, таких как СРБ, IL-6 и IL-8.

Это противоречит предыдущим данным, в которых сообщалось, что увеличение количества шагов и времени активности, напротив, снижает уровень воспаления, особенно у пациентов без выраженного истощения. Участники настоящего исследования имели низкий индекс безжировой массы тела (<15 кг/м²), что, как известно, связано с повышенной смертностью при ХОБЛ. Более того, увеличение времени, проведённого в ходьбе, в этой группе оказалось связано с повышением уровня вЧСРБ, в то время как сидячий образ жизни – с его умеренным снижением.

Такие результаты подчёркивают необходимость осторожного и индивидуального подхода к физической реабилитации пациентов с ХОБЛ, особенно с выраженной саркопенией и дефицитом массы тела. Вместо активного увеличения физической нагрузки без подготовки, более эффективным может оказаться сочетание низкоинтенсивной ЛФК и нутритивной терапии.

Однако важным ограничением таких наблюдений остаётся небольшой размер выборки, отсутствие контрольной группы и недостаточное внимание к значимым факторам (возраст, пол, тяжести заболевания, курения и др.). Это требует проведения более масштабных и методологически выверенных исследований с применением многофакторного анализа для уточнения влияния физической активности на воспалительный статус у данной категории пациентов.

В исследовании [Lin и др., 2021], проведённом на пожилой когорте пациентов со стабильной ХОБЛ ($n = 73$), средний возраст пациентов с саркопенией составил $76,46 \pm 9,45$ лет, что было достоверно выше по сравнению с пациентами без саркопении ($71,18 \pm 9,12$ лет). Установлено также, что пациенты с саркопенией имели более низкий ИМТ и более длительный стаж курения. При этом показатель качества жизни по шкале САТ был значительно выше у пациентов с саркопенией ($p < 0,05$).

По другим клиническим и демографическим показателям, такими как пол, артериальная гипертензия, аритмия, табакокурение, употребление алкоголя и его продолжительность, существенных различий между группами выявлено не было.

Корреляционный анализ продемонстрировал сильные положительные взаимосвязи между темпом ходьбы, силой хвата и индексом скелетной мышечной массы. Возраст и уровень противовоспалительного цитокина IL-10 отрицательно коррелировали с вышеуказанными мышечными показателями ($p < 0,05$), а уровень провоспалительного цитокина IL-6 показал отрицательную корреляцию только со скелетно-мышечной массой ($p < 0,01$). Показатели функции лёгких (ОФВ1/ФЖЕЛ, ОФВ1%), ИМТ и уровень альбумина в сыворотке положительно

коррелировали с силой мышц и скелетно-мышечной массой. Кроме того, баллы САТ были отрицательно связаны с силой хвата кисти.

Для учёта возможного влияния возраста на уровни цитокинов IL-6 и IL-10 была проведена корректировка, которая не изменила выявленных закономерностей.

Множественный логистический регрессионный анализ показал, что наиболее значимыми факторами, ассоциированными с наличием саркопении, являются возраст ($OR = 1,11$; $p = 0,02$) и уровень IL-6 ($OR = 1,07$; $p < 0,05$). В то же время, ИМТ продемонстрировал обратную связь с риском саркопении ($OR = 0,54$; $p = 0,002$), то есть более высокий ИМТ снижал вероятность развития мышечной потери. Оценка по шкале САТ и уровень сывороточного альбумина статистически значимого влияния на риск саркопении не показали.

В исследовании [Jiang и др., 2024] была продемонстрирована связь между диетическим воспалительным индексом (DII) и распространённостью саркопении у взрослых с диагнозом ХОБЛ. Участники с более высокими показателями DII⁹ чаще были представлены женщинами, не состоящими в браке, имели более низкий уровень образования и сниженный индекс скелетной мышечной массы. Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, принадлежность к наивысшему квартилю DII была статистически значимо связана с большей вероятностью наличия саркопении ($OR = 2,37$; 95% ДИ: 1,26–4,48; $p = 0,01$). В модели пропорциональных рисков Кокса наличие саркопении увеличивало риск смерти от всех причин на 44% по сравнению с пациентами без саркопении ($HR = 1,44$; 95% ДИ: 1,05–1,99; $p < 0,05$). Таким образом, исследование выявило, что сопутствующая саркопения у пациентов с ХОБЛ в популяции США достоверно ассоциируется с повышенной смертностью. Кроме того, индекс DII продемонстрировал связь с распространённостью саркопении, а уровень индекса скелетной мышечной массы оказался прогностически значимым в контексте выживаемости.

Интерес представляет влияние резистина на воспаление у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) и саркопенией. Резистин – провоспалительный медиатор, первоначально описанный как адипокин, индуцирующий инсулинорезистентность у мышей, где он преимущественно вырабатывается

⁹Диетический воспалительный индекс (DII, Dietary Inflammatory Index) — это научно обоснованный инструмент, предназначенный для оценки потенциального влияния рациона питания на уровень системного воспаления в организме. Он был разработан на основе обзора более чем 1900 научных публикаций, связывающих конкретные нутриенты, пищевые компоненты и продукты с уровнями провоспалительных и противовоспалительных биомаркеров (таких как интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , С-реактивный белок). DII оценивает, насколько воспалительным или противовоспалительным является рацион человека в целом.

Значения > 0 говорят о воспалительном потенциале рациона (например, питание с высоким содержанием насыщенных жиров, сахара, красного мяса, обработанных продуктов).

Значения < 0 указывают на противовоспалительный эффект диеты (богатой овощами, фруктами, омега-3, клетчаткой, витаминами и антиоксидантами).

DII рассчитывается на основе пищевого дневника, опросника или нутриентного анализа рациона пациента (часто используется 24-часовое воспроизведение питания или анкета частоты потребления пищи). Затем каждому нутриенту (например, витамину С, кальцию, жирам, кофеину) присваивается балл, отражающий его влияние на воспалительные процессы, и рассчитывается итоговый индекс.

Компоненты, учитываемые при расчёте (примеры):

Противовоспалительные: витамины А, С, Е, фолиевая кислота, омега-3 жирные кислоты, магний, клетчатка, чеснок, лук, чай

Провоспалительные: насыщенные жиры, трансжиры, холестерин, сахар, красное мясо

белой жировой тканью. У человека основными источниками резистина являются клетки воспалительной системы: моноциты, макрофаги и нейтрофилы. Он действует как цитокин, вовлечённый в патогенез системного воспаления, активируя ключевые сигнальные пути через Toll-подобный рецептор 4, в том числе классический путь NF- κ B.

Резистин способен нарушать миогенную дифференцировку, препятствовать формированию мышечных трубок и слиянию ядер, а также ингибировать инсулин-зависимую передачу сигналов, играющую важную роль в росте и восстановлении мышц. Таким образом, резистин может участвовать в развитии саркопении через, как минимум, два механизма – стимуляцию хронического воспаления и подавление мышечной регенерации.

Ранее было показано, что уровни резистина у пациентов с саркопенией в два раза превышали значения у здоровых лиц [Kumor-Kisielewska и др., 2013]. Также выявлены статистически значимые отрицательные корреляции между уровнем резистина и показателями функции внешнего дыхания (например, ОФВ1) у пациентов с ХОБЛ, что может указывать на его участие в ухудшении лёгочной функции.

В исследовании, проведённом в Китае [Gao и др., 2022], была продемонстрирована значимая связь между уровнем сывороточного резистина и функцией скелетных мышц у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ). Установлено, что повышенные уровни резистина в сыворотке крови отрицательно коррелируют с основными показателями мышечной массы и силы. В частности, уровень резистина достоверно коррелировал с пониженным индексом массы скелетных мышц ($r = -0,273$, $p = 0,010$), снижением силы четырёхглавой мышцы бедра ($r = -0,332$, $p = 0,004$) и силой хвата ($r = -0,190$, $p = 0,040$).

Более того, повышенные значения резистина были ассоциированы с ухудшением физической работоспособности: отмечена положительная корреляция с временем выполнения теста подъёма со стула ($r = 0,212$, $p = 0,047$), что указывает на более выраженную функциональную ограниченность. Также была выявлена выраженная отрицательная связь между уровнем резистина и анатомическими параметрами прямой мышцы бедра – как по толщине ($r = -0,440$, $p < 0,001$), так и по площади поперечного сечения ($r = -0,445$, $p < 0,001$).

Полученные данные подтверждают роль резистина как потенциального биомаркера мышечной дисфункции у пациентов с ХОБЛ и подчёркивают его значение в патогенезе саркопении, особенно в контексте хронического воспаления, снижения мышечной массы и ухудшения физического состояния.

В исследовании выявлены независимые клинические факторы, связанные с саркопенией у пациентов с ХОБЛ. По данным многофакторного логистического анализа, саркопения была достоверно ассоциирована с пожилым возрастом ($OR = 1,115$), низким ИМТ ($OR = 0,800$), сниженным соотношением ОФВ1/ФЖЕЛ ($OR = 0,947$) и повышенным уровнем сывороточного резистина ($OR = 4,417$). Уровень сывороточного резистина у пациентов с ХОБЛ достоверно выше при наличии саркопении и положительно коррелирует с уровнем ФНО- α ($r = 0,250$, $p = 0,007$), что указывает на его связь с системным воспалением. Резистин продемонстрировал высокую прогностическую ценность для выявления саркопении ($AUC = 0,828$; чувствительность 93,02%, специфичность 62,16%) и превзошёл по диагностиче-

ской эффективности ФНО- α . Таким образом, резистин рассматривается как потенциальный биомаркер для прогнозирования саркопении у пациентов с ХОБЛ.

Роль гипоксемии, гиперкапнии и оксидативного стресса

Гипоксия нарушает синтез белка в скелетных мышцах, что связано с высоким энергопотреблением трансляции мРНК и зависимостью этого процесса от кислорода. Под действием факторов HIF1 α и HIF2 α клетки адаптируются к сниженной доступности кислорода, подавляя митохондриальное окислительное фосфорилирование и активируя гликолиз. Это сопровождается угнетением активности mTORC1 и снижением синтеза белка. В скелетных мышцах, обладающих высокой пластичностью, такие изменения способствуют развитию гипоксически индуцированной саркопении.

Клеточная адаптация к гипоксии зависит от её длительности и осуществляется через регуляцию факторов HIF. При острой гипоксии активируется HIF1 α , который подавляет синтез белка и переводит клетки в энергосберегающий режим, в то время как при хронической гипоксии (24–72 часа) доминирует HIF2 α , способствующий ангиогенезу и метаболической адаптации. Эпизоды прерывистой гипоксии, характерные для ХОБЛ, особенно в ночное время, активируют «переключение HIF» и усиливают митохондриальный окислительный стресс. При этом подавляется восстановление антиоксидантной системы, что может способствовать воспалению и утрате мышечной массы. Хотя ночная гипоксия при ХОБЛ редко рассматривается как самостоятельная терапевтическая цель, наблюдательные исследования демонстрируют её связь с саркопенией, снижением физической активности, ухудшением функций дыхательной мускулатуры и усилением системного воспаления.

В исследовании [Attaway и др., 2023] была показана связь между ночной гипоксемией при ХОБЛ и развитием саркопении, при этом ключевую роль играет механизм длительной прерывистой гипоксии, происходящей во время сна. Модель длительной прерывистой гипоксии в мышечных клетках (мышечных C2C12 и миотубах человека) показала, что длительная прерывистая гипоксия, как и хроническая гипоксия, приводит к развитию саркопенического фенотипа: уменьшению диаметра миотрубочек, снижению синтеза белка и активации стресс-ответа через фосфорилирование eIF2 α (Ser51) посредством киназы GCN-2.

Также наблюдались нарушения митохондриальной функции – сниженная активность дыхательных комплексов I, III, IV и V, нарушение сборки суперкомплексов и дефицит метаболитов. Эти изменения были подтверждены *in vivo* в скелетных мышцах мышей с ХОБЛ, где также выявлены сниженный белковый синтез и митохондриальная дисфункция. Таким образом, длительная ночная гипоксия при ХОБЛ инициирует устойчивое молекулярное и метаболическое истощение мышечной ткани, которое не компенсируется нормоксией в дневное время и может лежать в основе прогрессирующей саркопении (**Рисунок. Гипоксия, HIF1 α и саркопения: молекулярные связи при ХОБЛ**).

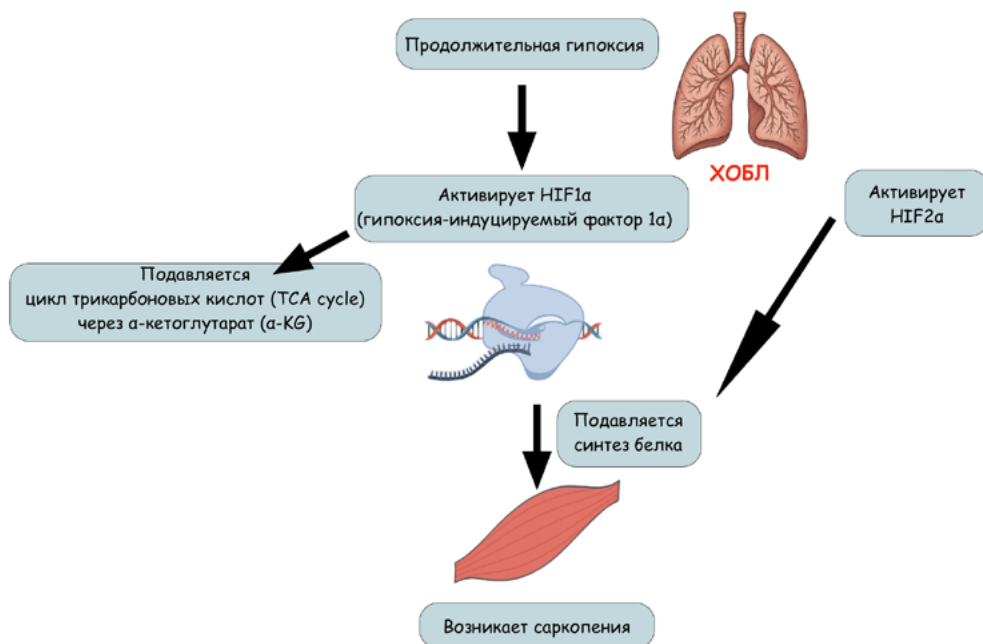


Рис. 47. Гипоксия, HIF1α и саркопения: молекулярные связи при ХОБЛ

Генетические факторы в патогенезе саркопии при ХОБЛ

Саркопения, характеризующаяся потерей массы скелетных мышц и снижением их сократительной функции, является важным фактором, способствующим ухудшению прогноза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Несмотря на высокую распространённость, выраженность саркопии при ХОБЛ варьирует, и причины этой гетерогенности остаются недостаточно изученными. Недавние исследования выявили признаки клеточного старения у пациентов с ХОБЛ и саркопенией, что предполагает возможное сходство патогенетических механизмов с первичной, возраст-ассоциированной саркопенией. Для подтверждения этой гипотезы был проведён анализ на основе данных из двух крупных когортных исследований – UK Biobank¹⁰ и COPDGene¹¹.

В исследовании было продемонстрировано, что генетические варианты генов FTO и AC090771.2 ассоциированы с признаками саркопии у пациентов с ХОБЛ. Эти ассоциации охватывают такие показатели, как индекс безжировой массы, индекс аппендикулярной скелетной мышечной массы и базальный уровень метаболизма, полученные из данных UK Biobank. Результаты были воспроизведены в независимой когорте COPDGene.

¹⁰UK Biobank – это проспективная когорта, включающая 502 536 участников в возрасте от 37 до 73 лет со всей Великобритании. В исследование были включены только неиспаноязычные белые участники (NHW), поскольку представители других рас составляли лишь около 2,4% (n = 782) среди пациентов с ХОБЛ.

¹¹COPDGene – многоцентровое исследование, поддерживаемое Национальными институтами здравоохранения США, охватывающее курильщиков с ХОБЛ и без неё в возрасте 45–80 лет, при наличии стажа курения не менее 10 лет. Для репликации использовалась подгруппа NHW, составляющая основную часть популяции (~76,9%).

Фенотипирование, выполненное методом PheWAS¹², подтвердило связь указанных генов с параметрами состава тела и физической активности. Экспериментально показано, что снижение экспрессии FTO индуцирует саркопенический фенотип, усугубляющийся при гипоксии, и сопровождается признаками клеточного старения. Также было обнаружено, что укорочение теломер в лейкоцитах связано с саркопенией, определённой по снижению силы хвата руки.

FTO, ранее изученный как ген, связанный с ожирением и регуляцией массы тела, проявил значимую связь с мышечной массой и составом тела у пациентов с ХОБЛ. Снижение экспрессии FTO при гипоксии приводило к подавлению IRX3, транскрипционного фактора, участвующего в регуляции массы тела и дифференцировке мышечных клеток. Роль FTO как кислородзависимого регулятора эпигенетических модификаций делает его ключевым звеном в патогенезе саркопении, особенно в условиях хронической или прерывистой гипоксии.

Таким образом, полученные данные указывают на значительный вклад генетических факторов – в частности, вариаций в FTO и AC090771.2 – в развитие саркопении у пациентов с ХОБЛ. Снижение экспрессии FTO, обусловленное гипоксией, может служить патогенетическим механизмом, связывающим гипоксию, митохондриальную дисфункцию и саркопенический фенотип.

Интересно, что в UK Biobank и COPDGene более высокая доля активных курильщиков соответствовала критериям саркопении. Хотя курение увеличивает риск саркопении, взаимодействия между курением и полиморфизмами гена FTO выявлено не было. Новая ассоциация SNP вблизи или внутри гена AC090771.2 с саркопенией ранее не описывалась. Предполагается, что данный lncRNA может участвовать в регуляции транскрипции и хроматиновой архитектуры, что требует дальнейших исследований.

Также были выявлены генетические ассоциации ASMI с rs139954366, расположенным рядом с геном рецептора IL-10 (противовоспалительный цитокин) и rs143384 в гене GDF5, участвующем в поддержании мышечной массы. Эти данные открывают перспективы для изучения генетической предрасположенности к саркопении при ХОБЛ.

Саркопения при ХОБЛ представляет собой не просто частое, но и клинически значимое внелёгочное проявление, оказывающее влияние на течение и прогноз заболевания. Многочисленные исследования демонстрируют, что снижение мышечной массы и силы у пациентов с ХОБЛ ассоциировано с ухудшением функции лёгких, снижением физической активности, повышением выраженности одышки, ухудшением качества жизни и увеличением риска общей и респираторной смертности. В этом контексте саркопения выступает как независимый прогностический фактор неблагоприятного исхода.

Современные концепции подчеркивают необходимость комплексной оценки как периферической, так и дыхательной мускулатуры, включая возможность диагностики респираторной саркопении – состояния, характеризующегося снижением массы и/или функции дыхательных мышц. Появление таких

¹²PheWAS (Phenome-Wide Association Study) – это метод, который позволяет выявить, с какими заболеваниями или признаками связан один генетический вариант, анализируя его влияние сразу на множество фенотипов.

диагностических подходов позволяет более точно стратифицировать риск и разрабатывать индивидуализированные стратегии реабилитации.

Диагностика саркопении при ХОБЛ требует использования мультидисциплинарного подхода, включающего оценку мышечной силы (тест вставания со стула, динамометрия), мышечной массы (BIA, DXA), а также респираторной функции (MIP, ФЖЕЛ). Применение международных алгоритмов (EWGSOP2, AWGS, и т.д.) уже внедряется в клиническую практику и позволяет выявлять пациентов на ранних стадиях саркопении, в том числе при стабильном течении ХОБЛ.

Кроме того, установлены ключевые факторы риска саркопении у пациентов с ХОБЛ: старший возраст, низкий ИМТ, высокий индекс воспалительной активности, тяжёлое течение ХОБЛ (GOLD C/D), курение, наличие коморбидных состояний, особенно сахарного диабета. Особое внимание уделяется фенотипу саркопенического ожирения, при котором сочетаются потеря мышечной ткани и избыточная жировая масса, усугубляя воспалительный каскад. Исследования подчёркивают необходимость раннего скрининга саркопении у всех пациентов с ХОБЛ, особенно в группах высокого риска. Применение программ лёгочной и нутритивной реабилитации, включающих тренировку дыхательной мускулатуры, может существенно улучшить физическое состояние и качество жизни больных.

Таким образом, своевременная диагностика и коррекция саркопении у пациентов с ХОБЛ являются важнейшими задачами современной пульмонологической практики, требующими включения в стандарты оказания медицинской помощи и клинические рекомендации.

Список литературы

1. Troutman A. D. и др. Skeletal muscle atrophy in clinical and preclinical models of chronic kidney disease: A systematic review and meta- analysis // J cachexia sarcopenia muscle. 2023. С. jcsm.13400.
2. Sergeeva V. A., Runikhina N. K. Respiratory sarcopenia: aspects of pathogenesis, approaches to diagnosis // Pul'monologîâ (Mosk.). 2024. Т. 34. № 6. С. 869–878.
3. Suleymanova A. K., Baranova I. A. Evaluation of the relationship between the parameters of peripheral skeletal and respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Terapevticheskii arkhiv. 2020. Т. 92. № 3. С. 36–41.
4. Xu J. и др. Impact of COPD and sarcopenia on all-cause and respiratory mortality in US adults: NHANES 1999–2018 // BMC Pulm Med. 2025. Т. 25. С. 223.
5. Арутюнов А.Г. и др. Выбор оптимального режима тренировок дыхательных мышц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–III функциональных классов // Кардиология. 2021. Т. 61. № 2. С. 69–75.
6. Attaway A. H. и др. Muscle loss phenotype in COPD is associated with adverse outcomes in the UK Biobank // BMC Pulm Med. 2024. Т. 24. № 1. С. 186.
7. Kawagoshi A. и др. The association between systemic inflammation and the time spent in posture and movement during daytime in patients with chronic obstructive pulmonary disease and lower weight // J Phys Ther Sci. 2020. Т. 32. № 12. С. 804–809.

8. Suleymanova A. K., Safonova Yu. A., Baranova I. A. An incidence of sarcopenia in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of diagnostic algorithms of European Working Group on Sarcopenia in Older People, 2018 versus 2010 // *Pul'monologîa* (Mosk.). 2019. T. 29. № 5. С. 564–570.
9. Jiang K., Slee A., Davenport A. Screening Tests for Sarcopenia in Patients with Chronic Kidney Disease // *Nut in Clin Prac*. 2021. T. 36. № 5. С. 1049–1052.
10. Stuck A. K. и др. Predictive validity of current sarcopenia definitions (EWG-SOP2, SDOC, and AWGS2) for clinical outcomes: A scoping review // *J cachexia sarcopenia muscle*. 2023. T. 14. № 1. С. 71–83.
11. Jiang Q. и др. Association of dietary inflammatory indices with sarcopenia and all-cause mortality in COPD patients // *Front Nutr*. 2024. T. 11. С. 1395170.
12. Kim S. H. и др. Prevalence and clinical characteristics of Sarcopenia in older adult patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional and follow-up study // *BMC Pulm Med*. 2024. T. 24. С. 219.
13. Fu C., Yang H. Association between appendicular lean mass and chronic obstructive pulmonary disease: epidemiological cross-sectional study and bidirectional Mendelian randomization analysis // *Front Nutr*. 2023. T. 10. С. 1159949.
14. Kumor-Kisielewska A. и др. Assessment of leptin and resistin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Polish Archives of Internal Medicine*. 2013. T. 123. № 5. С. 215–220.
15. Zhou J. и др. Risk Factors of Sarcopenia in COPD Patients: A Meta-Analysis // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024. T. 19. С. 1613–1622.
16. Wang Z. и др. Clinical impacts of sarcopenic obesity on chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study // *BMC Pulm Med*. 2023. T. 23. С. 394.
17. Арутюнов А. Г. и др. Морфофункциональные особенности диафрагмы у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология*. 2019. T. 59. № 1. С. 12–21.
18. Di Felice V., Coletti D., Seelaender M. Editorial: Myokines, Adipokines, Cytokines in Muscle Pathophysiology // *Front. Physiol*. 2020. T. 11. С. 592856.
19. Attaway A. H. и др. Adaptive exhaustion during prolonged intermittent hypoxia causes dysregulated skeletal muscle protein homeostasis // *J Physiol*. 2023. T. 601. № 3. С. 567–606.
20. Gao J. и др. Resistin as a Systemic Inflammation-Related Biomarker for Sarcopenia in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Front Nutr*. 2022. T. 9. С. 921399.
21. Lin B. и др. The Association of Systemic Interleukin 6 and Interleukin 10 Levels with Sarcopenia in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Int J Gen Med*. 2021. T. 14. С. 5893–5902.
22. Yang M. и др. SARC-F for sarcopenia screening in community-dwelling older adults: Are 3 items enough? // *Medicine*. 2018. T. 97. № 30. С. e11726.
23. Ferrari R. и др. Relation between systemic inflammatory markers, peripheral muscle mass, and strength in limb muscles in stable COPD patients // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015. T. 10. С. 1553–1558.
24. Celli B. R. и др. Emphysema and extrapulmonary tissue loss in COPD: a multi-organ loss of tissue phenotype // *Eur Respir J*. 2018. T. 51. № 2. С. 1702146.

25. Abdulai R. M. и др. Deterioration of Limb Muscle Function during Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2018. Т. 197. № 4. С. 433–449.
26. Celli B. R. и др. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD // *Eur Respir Rev*. 2015. Т. 24. № 136. С. 159–172.
27. Locquet M. и др. Comparison of the performance of five screening methods for sarcopenia // *CLEP*. 2017. Т. Volume 10. С. 71–82.
28. Kera T. и др. Definition of Respiratory Sarcopenia With Peak Expiratory Flow Rate // *J Am Med Dir Assoc*. 2019. Т. 20. № 8. С. 1021–1025.
29. Nagano A. и др. Respiratory Sarcopenia and Sarcopenic Respiratory Disability: Concepts, Diagnosis, and Treatment // *The Journal of nutrition, health and aging*. 2021. Т. 25. № 4. С. 507–515.
30. Bahat G. и др. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures // *J Nutr Health Aging*. 2018. Т. 22. № 8. С. 898–903.
31. Cassart M. и др. Effect of Chronic Hyperinflation on Diaphragm Length and Surface Area // *Am J Respir Crit Care Med*. 1997. Т. 156. № 2. С. 504–508.
32. Byun M. K. и др. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017. Т. 12. С. 669–675.
33. Benz E. и др. Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis // *Eur Respir Rev*. 2019. Т. 28. № 154. С. 190049.
34. Sepúlveda- Loyola W. и др. Diagnosis, prevalence, and clinical impact of sarcopenia in COPD: a systematic review and meta- analysis // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020. Т. 11. № 5. С. 1164–1176.
35. Woo J., Leung J., Morley J. E. Validating the SARC-F: A Suitable Community Screening Tool for Sarcopenia? // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014. Т. 15. № 9. С. 630–634.
36. Maxim L. D., Niebo R., Utell M. J. Screening tests: a review with examples // *Inhalation Toxicology*. 2014. Т. 26. № 13. С. 811–828.
37. Malmstrom T. K., Morley J. E. SARC-F: A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013. Т. 14. № 8. С. 531–532.
38. Maltais F. и др. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2014. Т. 189. № 9. С. e15-62.
39. Barnes P. J., Celli B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD // *Eur Respir J*. 2009. Т. 33. № 5. С. 1165–1185.
40. Cruz-Jentoft A. J., Sayer A. A. Sarcopenia // *Lancet*. 2019. Т. 393. № 10191. С. 2636–2646.
41. Cruz-Jentoft A. J. и др. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age and Ageing*. 2019a. Т. 48. № 1. С. 16–31.
42. АРУТЮНОВ Г.П. и др. Влияние диуретиков с различным периодом полувыведения на изменение натрийуреза и показатели центральной гемоди-

намики у пациентов с гипертонической болезнью, осложненной хронической сердечной недостаточностью // СЕРДЦЕ: ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ. 13. № 2 (76). С. 2014.

43. АРУТЮНОВ А.Г. и др. Влияние лекарственных форм петлевого диуретика с различной скоростью высвобождения на ранний и отсроченный прогноз у пациентов с декомпенсацией кровообращения // КАРДИОЛОГИЯ. 54. № 9. С. 2014.

44. Сулейманова А.К., Баранова И. А. Основные Факторы Риска Развития Остеосаркопении У Больных Хронической Обструктивной Болезнью Легких // Остеопороз И Остеопатии. 2020. Т. 23. № 2. С. 168.

45. Bano G. и др. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis // Maturitas. 2017. Т. 96. С. 10–15.

46. Baskin K. K., Taegtmeier H. Taking pressure off the heart: the ins and outs of atrophic remodelling // Cardiovascular Research. 2011. Т. 90. № 2. С. 243–250.

47. Bauer J. M., Kaiser M. J., Sieber C. C. Sarcopenia in Nursing Home Residents // Journal of the American Medical Directors Association. 2008. Т. 9. № 8. С. 545–551.

48. Bellasi A, Mangano M, Galassi A, Cozzolino M. [CKD-MBD, cardiovascular involvement and prognosis]. - PubMed - NCBI // 2017. Т. 34. № Suppl 69. С. 150–161.

49. Castillo E. M. и др. Sarcopenia in elderly men and women // American Journal of Preventive Medicine. 2003. Т. 25. № 3. С. 226–231.

50. Cederholm T. и др. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition // Clinical Nutrition. 2017. Т. 36. № 1. С. 49–64.

51. Celis-Morales C. A. и др. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants // BMJ. 2018. С. k1651.

52. Cesari M. и др. Sarcopenia, obesity, and inflammation--results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study // Am. J. Clin. Nutr. 2005. Т. 82. № 2. С. 428–434.

53. Cesari M. и др. Added Value of Physical Performance Measures in Predicting Adverse Health- Related Events: Results from the Health, Aging and Body Composition Study // J American Geriatrics Society. 2009. Т. 57. № 2. С. 251–259.

54. Cruz-Jentoft A. J. и др. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // Age and Ageing. 2019b. Т. 48. № 1. С. 16–31.

55. D'Alessandro C. и др. Prevalence and Correlates of Sarcopenia among Elderly CKD Outpatients on Tertiary Care // Nutrients. 2018. Т. 10. № 12. С. 1951.

56. Damluji A. A. и др. Sarcopenia and Cardiovascular Diseases // Circulation. 2023. Т. 147. № 20. С. 1534–1553.

57. Dannenberg A. L., Levy D., Garrison R. J. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham study) // The American Journal of Cardiology. 1989. Т. 64. № 16. С. 1066–1068.

58. Derbré F. и др. Inactivity-induced oxidative stress: A central role in age-related sarcopenia? // European Journal of Sport Science. 2014. Т. 14. № suppl. С. S98–S108.

59. Devereux R. B. и др. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings // The American Journal of Cardiology. 1986. Т. 57. № 6. С. 450–458.

60. Di Lullo L. и др. Chronic kidney disease and cardiovascular complications // *Heart Failure Reviews*. 2015. Т. 20. № 3. С. 259–272.
61. Dodds R. M. и др. Grip Strength across the Life Course: Normative Data from Twelve British Studies // *PLoS ONE*. 2014. Т. 9. № 12. С. e113637.
62. Dunlap W. A., Purnell W. D., McPherson S. D. A new synthetic absorbable suture for ophthalmic surgery: laboratory and clinical evaluation // *South. Med. J.* 1976. Т. 69. № 5. С. 588–592.
63. Durham W. J., Dillon E. L., Sheffield-Moore M. Inflammatory burden and amino acid metabolism in cancer cachexia // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2009. Т. 12. № 1. С. 72–77.
64. Evans W. J. и др. Cachexia: A new definition // *Clinical Nutrition*. 2008. Т. 27. № 6. С. 793–799.
65. Fahal I. H. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014. Т. 29. № 9. С. 1655–1665.
66. Foley R. N. и др. Kidney Function and Sarcopenia in the United States General Population: NHANES III // *American Journal of Nephrology*. 2007. Т. 27. № 3. С. 279–286.
67. Formanowicz D. и др. Usefulness of serum interleukin-18 in predicting cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease – systems and clinical approach // *Scientific Reports*. 2016. Т. 5. № 1.
68. Fried L. P. и др. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001. Т. 56. № 3. С. M146–M157.
69. Fulster S. и др. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF) // *European Heart Journal*. 2013. Т. 34. № 7. С. 512–519.
70. Furihata T. и др. Serum myostatin levels are independently associated with skeletal muscle wasting in patients with heart failure // *International Journal of Cardiology*. 2016. Т. 220. С. 483–487.
71. Gansevoort R. T. и др. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention // *The Lancet*. 2013. Т. 382. № 9889. С. 339–352.
72. Gasanov M. Z. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease: prevalence, pathogenesis and clinical significance // *Nefrologiâ (St.-Peterbg.)*. 2021. Т. 25. № 1. С. 47–58.
73. Go A. S. и др. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization // *New England Journal of Medicine*. 2004. Т. 351. № 13. С. 1296–1305.
74. Graham I. M. и др. Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) // *Journal of the American College of Cardiology*. 2021. Т. 77. № 24. С. 3046–3057.
75. Hallan S. I., Orth S. R. The Conundrum of Chronic Kidney Disease Classification and End-Stage Renal Risk Prediction in the Elderly – What Is the Right Approach? // *Nephron Clinical Practice*. 2010. Т. 116. № 4. С. c307–c316.
76. Han E. и др. Sarcopenia is associated with albuminuria independently of hypertension and diabetes: KNHANES 2008–2011 // *Metabolism*. 2016. Т. 65. № 10. С. 1531–1540.

77. Hanatani S. и др. Non-invasive testing for sarcopenia predicts future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease // *International Journal of Cardiology*. 2018. Т. 268. С. 216–221.

78. Hankin J. H. и др. Singapore Chinese Health Study: Development, Validation, and Calibration of the Quantitative Food Frequency Questionnaire // *Nutrition and Cancer*. 2001. Т. 39. № 2. С. 187–195.

79. Harvey P. A., Leinwand L. A. *Cardiac Atrophy and Remodeling // Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease*. : Elsevier, 2014. С. 37–50.

80. Helena Oliveira Sá. A prevenção da Doença Renal Crônica (DRC) ou A urgência de uma política nacional para diagnóstico e tratamento precoces // *Port J Nephrol Hypert*. 2013. Т. 27. № 1. С. 9–12.

81. Heymsfield S. B. и др. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia // *Proc. Nutr. Soc.* 2015. Т. 74. № 4. С. 355–366.

82. Hippisley-Cox J. и др. Development and validation of a new algorithm for improved cardiovascular risk prediction // *Nat Med*. 2024. Т. 30. № 5. С. 1440–1447.

83. Hippisley-Cox J., Coupland C., Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study // *BMJ*. 2017. С. j2099.

84. Hirai K., Ookawara S., Morishita Y. Sarcopenia and Physical Inactivity in Patients With Chronic Kidney Disease // *Nephro-Urology Monthly*. 2016. Т. 8. № 3.

85. Honda H. и др. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007a. Т. 86. № 3. С. 633–638.

86. Honda H. и др. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007b. Т. 86. № 3. С. 633–638.

87. Hruska K. A. и др. Cardiovascular risk in chronic kidney disease (CKD): the CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD) // *Pediatric Nephrology*. 2010. Т. 25. № 4. С. 769–778.

88. Jankowski J. и др. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options // *Circulation*. 2021. Т. 143. № 11. С. 1157–1172.

89. Kara M. и др. Diagnosing sarcopenia: Functional perspectives and a new algorithm from the ISarcoPRM // *J Rehabil Med*. 2021. Т. 53. № 6. С. jrm00209.

90. Keng B. M. H. и др. Associations between Skeletal Muscle and Myocardium in Aging: A Syndrome of “Cardio- Sarcopenia”? // *J American Geriatrics Society*. 2019. Т. 67. № 12. С. 2568–2573.

91. Kim D. W., Song S. H. Sarcopenia in chronic kidney disease: from bench to bedside // *Korean J Intern Med*. 2023. Т. 38. № 3. С. 303–321.

92. Kim J.-K. и др. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease // *Clinical Nutrition*. 2014. Т. 33. № 1. С. 64–68.

93. Kim T. N. и др. Prevalence and Determinant Factors of Sarcopenia in Patients With Type 2 Diabetes // *Diabetes Care*. 2010. Т. 33. № 7. С. 1497–1499.

94. Ko B.-J. и др. Low relative muscle mass and left ventricular diastolic dysfunction in middle-aged adults // *International Journal of Cardiology*. 2018. Т. 255. С. 118–123.
95. Lavine K. J., Sierra O. L. Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure // *Heart Fail Rev*. 2017. Т. 22. № 2. С. 179–189.
96. Levy D. и др. Prognostic Implications of Echocardiographically Determined Left Ventricular Mass in the Framingham Heart Study // *N Engl J Med*. 1990. Т. 322. № 22. С. 1561–1566.
97. Li X., Lindholm B. Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Kidney Disease // *Am J Nephrol*. 2022. Т. 53. № 10. С. 730–739.
98. Liang H. и др. Inhibition of IL-18 reduces renal fibrosis after ischemia-reperfusion // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. Т. 106. С. 879–889.
99. Lieb W. и др. Longitudinal Tracking of Left Ventricular Mass Over the Adult Life Course: Clinical Correlates of Short- and Long-Term Change in the Framingham Offspring Study // *Circulation*. 2009. Т. 119. № 24. С. 3085–3092.
100. Lindholm B. и др. Influence of different treatments and schedules on the factors conditioning the nutritional status in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant*. 1998. Т. 13 Suppl 6. С. 66–73.
101. Liu X. и др. Novel risk-factor analysis and risk-evaluation model of falls in patients receiving maintenance hemodialysis // *Renal Failure*. 2023. Т. 45. № 1. С. 2182608.
102. Loncar G. и др. Metabolism and the heart: An overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure // *International Journal of Cardiology*. 2013. Т. 162. № 2. С. 77–85.
103. Lusignan S. de и др. Identifying patients with chronic kidney disease from general practice computer records // *Family Practice*. 2005. Т. 22. № 3. С. 234–241.
104. Mahmood U. и др. Spectrum (characteristics) of patients with chronic kidney disease (CKD) with increasing age in a major metropolitan renal service // *BMC Nephrology*. 2017. Т. 18. № 1.
105. Matabuena M. и др. Handgrip strength conditional tolerance regions suggest the need for personalized sarcopenia definition: an analysis of the American NHANES database // *Aging Clin Exp Res*. 2023. Т. 35. № 6. С. 1369–1373.
106. Mendiratta P., Schoo C., Latif R. Clinical Frailty Scale // *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2025.
107. Mijnders D. M. и др. Physical activity and incidence of sarcopenia: the population-based AGES–Reykjavik Study // *Age Ageing*. 2016. Т. 45. № 5. С. 614–620.
108. Mok Y., Balles S. H., Matsushita K. Chronic kidney disease measures for cardiovascular risk prediction // *Atherosclerosis*. 2021. Т. 335. С. 110–118.
109. Molina Luque R. и др. ¿es válido el cribado nutricional de los ancianos a través del mini nutritional assesment (mna-sf) en su versión corta adaptada al castellano? // *Nutr Hosp*. 2018.
110. Montejano Lozoya R. и др. Predictive ability of the Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF) in a free-living elderly population: a cross-sectional study // *PeerJ*. 2017. Т. 5. С. e3345.

111. Moorthi R. N., Avin K. G. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease: // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2017. Т. 26. № 3. С. 219–228.
112. Morley J. E., Anker S. D., Evans W. J. Cachexia and aging: An update based on the fourth international cachexia meeting // *The Journal of nutrition, health and aging*. 2009. Т. 13. № 1. С. 47–55.
113. Morley J. E., Anker S. D., Von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology—update 2014 // *J cachexia sarcopenia muscle*. 2014. Т. 5. № 4. С. 253–259.
114. Muscaritoli M. и др. 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” // *Clinical Nutrition*. 2010. Т. 29. № 2. С. 154–159.
115. Okamura H. и др. Preoperative sarcopenia is associated with late mortality after off-pump coronary artery bypass grafting // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2020. Т. 58. № 1. С. 121–129.
116. Olivetti G. и др. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. // *Circulation Research*. 1991. Т. 68. № 6. С. 1560–1568.
117. Park S. W. и др. Accelerated Loss of Skeletal Muscle Strength in Older Adults With Type 2 Diabetes // *Diabetes Care*. 2007. Т. 30. № 6. С. 1507–1512.
118. Pecoits-Filho R. и др. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients // *Am. J. Kidney Dis*. 2003. Т. 41. № 6. С. 1212–1218.
119. Pedersen B. K. Edward F. Adolph Distinguished Lecture: Muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines // *Journal of Applied Physiology*. 2009a. Т. 107. № 4. С. 1006–1014.
120. Pedersen B. K. The diseasome of physical inactivity – and the role of myokines in muscle–fat cross talk // *The Journal of Physiology*. 2009b. Т. 587. № 23. С. 5559–5568.
121. Pelà G. и др. Interaction of Skeletal and Left Ventricular Mass in Older Adults with Low Muscle Performance // *J American Geriatrics Society*. 2021a. Т. 69. № 1. С. 148–154.
122. Pelà G. и др. Determinants of cardiac structure in frail and sarcopenic elderly adults // *Experimental Gerontology*. 2021b. Т. 150. С. 111351.
123. Pereira R. A. и др. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015. Т. 30. № 10. С. 1718–1725.
124. Pizzimenti M. и др. Sarcopenia and peripheral arterial disease: a systematic review // *J cachexia sarcopenia muscle*. 2020. Т. 11. № 4. С. 866–886.
125. Ponikowski P. и др. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur Heart J*. 2016. Т. 37. № 27. С. 2129–2200.

126. Rattanawong P. и др. Chronic kidney disease is associated with increased mortality and procedural complications in transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019.
127. Reinders I. и др. Muscle Quality and Myosteatosis: Novel Associations With Mortality Risk: The Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik Study // *Am. J. Epidemiol.* 2016. Т. 183. № 1. С. 53–60.
128. Rosenberg I. H. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance // *The Journal of Nutrition*. 1997. Т. 127. № 5. С. 990S-991S.
129. Sabatino A. и др. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? // *J Nephrol.* 2021. Т. 34. № 4. С. 1347–1372.
130. Schaap L. A. и др. Inflammatory Markers and Loss of Muscle Mass (Sarcopenia) and Strength // *The American Journal of Medicine*. 2006. Т. 119. № 6. С. 526.e9-526.e17.
131. Schaap L. A. и др. Higher Inflammatory Marker Levels in Older Persons: Associations With 5-Year Change in Muscle Mass and Muscle Strength // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2009. Т. 64A. № 11. С. 1183–1189.
132. Schrager M. A. и др. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIAN-TI study // *Journal of Applied Physiology*. 2007. Т. 102. № 3. С. 919–925.
133. Seiler M. и др. Skeletal Muscle Alterations Are Exacerbated in Heart Failure With Reduced Compared With Preserved Ejection Fraction: Mediated by Circulating Cytokines? // *Circ: Heart Failure*. 2016. Т. 9. № 9. С. e003027.
134. Sokolova A. V. S. и др. Prognostic value of sarcopenia in patients with CKD // *Clinical Nephrology*. 2019. Т. 1_2019. С. 48–55.
135. Sokolova S. A. V. и др. The prevalence of sarcopenia in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease // *Nephrology*. 2023. Т. 3_2023. С. 18–23.
136. Sokolova S. A. V. и др. Screening for sarcopenia in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease // *Nephrology*. 2024a. Т. 1_2024. С. 25–29.
137. Sokolova S. A. V. и др. Prospects for using the QRISK3 risk scale in patients with chronic kidney disease and sarcopenia // *Nephrology*. 2024b. Т. 4_2024. С. 17–22.
138. Souza V. A. de и др. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease // *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2015. Т. 37. № 1.
139. Stenholm S. и др. The Mediating Role of C- Reactive Protein and Hand-grip Strength Between Obesity and Walking Limitation: [See Editorial Comments by Drs. Hermes Florez and Bruce R. Troen, pp 558–560] // *J American Geriatrics Society*. 2008. Т. 56. № 3. С. 462–469.
140. Su H., Lei C.-T., Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update // *Frontiers in Immunology*. 2017. Т. 8.
141. Tesar V. [Cardiovascular complications in patients with chronic renal insufficiency and chronic kidney failure] // *Vnitr Lek.* 2003. Т. 49. № 5. С. 383–387.
142. Thomas D. R. Loss of skeletal muscle mass in aging: Examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia // *Clinical Nutrition*. 2007. Т. 26. № 4. С. 389–399.
143. Thomas D. R. Sarcopenia // *Clinics in Geriatric Medicine*. 2010. Т. 26. № 2. С. 331–346.

144. Tinti M. G. и др. Left Ventricular Mass and Parameters of Body Composition in Older Adults // *Mayo Clinic Proceedings*. 2022. Т. 97. № 3. С. 626–628.
145. Tyrovolas S. и др. Skeletal muscle mass in relation to 10 year cardiovascular disease incidence among middle aged and older adults: the ATTICA study // *J Epidemiol Community Health*. 2020. Т. 74. № 1. С. 26–31.
146. Voulgaridou G. и др. Diagnostic Criteria and Measurement Techniques of Sarcopenia: A Critical Evaluation of the Up-to-Date Evidence // *Nutrients*. 2024. Т. 16. № 3. С. 436.
147. Wang S. и др. Interleukin-18: A Predictive Marker of Major Adverse Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients // *International Heart Journal*. 2018. Т. 59. № 4. С. 786–790.
148. Wang X. H., Mitch W. E. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease // *Nat Rev Nephrol*. 2014. Т. 10. № 9. С. 504–516.
149. Wilkinson T. J. и др. Association of sarcopenia with mortality and end-stage renal disease in those with chronic kidney disease: a UK Biobank study // *J cachexia sarcopenia muscle*. 2021. Т. 12. № 3. С. 586–598.
150. Wright J., Hutchison A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease // *Vasc Health Risk Manag*. 2009. Т. 5. С. 713–722.
151. Yates T. и др. Association of walking pace and handgrip strength with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a UK Biobank observational study // *European Heart Journal*. 2017. Т. 38. № 43. С. 3232–3240.
152. Yu Zhang и др. Start with muscle mass or muscle strength in diagnosis and management of sarcopenia? A systematic review of guidance documents // *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2024. Т. 33. № 2.
153. Zamboni M. и др. Sarcopenic obesity: A new category of obesity in the elderly // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008. Т. 18. № 5. С. 388–395.
154. Zhou Y. и др. Sarcopenia and relationships between muscle mass, measured glomerular filtration rate and physical function in patients with chronic kidney disease stages 3–5 // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018. Т. 33. № 2. С. 342–348.
155. Zuo X. и др. Sarcopenia and cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis // *J cachexia sarcopenia muscle*. 2023. Т. 14. № 3. С. 1183–1198.

Глава 6

ЛЕЧЕНИЕ САРКОПЕНИИ

Несмотря на устойчивое внимание научного сообщества к проблеме саркопении, её лечение по-прежнему остаётся одной из самых сложных задач современной гериатрии и внутренней медицины. На сегодняшний день не существует одобренной фармакотерапии, эффективность которой была бы подтверждена в крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях [Morley, 2016; on behalf of the SPRINTT Consortium и др., 2017]. Экспериментальные препараты – включая ингибиторы миостатина, селективные модуляторы андрогенных рецепторов (SARMs), антагонисты активина и вещества, воздействующие на митохондриальный метаболизм – пока не продемонстрировали убедительного клинического эффекта, либо сопровождаются серьёзными побочными действиями [Christiansen и др., 2020].

Немедикаментозные стратегии, такие как силовые тренировки и нутритивная поддержка, признаны наиболее эффективными на текущий момент подходами к лечению саркопении. Однако на практике они часто реализуются фрагментарно, без должной междисциплинарной координации между врачами, диетологами, реабилитологами и пациентом. Проблемами также остаются низкая мотивация пациентов, когнитивные и функциональные ограничения, мешающие соблюдению рекомендаций [Dent и др., 2018; Liao и др., 2017]. Кроме того, во многих странах отсутствует систематический скрининг саркопении на амбулаторном этапе, что приводит к поздней диагностике. Распространённые методы инструментальной оценки (ДХА, биоимпедансный анализ, ультразвук мышц) либо недоступны, либо требуют специальных навыков, что ограничивает их применение в первичном звене [Buskirk и др., 2018; Sawthorn и др., 2019]. Наконец, остаётся нерешённым вопрос о ведении саркопении при сопутствующих заболеваниях – хронической сердечной недостаточности, ХБП, сахарном диабете, онкологических заболеваниях. Влияние коморбидности на выбор терапии и её эффективность всё ещё недостаточно изучено, а универсальных клинических алгоритмов для таких случаев не существует [Cruz-Jentoft и др., 2019].

Таким образом, лечение саркопении сегодня сталкивается с рядом ключевых вызовов: отсутствием одобренных лекарственных препаратов, слабой реализацией комплексных немедикаментозных программ, нехваткой диагностических ресурсов и ограниченной доказательной базой для ведения пациентов с коморбидной патологией. Эти проблемы требуют дальнейших исследований и организационных решений на уровне клинической практики и системы здравоохранения в целом.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ САРКОПЕНИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ

На сегодняшний день не существует одобренных регуляторными органами препаратов, специально зарегистрированных для лечения саркопении. Однако в клинических и доклинических исследованиях рассматривается ряд фармакологических стратегий, направленных на стимуляцию мышечного анаболизма, ингибирование катаболизма и улучшение метаболической функции мышечной ткани.

Селективные модуляторы андрогенных рецепторов (SARMs) в терапии саркопении

SARMs представляют собой синтетические молекулы, обладающие анаболическим эффектом на мышечную ткань без выраженных побочных эффектов, характерных для тестостерона (например, простатическая гиперплазия).

Примеры: enobosarm (GTx-024) и MK-0773 (табл. 60)

Табл. 60. Исследования SARMs при саркопении

Препарат (SARM)	Фаза исследования	Популяция	Основные результаты	Источники
Enobosarm (GTx-024)	Фаза IIb	Женщины после менопаузы с саркопенией	Увеличение мышечной массы, но без значимого улучшения силы и функции; не достигнута первичная конечная точка в фазе III	Dalton JT et al., 2011; Basaria S et al., 2015
MK-0773	Фаза II	Женщины пожилого возраста с саркопенией	Незначительное улучшение массы и силы мышц; побочные эффекты со стороны печени	Dobs AS et al., 2013
LGD-4033	Фаза I	Здоровые молодые мужчины	Увеличение мышечной массы дозозависимо; хорошая переносимость	Vanderschueren D et al., 2014
RAD140	Фаза I/II	Пациенты с онкологией (синдром кахексии)	Данные предварительные; прирост мышечной массы, эффект на силу не изучался	Yu Z et al., 2020

Некоторые из них показали улучшение мышечной массы и силы в фазе II, но не достигли первичных конечных точек в фазе III [Dalton и др., 2013; Storer и др., 2016]. SARM-препараты, такие как enobosarm (GTx-024), показали способность увеличивать мышечную массу, но эффективность в улучшении физической функции (например, силы захвата, скорости походки) остаётся сомнительной. В фазе III enobosarm не достиг основной конечной точки, что ограничивает его перспективы как терапевтического средства для саркопении. Побочные эффекты, включая гепатотоксичность (в случае MK-0773), также вызывают настороженность. На сегодняшний день ни один из SARMS не одобрен для лечения саркопении, и их будущее остаётся неопределённым, несмотря на интерес к ним как к потенциально безопасной альтернативе андрогенной терапии.

Витамин D в терапии саркопении

На протяжении последних десятилетий витамин D остаётся предметом интенсивного изучения в контексте возрастных изменений скелетной мускулатуры. Его участие в регуляции кальциево-фосфорного обмена, экспрессии рецепторов в миоцитах, противовоспалительных механизмах и нейромышечной функции делает его потенциальным мишеневым нутриентом при лечении и профилактике саркопении. Однако, несмотря на теоретическую обоснованность применения витамина D, данные о его клинической эффективности в лечении саркопении остаются противоречивыми.

Для систематизации имеющихся данных проведён анализ ключевых рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, представленных в табл. 61. В обзор включены работы, охватывающие различные категории пожилых пациентов: от активных амбулаторных до лиц с выраженной гиповитаминозом D и сопутствующей функциональной недостаточностью.

Табл. 61. Исследования витамина D при саркопении

Авторы	Тип исследования	Выборка	Основные результаты	Заключение
Beaudart C. et al., 2014	Систематический обзор и метаанализ РКИ	>5000 участников, >25 исследований	Умеренное улучшение мышечной силы (особенно силы хвата), при отсутствии выраженного эффекта на мышечную массу и физическую функцию	Витамин D полезен при дефиците, но не универсален
Prokopidis K. et al., 2022	Метаанализ РКИ и когорт	19 РКИ, >3300 участников	Незначительный положительный эффект на мышечную силу, преимущественно у лиц с исходным дефицитом 25(OH)D	Рекомендуется у пациентов с гиповитаминозом D

Авторы	Тип исследования	Выборка	Основные результаты	Заключение
Muir SW et al., 2013	РКИ, пожилые женщины	242 участницы, 12 месяцев	Улучшение баланса и силы нижних конечностей	Эффективен при установленном дефиците витамина D
Bischoff-Ferrari HA et al., 2016	РКИ, пожилые в учреждениях длительного ухода	200 пожилых ≥ 70 лет	Уменьшение частоты падений, слабый прирост силы	Обоснован при профилактике падений, не как монотерапия саркопении
Zhao Y. et al., 2020	РКИ, пожилые с дефицитом Vit D	160 человек	Повышение силы и снижение воспалительных маркеров (CRP, IL-6)	Перспективен при выраженном дефиците и сопутствующем воспалении

Как видно из табл. 61, наиболее выраженные эффекты витамина D наблюдаются в популяциях с исходным гиповитаминозом (уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл), особенно при наличии системного воспаления или высокой коморбидной нагрузки. В метаанализах отмечается преимущественное влияние витамина D на мышечную силу (в частности, силу хвата и разгибателей бедра), при этом данные о приросте мышечной массы остаются противоречивыми. Также следует подчеркнуть, что изолированное назначение витамина D редко приводит к клинически значимому улучшению физической функции, и наилучшие результаты достигаются при сочетании с белковыми нутриентами, омега-3 ПНЖК и программами физической активности.

Таким образом, витамин D может рассматриваться как компонент комплексной терапии саркопении, целесообразный преимущественно у лиц с диагностированным дефицитом, а также при повышенном риске падений. При отсутствии дефицита витамина D его рутинное назначение не приводит к улучшению функционального состояния мышечной системы и не должно рассматриваться как основное направление лечения саркопении.

Омега-3 жирные кислоты в терапии саркопении

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, в первую очередь эйкозапентаеновая кислота (EPA) и докозагексаеновая кислота (DHA), представляют собой биологически активные липиды, обладающие противовоспалительными, антиоксидантными и антикатаболическими свойствами. Их применение в клинической практике изучается не только в кардиологии, но и в контексте возрастных изменений скелетной мускулатуры, включая саркопению.

Потенциальные механизмы действия:

– Противовоспалительное действие. EPA и DHA модулируют продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α), снижая системное воспаление – один из ключевых факторов саркопенического синдрома, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями [Da Boit и др., 2017; Smith и др., 2015].

– Подавление мышечного катаболизма. Омега-3 ПНЖК ингибируют активность убиквитин-протеасомной системы и каспаз, участвующих в деградации миофибриллярных белков [Kamolrat, Gray, 2013].

– Улучшение анаболической чувствительности. Согласно ряду исследований, омега-3 повышают чувствительность мышечной ткани к действию инсулина и аминокислот, усиливая анаболический ответ на белковое питание [McGlory, Calder, Nunes, 2019].

– Поддержка митохондриальной функции. Включение омега-3 в фосфолипидный состав мембран митохондрий ассоциировано с улучшением окислительного метаболизма и снижением окислительного стресса [Abdelhamid и др., 2020].

Ряд РКИ и метаанализов (табл. 62) указывает на положительное влияние добавок омега-3 на силу, мышечную массу и физическую функцию у пожилых людей, особенно в условиях низкого потребления белка или при наличии воспалительных заболеваний.

Табл. 62. Исследования по применению Омега-3 ПНЖК при саркопении

Авторы	Тип исследования	Популяция	Доза и длительность	Основные результаты	Заключение
Smith GI et al., 2015	РКИ, двойное слепое	Здоровые пожилые, 60–85 лет	EPA+DHA 3,36 г/день, 6 мес	Увеличение мышечной массы, силы и скорости походки	Эффективны при длительном применении
Da Boit M et al., 2017	РКИ, пожилые женщины	Женщины ≥ 65 лет, +тренировка	2 г/сутки, 18 нед	Прирост силы мышц, усиление эффекта от упражнений	Комбинация с физ. нагрузкой усиливает эффект
Abdelhamid AS et al., 2018	Кокрейновский обзор	>1000 участников	Варьировались дозы	Снижение воспаления, но эффект на мышечную массу вариабелен	Обоснован при наличии воспаления

Добавление омега-3 ПНЖК в рацион пожилых пациентов с риском или наличием саркопении рассматривается как перспективный нутритивный подход, особенно в рамках комплексной интервенции (физическая активность + белок + микронутриенты). Наибольшую эффективность показывают дозы от 2 г/сут-

ки в течение ≥ 3 месяцев, особенно в группах с хроническим воспалением или сниженной чувствительностью к инсулину.

Таким образом, Омега-3 жирные кислоты представляют собой обоснованную вспомогательную стратегию при лечении саркопении, особенно у пациентов с метаболическими нарушениями, системным воспалением и низким белковым потреблением. Их включение в лечебные схемы целесообразно в составе мультифакторной терапии, направленной на стабилизацию мышечной массы и функционального статуса у лиц пожилого возраста.

GH-миметики и IGF-1 агонисты в терапии саркопении

Гормон роста (GH) и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) играют центральную роль в регуляции мышечного анаболизма, активации спутниковых клеток и поддержании белкового синтеза в скелетных мышцах. Снижение секреции GH и IGF-1 является одной из причин возрастного саркопенического фенотипа, что обосновывает интерес к препаратам, стимулирующим соматотропную активность, как к потенциальной стратегии терапии саркопении у пожилых пациентов.

1. GH-миметики (агонисты рецептора грелина)

Наиболее изученным препаратом этой группы является ибутаморен (МК-677) – пероральный агонист рецептора грелина, способный повышать уровень эндогенного GH и, соответственно, IGF-1. Ибутаморен стимулирует секрецию GH, не подавляя продукцию других гормонов гипофиза (например, кортизола или пролактина), что делает его более физиологичным вариантом по сравнению с экзогенным GH [Nass и др., 2008]. В рандомизированных исследованиях (**Табл. GH-миметики и IGF-1 агонисты в терапии саркопении**) у пожилых пациентов применение ибутаморена приводило к повышению уровня IGF-1 на 60–70%, незначительному приросту мышечной массы, но не сопровождалось стойким улучшением физической функции [Nass и др., 2008]. Отмечались побочные эффекты: отеки, повышение аппетита, инсулинорезистентность.

2. IGF-1 и его агонисты

Инсулиноподобный фактор роста 1 непосредственно стимулирует пролиферацию и дифференцировку миоцитов, активирует путь PI3K/Akt/mTOR, необходимый для белкового синтеза. В экспериментах на животных введение IGF-1 предотвращало атрофию мышц при старении, денервации и иммобилизации [Barton-Davis и др., 1998]. Однако клиническое применение IGF-1 у человека ограничено из-за низкой биодоступности, короткого периода полужизни и риска гипогликемии. В исследовании у пациентов с хроническими заболеваниями применение IGF-1 увеличивало мышечную массу, но не улучшало физическую функцию, а также сопровождалось серьезными побочными эффектами (табл. 63), особенно при длительном применении [Yarasheski и др., 1995].

Табл. 63. GH-миметики и IGF-1 агонисты в терапии саркопении

Препарат	Механизм	Тип исследования	Основные эффекты	Побочные эффекты
МК-677 (ибутаморен)	Агонист рецептора грелина, ↑ GH, ↑ IGF-1	РКИ, пожилые без заболеваний	Прирост IGF-1, слабое увеличе- ние мышечной массы	Отёки, ин- сулинорези- стентность, повышение аппетита
IGF-1 (инъекции)	Агонист рецептора IGF-1	Фаза I–II, онкопациенты, пациенты с истощением	Прирост массы, без улучшения силы	Гипоглике- мия, отёки, головные боли

GH-миметики и IGF-1 обладают анаболическим потенциалом, но в клинических исследованиях не продемонстрировали устойчивого функционального улучшения, что ограничивает их применение в качестве монотерапии саркопении. Их назначение может рассматриваться в составе экспериментальных протоколов, особенно у пациентов с саркопенией и сопутствующим тяжёлым катаболическим синдромом (например, при онкопатологии, ХОБЛ, сердечная недостаточность). Проблемами остаются высокая стоимость, ограниченная доступность и потенциальная небезопасность при длительном применении.

МЕТФОРМИН КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АГЕНТ ПРИ САРКОПЕНИИ

Метформин – один из наиболее изученных препаратов в гериатрии, обладающий не только сахароснижающим, но и потенциальными плеiotропными эффектами, включая влияние на процессы старения, митохондриальную функцию, воспаление и мышечный метаболизм. В последние годы исследователи рассматривают метформин как возможное средство фармакологической коррекции саркопении, особенно у пациентов с метаболическим синдромом, диабетом 2 типа и хроническими воспалительными состояниями. Потенциальные механизмы действия метформина при саркопении:

- Активация АМРК (АМР-активируемой протеинкиназы):

Стимулирует катаболизм жирных кислот, усиливает окислительное фосфорилирование и энергетическую эффективность митохондрий [Kulkarni, Gubbi, Barzilai, 2020].

- Снижение хронического воспаления:

Метформин уменьшает экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α) и подавляет NF-κB-зависимую транскрипцию [Cameron и др., 2016]

- Улучшение инсулинорезистентности:

Повышение чувствительности мышечной ткани к инсулину усиливает утилизацию глюкозы и аминокислот, что может способствовать синтезу белка [Owen, Doran, Halestrap, 2000]

– Противодействие «анаболической резистентности»:

У пожилых людей метформин может усиливать анаболический ответ на физическую нагрузку и приём белка, особенно в условиях метаболической дисфункции [Копорка и др., 2019].

Учитывая возрастающий интерес к возможности применения метформина как плейотропного средства для замедления возрастных изменений, включая саркопению, мы провели систематический [Sokolova и др., 2021] поиск клинических исследований, посвящённых влиянию метформина на мышечную массу, силу и физическую функцию. Поиск проводился в базах данных MEDLINE (через PubMed), Кокрановском Центральном Регистре контролируемых испытаний (CENTRAL) и ResearchGate. Интервал поиска охватывал публикации с января 1990 года по март 2019 года. После поиска в базах данных, описанных выше, были удалены дубликаты, тезисы конференций, обзорные статьи, исследования с косвенным анализом, с результатами без интервальных значений для изучаемых параметров, и исследования, изучающие применение метформина у пациентов с любыми онкологическими заболеваниями (**Рисунок. Блок-схема, обобщающая идентификацию и выбор исследования**).

Первоначальный поиск в базах данных и проверка ссылок позволили выявить 164 статьи, из которых 67 были полнотекстовыми, соответствовало критериям включения в метаанализ 15 статей. Текст статей был изучен с целью выявления одинаковых параметров, отражающих саркопению (состав тела, мышечную силу, мышечную функцию) для оценки эффективности применения метформина у пациентов с саркопенией (табл. 64). Такие изучаемые показатели, как тощая масса тела, % жировой массы, являются расчетными, и при условии наличия в статье соответствующих данных был проведен их расчет по следующим формулам:

– тощая масса тела (ТМТ) по формуле: $TMT = \text{масса тела, кг} - (\text{масса тела, кг} \times \% \text{ жировой массы} / 100)$;

– % жировой массы (ЖМ) по формуле: $\% \text{ ЖМ} = \text{жировая масса, кг} / \text{масса тела, кг}$.

Из всех оцениваемых параметров:

– мышечная сила была изучена в 3 из 15 статьях (изучаемые показатели – сила жима ног, сила хвата руки, сила разгибания колена), одна статья не имела контрольной группы и была исключена из анализа;

– мышечная функция была изучена только в одном исследовании (изучаемый показатель – время прохождения дистанции), что не позволило провести анализ этого показателя;

– композиция тела изучалась в 13 из 15 исследованиях:

– мышечная масса была изучена в 6 исследованиях, однако контрольная группа и интервальные значения именно для этого показателя были только в одном исследовании [Malin и др., 2012], что не позволило провести анализ этого показателя;

– тощая масса тела (ТМТ) была оценена в 6 исследованиях, в 3 исследованиях были данные, которые позволили рассчитать этот показатель, однако в 3 исследованиях отсутствовала группа контроля, в одном исследовании [Idilman

и др., 2008] группа вмешательства была комбинированной и включала пациентов, получавших метформин и росиглитазон, что не позволило учесть эти исследования в анализе;

– % ЖМ был изучен в 9 исследованиях, в 3 исследованиях были данные, которые позволили рассчитать этот показатель, в 5 исследованиях отсутствовала группа контроля, что не позволило учесть этих исследований в анализе;

Таким образом, метаанализ был проведен только по 9 исследованиям.

Табл. 64. Характеристика исследований, соответствующих критериям включения

№	Название исследования	Год	Период наблюдения	Количество включенных пациентов	Средний возраст пациентов, лет	Доза метформина, мг/сут	Изучаемые параметры	Вид исследования
1	Landin et.al.	1991	8 недель	20	56,3 ± 4,9	1700	TMT, мышечная масса, % ЖМ	Контролируемое клиническое исследование
2	Stumvoll et.al.	1995	16 недель	10	58,0 ± 9,0	2550	Мышечная масса, % ЖМ	Контролируемое клиническое исследование
3	Paolisso et.al.	1998	4 недели	30	27,5 ± 11,1	1000	% ЖМ	Двойное слепое рандомизированное исследование
4	Morel et.al.	1999	8 недель	19	нет данных	1700	мышечная масса, % ЖМ, TMT	Плацебо-контролируемое исследование
5	Lehtovirta et.al.	2001	24 недели	40	35 ± 70	1000	TMT, % ЖМ	Плацебо-контролируемое исследование
6	Rodriguez-Moctezuma et.al.	2005	8 недель	21	40,9 ± 3,6	1700	% мышечной массы, % ЖМ, TMT	Плацебо-контролируемое исследование
7	Idilman et.al.	2008	48 недель	74	47,2 ± 9,0	850	TMT, % ЖМ	Проспективное продольное исследование
8	Malin et.al.	2012	12 недель	32	45,0 ± 7,5	2000	TMT, % ЖМ	Двойное слепое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование

№	Название исследования	Год	Период наблюдения	Количество включенных пациентов	Средний возраст пациентов, лет	Доза метформина, мг/сут	Изучаемые параметры	Вид исследования
9	Boulé et.al.	2013	24 недели	225	54,9 ± 7,1	1700	Сила жима ног	Рандомизированное контролируемое исследование
10	Malin et.al.	2013	10 недель	16	45,4±2,8	2000	% ЖМ	Двойное слепое, рандомизированное исследование
11	Wang et.al.	2013	24 недели	86	54,9±9,8	1700	TMT, % ЖМ	Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование
12	Aghili et.al.	2014	24 недели	51	52,67 ± 10,43	1000	мышечная масса, индекс скелетных мышц, % ЖМ, TMT	Проспективное неинвазивное наблюдательное исследование
13	Laksmi et.al.	2017	16 недель	91	68,97 ± 5,34	1500	Сила хвата руки, скорость походки	Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование
14	Konopka et.al.	2019	12 недель	53	62,0 ± 1,0	2000	TMT, % ЖМ	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование
15	Walton et.al.	2019	16 недель	89	69,3 [66,9–73,0]	1700	Мышечная масса бедра, сила разгибания колена	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование

Примечание: TMT – тощая масса тела, ЖМ – жировая масса.

Были проанализированы различные группы пациентов, получавших препарат метформин – пациенты, не имевшие сахарный диабет (СД), пациенты с преддиабетом, пациенты с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), пациенты как с установленным диагнозом СД 2 типа, так и с впервые выявленным. Проа-

нализирован 391 пациент: 194 пациента в группе вмешательства и 197 пациентов в контрольной группе, возраст которых в среднем составил 49 лет. Медиана наблюдения в исследованиях составила 12 недель.

Исследование Malin et.al. [Malin и др., 2012] состояло из двух исследований – независимое изучение применения метформина (Malin et.al.), и в комбинации с физическими упражнениями (Malin et.al. (exercise)), что позволило их оценить по отдельности для изучаемых показателей.

Изучение влияния метформина на уровень ТМТ

Проведен анализ 5 исследований, изучавших ТМТ у 84 пациентов, получавших метформин и у 81, находившихся в группе контроля (**Рисунок. Влияние метформина на изменение уровня тощей массы тела**). Значение критерия Кохрана $Q = 35,63$ ($p < 0,0001$), что свидетельствует о достаточном количестве исследований, включенных в метаанализ по ТМТ и удовлетворительной мощности исследования. Наиболее значимый вклад в модель оказали результаты исследований Konopka et.al. [Konopka и др., 2019] и Malin et.al. [Malin и др., 2012] (описывают 73,5% и 13,5% эффектов соответственно), и только 3 исследования показали положительные эффекты влияния метформина на изменение уровня ТМТ, наиболее значимый эффект продемонстрировало исследование Malin et.al., уровень ТМТ увеличился на 8,9 кг (ДИ 6,4; 11,4). Модель, в общем, демонстрирует положительное влияние метформина – ТМТ увеличивается на 2 кг у пациентов, принимавших метформин (MD 2,0 ДИ (1,0; 2,89), $p < 0,01$). Однако результаты исследований являются гетерогенными ($I^2 = 86,0\%$ ДИ (71,5%; 93,1%), $\tau^2 = 15.6121$ ДИ (1,0044; 110,6506), $N = 2,67$ ДИ (1,87; 3,80)) и интервал прогнозирования имеет большой разброс значений (-9,4644; 14,3360), что, по-видимому, связано с гетерогенностью в исследованиях и свидетельствует о довольно сильном разбросе эффектов, т.е. применение препарата метформин неодинаково эффективно у всех пациентов с данной патологией. В связи с этим был проведен дополнительный анализ по изучению аномальности представленных значений (филтрация выбросов). Анализ позволил выделить результаты исследования Malin et.al., которые имеют аномальный характер по сравнению с результатами других исследований, включенных в метаанализ (**Рисунок. Влияние метформина на изменение уровня тощей массы тела после коррекции данных**). Корректировка модели без учета исследования Malin et.al. показывает сужение интервала прогнозирования до -0.1845; 1.9476, что позволило скорректировать неоднородность исследований, однако при этом эффективность применения метформина для данного показателя значимо меняется – ТМТ увеличивалась только на 0.9 кг (ДИ (-0,1113; 1,8744), $z = 1,74$, $p = 0,0818$). Несмотря на это, построенная модель позволяет судить скорее о положительном влиянии метформина на ТМТ, чем об отрицательном или нейтральном.

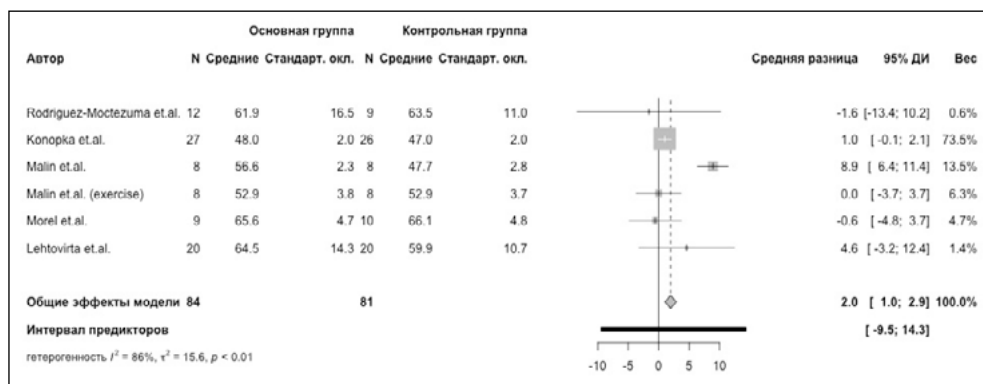


Рис. 48. Влияние метформина на изменение уровня тощей массы тела

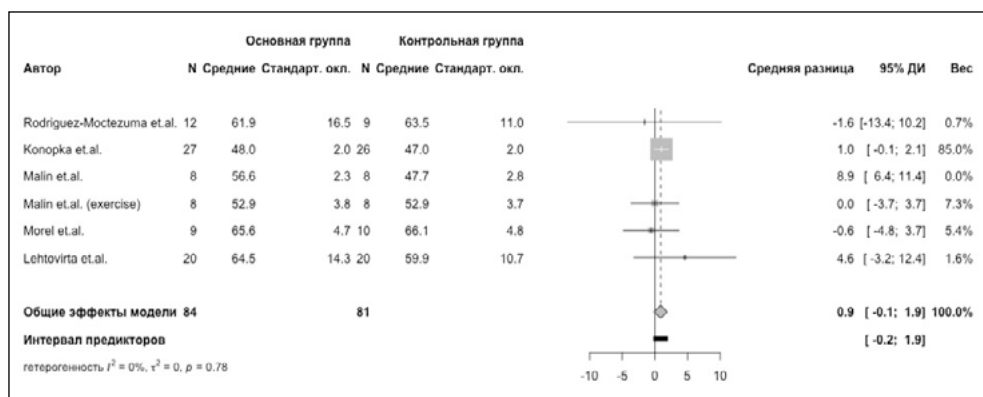


Рис. 49. Влияние метформина на изменение уровня тощей массы тела после коррекции данных

Изучение влияния метформина на % жировой массы

Проведен анализ 7 исследований, изучавших %ЖМ у 107 пациентов, получавших метформин, и у 104, находившихся в группе контроля (Рисунок. Влияние метформина на изменение % жировой массы). Наиболее значимый вклад в построение данной модели оказали результаты исследования Morel et.al. [Morel и др., 1999], которые описывают 54,7% эффектов. В общем результаты исследований являются достаточно однородными ($I^2 = 42,2\%$ ДИ (0,0%; 74,5%); $N = 1,32$ (1,00; 1,98)), интервал прогнозирования имеет умеренный разброс значений (-4,6; 2,0), значение критерия Кохрана $Q = 12,11$ ($p < 0,0969$), что свидетельствует о том, что построенная модель не демонстрирует как положительных, так и отрицательных эффектов применения метформина на изменение % ЖМ, однако отмечается тенденция к ее снижению (MD -0,6856 ДИ (-1,54; 0,17), $z = -1,57$, $p = 0,1170$).

Изучение влияния метформина на изменение мышечной силы

Проведен анализ 2 исследований, изучавших мышечную силу у 87 пациентов, получавших метформин, и у 93, находившихся в группе контроля (**Рисунок. Влияние метформина на изменение мышечной силы**). Оба исследования внесли равнозначный вклад в построение данной модели. Данные анализа свидетельствуют о различных результатах в этих исследованиях, однозначно не связанных между собой ($I^2 = 0,0\%$; $H = 1,00$, $\tau^2 = 0$), значение критерия Кохрана $Q = 0,01$ ($p = 0,9116$) свидетельствует о недостаточной мощности исследования, не позволяющей однозначно оценить эффективность применения метформина в этих исследованиях. Однако построенная модель демонстрирует однозначную тенденцию к положительному влиянию на изменение мышечной силы, в общем, в исследованиях мышечная сила увеличивалась на 0,5 кг ($SMD = 0,5241$ ДИ (0,2265; 0,8217), $z = 3,45$, $p = 0,0006$).



Рис. 50. Влияние метформина на изменение мышечной силы

Старение населения является одной из наиболее значимых проблем 21 века, борьба за активное долголетие и высокое качество жизни приводит к развитию медицинских технологий и разработке новых стратегий лечения. Постарение, начиная с 30-летнего возраста, сопровождается медленной, но прогрессирующей потерей мышечной массы, примерно на 3–8% за каждое десятилетие [Doherty, 2003], с 60 лет характерно ускорение этого процесса [Burgos Peláez, 2012]. Наличие заболеваний, например, сердечно-сосудистых, эндокринных, пульмонологических потенцируют этот процесс [Lynch, 2004], приводя к снижению мышечной силы и потере ее функции, то есть к манифесту саркопении.

К сожалению, на сегодняшний день отсутствует общепринятый метод лечения саркопении. Ни один фармакологический препарат для лечения или для профилактики саркопении не оказал эффект больший, чем физические упражнения (специально разработанная тренировка), или применение специально подобранных нутриентов с целью адекватного потребления белка и соблюдения оптимального суточного калоража [Rolland и др., 2011].

Существует два направления для выбора потенциального фармакологического вмешательства: (1) разработка новых фармакологических препаратов с учетом возможного влияния на интенсивность процессов атрофии мышц (например, ингибитор миостатина); (2) определение новых показаний для применения уже известных и применяемых в настоящее время лекарственных препаратов

(например, тестостерон, витамин D, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, сахароснижающие препараты и др.) [Kilsby, Sayer, Witham, 2017]. Анализ эффективности этих препаратов в ходе обсервационных и контролируемых клинических исследований, посвященных изучению их влияния на мышечную силу, мышечную функцию, является оптимальным подходом к выбору более эффективного препарата для лечения и профилактики саркопении.

Среди изучаемых препаратов для лечения и профилактики саркопении большой интерес представляет препарат метформин [Bailey, 1992], так как хорошо известно, что длительный прием метформина способствует снижению веса и изменяет композицию тела у пациентов с СД 2 типа [Love-Osborne, Sheeder, Zeitler, 2008]. Rodríguez- Moctezuma J. R. et.al. [Rodríguez-Moctezuma и др., 2005], изучая влияние метформина на изменение композиции тела у пациентов с факторами риска развития СД 2 типа, установил снижение жировой массы и увеличение мышечной массы у пациентов, получавших метформин. В исследовании Wang et.al. [Wang и др., 2013a] также сообщается о снижении жировой массы (на 4,5%) и повышении мышечной массы (с $45,62 \pm 9,49$ до $46,04 \pm 9,64$ кг) у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа на монотерапии метформином. Исследования Ibanez L. et.al. [Ibáñez и др., 2002] и Malin et.al. [Malin и др., 2012] выявили увеличение ТМТ у пациентов, не имевших нарушений метаболизма глюкозы, и пациентов с преддиабетом соответственно, получавших метформин.

Эти данные позволяют предполагать высокий потенциал препарата в коррекции и предупреждении развития саркопении.

Метаанализ исследований, выполненных в популяциях пациентов с различной патологией, позволяет объединять гетерогенные данные независимых исследований, что приведет к повышению статистической мощности и, возможно, к появлению убедительных доказательств эффективности препарата.

Исследования, включенные в наш метаанализ, проводились в разных странах, независимо друг от друга, исследователи использовали широкий спектр методик для оценки изучаемых параметров – мышечной силы, мышечной функции, композиции тела. Формирование пула статей для метаанализа было трудной задачей, так как мы с большим допущением могли говорить о влиянии метформина на течение саркопении, поскольку целью большинства работ являлось изучение влияния метформина на различные компоненты состава тела, чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы, лишь несколько исследований были направлены на изучение влияния метформина на изменение мышечной массы, силы и функции, что позволяет нам отметить только косвенное влияние на саркопению. Кроме этого, только в отдельных работах метформин применялся в качестве монотерапии, в большинстве исследований использовалась комбинация метформина с физическими нагрузками.

Таким образом, метаанализ включал 391 пациента как с установленным впервые, так и существующим длительное время СД 2 типа, с преддиабетом, НТГ, а также пациентов, не имевших нарушений метаболизма глюкозы. В группах сравнения (194 пациента, получавших метформин, и 197 пациентов,

получавших плацебо) было оценено влияние метформина на ТМТ, жировую массу, мышечную силу и мышечную функцию, что позволило косвенно оценить потенциальное влияние метформина на саркопению.

Данные нашего метаанализа не выявили статистически значимого влияния терапии метформином на динамику ТМТ и жировой массы тела – в среднем применение метформина привело к увеличению ТМТ на 0,9 кг (MD 0,8815 ДИ (-0,11; 1,87), $p = 0,0818$), и к снижению жировой массы на 0,7% (MD -0,6856 ДИ (-1,54; 0,17), $p = 0,1170$).

Нам не удалось доказать эффективное влияние терапии метформина на изменение мышечной массы, во многом из-за отсутствия достаточного количества исследований с контрольной группой. Только в одном из анализируемых исследований Rodríguez- Moctezuma J. R. et.al. отмечено увеличение мышечной массы на фоне применения метформина с $57,05 \pm 13,6$ до $61,9 \pm 16,5$ кг, достигшее статистической значимости ($p < 0,01$). В других исследованиях, вошедших в наш метаанализ, влияния терапии метформином на мышечную массу не отмечено.

Важно отметить, что не во всех исследованиях пациенты находились на монотерапии метформином. В 5 из 11 анализируемых исследований пациенты получали комбинированное лечение – «метформин плюс регулярные физические упражнения».

С учетом результатов исследований, в которых продемонстрировано положительное влияние физических нагрузок на регресс саркопении, ожидалось, что комбинация метформина и физических нагрузок приведет к достоверно большему влиянию на мышечную массу и силу.

Однако такого влияния в анализируемых исследованиях не наблюдалось. В настоящее время нет общепринятого объяснения этому факту. Наиболее полным считается объяснение, приведенное в работе Lander L. [Lander и др., 2010].

Известно действие метформина на клеточном уровне – метформин приводит к активации клеточной протеинкиназы (5'АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК) и ингибированию mTORC1 (механистическая мишень белкового комплекса 1 рапамицина)). Белковый комплекс mTORC1 отвечает за рост клеток и передачу сигналов через mTOR, что влияет на увеличение мышечной массы [Wulschleger, Loewith, Hall, 2006]. АМФК участвует в ингибировании синтеза белка за счет подавления функции множественных регуляторов трансляции сигнального комплекса mTORC1 в ответ на истощение клеточной энергии, что, как правило, бывает при физической нагрузке. Таким образом, влияние на АМФК и mTORC1 может приводить к тому, что, несмотря на увеличение мышечной силы, не происходит гипертрофии мышц. Что согласуется с результатами нашего метаанализа – применение метформина у пациентов с различным метаболизмом глюкозы (СД 2 типа, НТГ, преддиабетом) не привело к значимым изменениям композиции тела, но достоверно увеличило мышечную силу на 0,5 кг (SMD = 0,5241 ДИ (0,2265; 0,8217), $p = 0,0006$).

В исследовании MASTERS [Walton и др., 2019] применение метформина в комбинации с силовыми тренировками у пожилых пациентов, не страдающих СД 2 типа, не дало статистически значимого прироста силы разгибания колена в

сравнении с группой плацебо (увеличение сила на $23,1 \pm 18,9\%$ в группе плацебо и на $15,3 \pm 18,5\%$ в группе метформина, $p = 0,055$). Результаты исследования Laksmi P. W. [Laksmi и др., 2017] не демонстрируют существенной статистической разницы в силе хвата руки у пожилых пациентов, не имевших нарушения метаболизма глюкозы (в среднем в группе плацебо 20 кг, в группе, получавшей метформин – 24 кг), тогда как было отмечено значительное улучшение средней скорости походки в группе метформина на $0,13 \pm 0,24$ м/сек ($p = 0,024$).

Таким образом, метаанализ позволил подтвердить, что применение метформина оказывает влияние на мышечную силу, что позволяет рассматривать этот препарат для лечения саркопении.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА У ПАЦИЕНТОВ С САРКОПЕНИЕЙ, ПРЕДИАБЕТОМ И ХСН: ФОКУС НА ФИЗИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ И МЕТАБОЛИЗМ КЦЖК

Предиабет – это распространённое нарушение углеводного обмена, при котором показатели уровня глюкозы в крови превышают референсные значения, но ещё не достигают диагностического порога сахарного диабета 2-го типа (СД 2) [American Diabetes Association Professional Practice Committee и др., 2024]. С возрастом распространённость предиабета увеличивается, что обусловлено возрастными изменениями в регуляции гомеостаза глюкозы, снижением чувствительности к инсулину и модификацией метаболической активности тканей. Наличие предиабета у пожилых пациентов ассоциировано с более высоким риском саркопении и сердечно-сосудистых осложнений, в частности, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Метформин – один из наиболее часто применяемых пероральных сахароснижающих препаратов. Он обладает многофакторным (плейотропным) действием, выходящим за рамки исключительно гипогликемического эффекта. Растущие доказательства свидетельствуют о том, что основное место реализации его терапевтического потенциала – это кишечник. Несмотря на то, что биодоступность метформина составляет около 50%, его накопление в кишечной стенке превышает концентрацию в плазме крови более чем в 300 раз, что делает кишечник ключевым органом-мишенью препарата у человека [Stepensky и др., 2002]. Воздействие метформина на здоровье кишечника может быть обусловлено его способностью модифицировать состав кишечной микробиоты. Современные исследования на животных моделях и в популяционных наблюдениях показали, что метформин способствует восстановлению микробного баланса, снижает выраженность дисбиоза, а также повышает численность бактерий, таких как *Akkermansia muciniphila*, которые участвуют в расщеплении муцина и продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [De La Cuesta-Zuluaga и др., 2017; Wu и др., 2017]. Последние, в свою очередь, обла-

дают выраженными противовоспалительными и метаболически активными свойствами, способствуя улучшению инсулинорезистентности и снижению системного воспаления. На этом фоне особый интерес представляет оценка действия метформина у пациентов, сочетающих предиабет, саркопению и ХСН – состояний, в основе которых лежат общие патофизиологические механизмы: хроническое воспаление, митохондриальная дисфункция и нарушение межорганного взаимодействия.

Настоящий раздел посвящен исследованию влияния метформина пролонгированного действия на уровни КЦЖК, физическую работоспособность и мышечную силу у данной категории пациентов.

В исследование было включено 27 пациентов (женщин – 12 (45%), мужчин – 15 (55%)) с хронической сердечной недостаточностью, саркопенией и предиабетом. Средний возраст участников составил $68 \pm 9,8$ лет. Все пациенты были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам. Не отмечено статистически значимых различий между группами по следующим параметрам: сила хвата кисти ($p > 0,9$), мышечная функция по результатам тестов SPPB ($p = 0,7$), скелетно-мышечная масса ($p = 0,3$), а также уровень глюкозы плазмы ($p = 0,6$). После включения в исследование все участники были рандомизированы на две группы. Первая группа ($n=14$) получала метформин пролонгированного высвобождения в дополнение к рекомендациям по здоровому образу жизни. Вторая группа ($n=13$) – контрольная – следовала исключительно немедикаментозным рекомендациям. Пациентам первой группы метформин назначался в стартовой дозе 750 мг с последующей титрацией до 1500 мг/сутки в течение 10–15 дней в зависимости от индивидуальной переносимости. В случае развития побочных эффектов или недостаточной переносимости терапия продолжалась в минимально переносимой дозировке.

Концентрацию КЦЖК в сыворотке рассчитывали по площади пика кислоты, существенных различий по уровню КЦЖК между участниками не выявлено, результаты представлены в табл.65. Анализ уровней КЦЖК показал значительные отклонения от референсных значений в обеих группах, за исключением iC6.

Табл. 65. Уровни короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в первый день исследования и через 6 месяцев

Показатель	Группа, получающая метформин (n=14')		p ²	Контрольная группа, (n=13')		p ²	Межгрупповые различия (1-ый день), p ²	Межгрупповые различия (через 6 месяцев), p ²
	1-й день	через 6 месяцев		1-й день	через 6 месяцев			
Пропановая кислота, нг/мл	4116 [3374; 6702]	3525 [2770; 4040]	0,2	7556 [5234; 10957]	6140 [4630; 8080]	0,5	0,076	0,003
Изобутановая кислота, нг/мл	16721 [11971; 33894]	1495 [848; 4878]	<0,001	21035 [7948; 28202]	13300 [10500; 16700]	0,6	0,6	<0,001
Бутановая кислота, нг/мл	18896 [15040; 21858]	11950 [9498; 12750]	<0,001	18,464 [12554; 22671]	17900 [10200; 21700]	0,6	>0,9	0,2
2-метилбутановая кислота, нг/мл	8586 [7254; 10390]	924 [323; 1883]	<0,001	10580 [8711; 13592]	9790 [6750; 10500]	0,13	0,076	<0,001
3-метилбутановая кислота, нг/мл	15970 [9494; 18733]	330 [221; 3630]	<0,001	12881 [10533; 15098]	14400 [11000; 18000]	0,4	0,4	<0,001
Пентановая кислота, нг/мл	389 [343; 663]	286 [238; 496]	0,3	602 [407; 708]	479 [249; 727]	0,7	0,5	0,2

Окончание таблицы 65

Показатель	Группа, получающая метформин (n=14 ¹)		p ²	Контрольная группа, (n=13 ¹)		p ²	Межгрупповые различия (1-ый день), p ²	Межгрупповые различия (через 6 месяцев), p ²
	1-й день	через 6 месяцев		1-й день	через 6 месяцев			
4-метилпентановая кислота, нг/мл	142 [103; 195]	114 [105; 132]	0,3	132 [89; 178]	152 [110; 172]	0,4	>0,9	0,089
Гексановая кислота, нг/мл	1423 [1306; 1874]	549 [499; 702]	<0,001	132 [89; 178] 1815]	1590 [1210; 1820]	0,6	0,5	<0,001
¹ Median (IQR)								
² Wilcoxon rank sum exact test; Wilcoxon rank sum test								

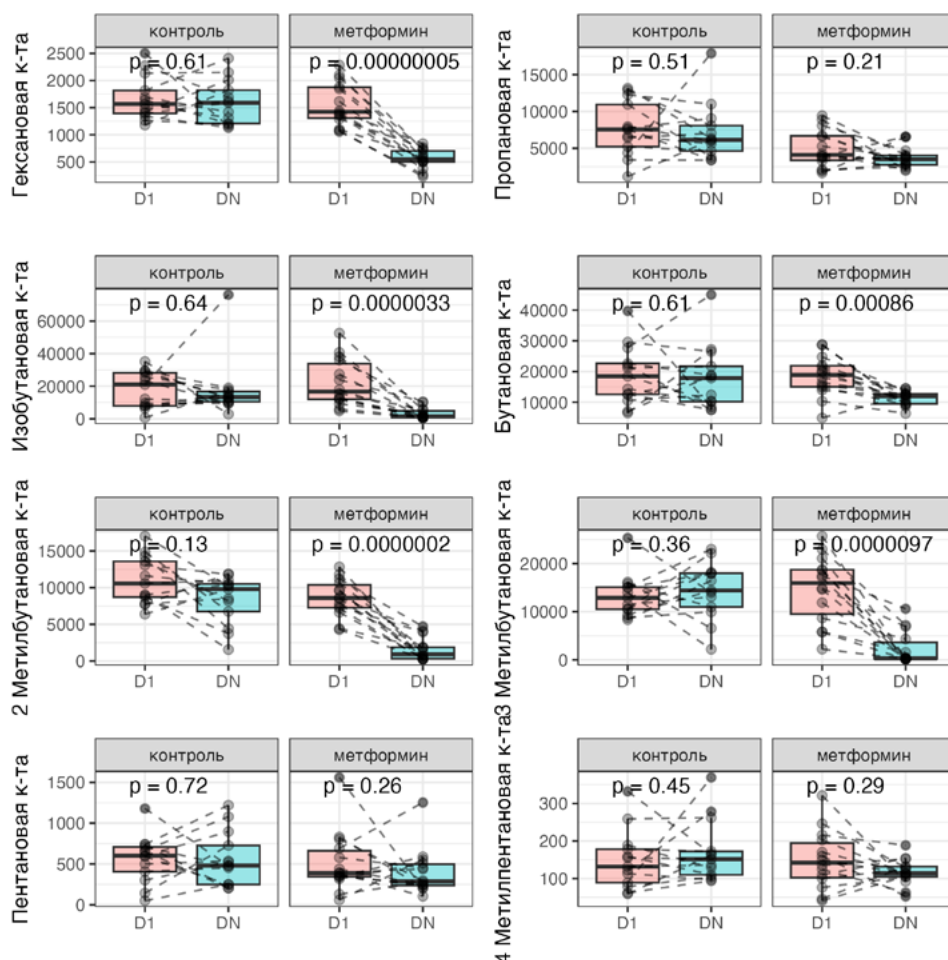


Рис. 51. Уровни короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в плазме крови у пациентов с ХСН

На рис. (Рисунок. Уровни короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в плазме крови у пациентов с ХСН) представлены уровни изучаемых КЦЖК в первый день исследования (D1) и через 6 месяцев (DN) для контрольной группы и группы, получавшей метформин. Рисунок наглядно иллюстрирует достоверное снижение уровней практически всех КЦЖК за исключением пентановой кислоты ($p = 0,72$ в контрольной группе и $p = 0,26$ в группе, получавшей метформин), 4-метилпентановой кислоты ($p = 0,45$ в контрольной группе и $p = 0,29$ в группе, получавшей метформин) и пропановой кислоты ($p = 0,51$ в контрольной группе и $p = 0,21$ в группе, получавшей метформин).

Анализ изменений композиции тела между первым днем (D1) и последним днем (DN) исследования показал, что межгрупповые различия не достигли статистической значимости. Так, различия в следующих параметрах не были статистически значимыми: скелетно-мышечная масса $p = 0,13$, внеклеточная жидкость $p = 0,3$, жировая масса тела $p = 0,6$, сила хвата кисти $p = 0,8$.

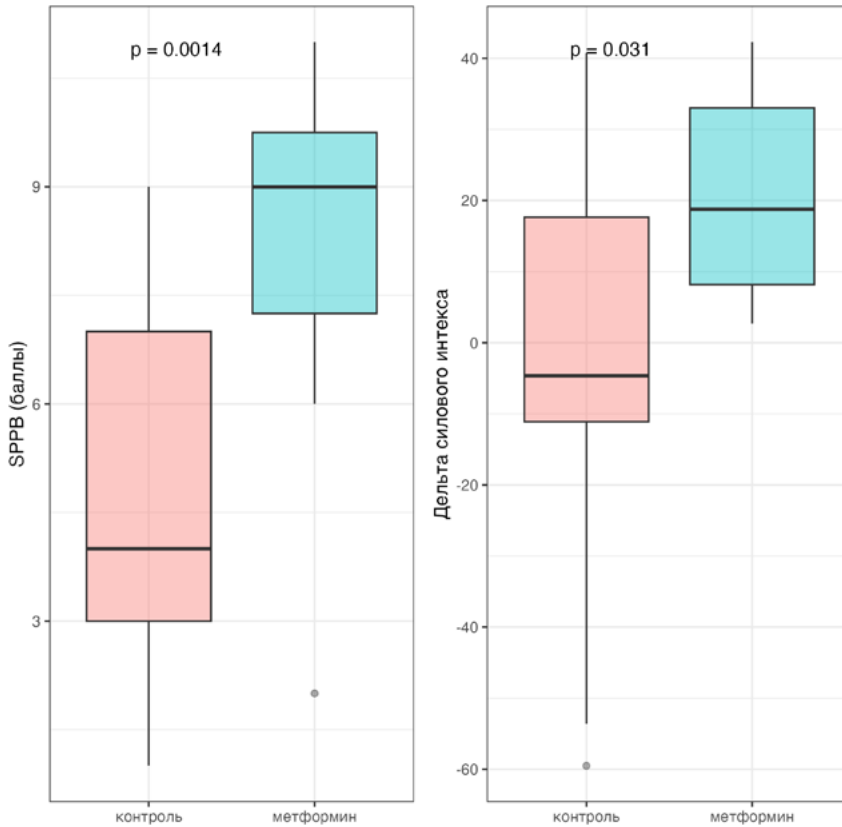


Рис. 52. Изменение физической работоспособности (SPPB тест) и Δ силового индекса

На рис. (Рисунок. Изменение физической работоспособности (SPPB тест) и Δ силового индекса) представлены данные о влиянии лечения метформином пролонгированного высвобождения на физическую работоспособность и силовой индекс у пациентов через 6 месяцев наблюдения.

Левая панель показывает распределение баллов по шкале SPPB в контрольной группе и группе, получавшей метформин. Медианный балл SPPB в контрольной группе составил 4 [3,0; 9,5], тогда как в группе, получавшей метформин, медианный балл составил 9 [7,25; 9,75]. Различие между группами оказалось статистически значимым ($p = 0.0014$), что свидетельствует о положительном влиянии метформина на физическую работоспособность пациентов.

Правая панель иллюстрирует разницу силового индекса (Δ Силовой индекс) в контрольной группе и группе, получавшей метформин, между первым и последним днем исследования. В контрольной группе медианное изменение составило -4,65 [-11,09; 17,66], тогда как в группе, получавшей метформин, медианное изменение составило 18,75 [8,17; 33,03]. Различие между группами также было статистически значимым ($p = 0.031$), что указывает на значительное улучшение силового индекса у пациентов, получавших метформин, по сравнению с контрольной группой.

Все большее внимание уделяется взаимосвязи между метаболитами микробиоты и ХСН. КЦЖК, являясь продуктами кишечной микробиоты, могут служить индикатором её состояния [Mareev и др., 2021]. В этом исследовании мы обнаружили увеличение содержания уровня таких КЦЖК, как: пропановая кислота (C3), бутановая кислота (C4), изобутановая кислота (iC4), пентановая кислота (C5), 2-метилбутановая кислота (α C5), 3-метилбутановая кислота (β C5), гексановая кислота (C6), 4-метилпентановая кислота (iC6)). Такой высокий уровень КЦЖК в периферической крови у пациентов с ХСН может быть обусловлен нарушением целостности кишечного барьера. Гемодинамические нарушения у пациентов с ХСН приводят к гипоксии и отеку кишечной стенки, что вызывает нарушение ее барьерной функции и повышенную проницаемость. Это состояние, известное как «дырявый кишечник», также связано с нарушением двигательной функции кишечника, синдромом избыточного бактериального роста, бактериальной транслокацией и активацией воспалительных процессов [Graziani и др., 2019; Sandek и др., 2007; Tuerhongjiang и др., 2021].

Изменение состава микробиоты может привести к дисбалансу между полезными и патогенными бактериями, что также может увеличить уровень КЦЖК. Это, в свою очередь, способствует возникновению воспалительных процессов и метаболических нарушений, включая снижение мышечной массы и развитие саркопении [Salazar и др., 2023; Yukino-Iwashita и др., 2022].

Метформин является препаратом первой линии, широко применяемым в настоящее время не только для лечения сахарного диабета 2 типа, но и для лечения предиабета. Исследования показали [Wu и др., 2017], что метформин изменяет состав и функцию микробиоты кишечника, увеличивая массу бокаловидных клеток и выработку муцина, тем самым уменьшая синдром повышенной проницаемости кишечника и воспаление [Ahmadi и др., 2020; Mueller и др., 2021]. В результате этого можно предположить снижение уровня КЦЖК в плазме крови, что потенциально может способствовать улучшению метаболического профиля и снижению риска воспалительных процессов, связанных с повышенным уровнем КЦЖК.

В исследовании Noel T. Mueller и соавт. [Mueller и др., 2021] было показано, что применение метформина снизило уровень бутановой и пентановой кислот через 6 месяцев, что согласуется с нашими данными. Лечение метформином в течение 6 месяцев привело к достоверному снижению уровня КЦЖК в плазме крови, включая не только пентановую и бутановую кислоты, но также изобутановую, 2-метилбутановую, 3-метилбутановую и гексановую кислоты.

Известно, что лечение метформином приводит к изменению композиции тела, наиболее часто отмечается снижение жировой массы [Aghili и др., 2014; Rodríguez-Moctezuma и др., 2005; Wang и др., 2013b]. Однако влияние метформина на мышечную массу остается спорным. Так, ряд исследований [Musi и др., 2002; Wang и др., 2013b] демонстрирует, что безжировая масса тела существенно не изменилась при лечении метформином. Напротив, Christine G. Lee и соавт. [Lee и др., 2011], в своем многоцентровом продольном когортном исследовании, включавшем 3752 амбулаторных пациента, наблюдали значительную меньшую потерю общей и аппендикулярной мышечной массы у па-

циентов, принимавших метформин, по сравнению с пациентами с нелеченым диабетом или диабетом, лечившимися без метформина. Проведенный нами метаанализ 15 клинических исследований [Sokolova и др., 2021], включивших 391 пациента, оценил влияние метформина на тощую массу тела (ТМТ), жировую массу, мышечную силу и мышечную функцию, что позволило косвенно оценить потенциальное влияние метформина на саркопению. В группах сравнения (194 пациента, получавших метформин, и 197 пациентов, получавших плацебо) не было значимых изменений в композиции тела у пациентов с различным метаболизмом глюкозы (СД 2 типа, нарушенная толерантность к глюкозе, преддиабет). В среднем, ТМТ увеличилась на 0,9 кг (MD 0,88; 95% ДИ -0,11; 1,87; $p = 0,0818$), жировая масса снизилась на 0,7% (MD -0,69; 95% ДИ -1,54; 0,17; $p = 0,1170$), однако достоверно увеличилась мышечная сила на 0,5 кг (SMD = 0,52; 95% ДИ 0,23; 0,82; $p = 0,0006$).

В настоящем исследовании мы наблюдали достоверно значимое улучшение физической работоспособности по результатам теста SPPB ($p = 0,0014$), а также улучшение мышечной силы ($p = 0,031$) у пациентов, получавших метформин пролонгированного действия. Однако достоверно значимой динамики изменения мышечной массы по сравнению с контрольной группой мы не отметили ($p = 0,13$).

Учитывая, что высокое содержание КЦЖК в плазме крови может оказывать негативное влияние на мышечную массу, силу и функцию через несколько механизмов [Blaak и др., 2020], таких, как инсулинорезистентность, хроническое воспаление, оксидативный стресс и нарушение митохондриальной функции, применение метформина пролонгированного высвобождения имеет преимущества в назначении пациентам с ХСН, саркопенией и предиабетом. Это обусловлено его способностью улучшать чувствительность к инсулину, повышать барьерные функции и уменьшать воспалительные процессы, что, в свою очередь, способствует сохранению мышечной массы и улучшению общей физической функции.

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ НУТРИТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ САРКОПЕНИИ

Скелетные мышцы составляют около 40% массы тела человека и необходимы не только для обеспечения двигательной активности, но и играют ключевую роль в метаболической и иммунной регуляции. Многоядерные миофибриллы, основные компоненты скелетных мышц, традиционно, в зависимости от скорости их сокращения, подразделяются на «медленные (тип I), быстро сокращающиеся (тип IIА, тип IIХ) и промежуточные гибридные волокна». Волокна также различаются по белковому составу и характеристике основного метаболического процесса (окислительный или гликолитический). Миофибриллы окружены моонуклеарными мышечными стволовыми клетками, которые могут запускать процесс роста новых миофибрилл после повреждения мышечной структуры. В сложной структуре мышц также выделяют: фиброб-

ласты, сосудистую сеть, иммунные клетки, шванновские клетки и нейронные аксоны, передающие потенциалы действия к миофибриллам.

Естественный процесс старения скелетных мышц характеризуется потерей как мышечной массы, так и силы, что приводит к развитию саркопении в пожилом возрасте. Важно учесть, что уменьшение составляет примерно 8% каждые десять лет, начиная с 40-летнего возраста и 15% после 70 лет [Cruz-Jentoft и др., 2014]. У здоровых взрослых после 50-летнего возраста наблюдается ежегодное уменьшение мышечной массы в среднем на 1–2%, при этом снижение мышечной силы происходит еще быстрее – около 1,5% в год [Gopinath, Rando, 2008; Kedlian и др., 2024; Nilwik и др., 2013]. В процессе старения происходит уменьшение:

- количества и размера быстро сокращающихся миофибрилл,
- количества моонуклеарных мышечных стволовых клеток,
- уменьшение активации и пролиферации моонуклеарных мышечных стволовых клеток в ответ на стимулы.

В настоящее время изучены и другие факторы старения мышц: старение стволовых клеток, денервация, нарушение метаболизма и хроническое воспаление [Chini и др., 2020; Kuswanto и др., 2016; Larsson и др., 2019]. Низкоуровневое системное воспаление, потеря гомеостаза мышечного белка, митохондриальная дисфункция и снижение количества и функция клеток-сателлитов, по-видимому, являются ключевыми факторами, потенцирующими механизмам саркопении. У пожилых людей уже после нескольких дней постельного режима или кратковременной госпитализации наблюдается снижение синтеза мышечных белков примерно на 30%, что может приводить к потере до 1 кг мышечной массы всего за трое суток. Для сравнения, у молодых пациентов аналогичное снижение мышечной массы – около 0,5 кг – происходит лишь спустя четыре недели в аналогичных условиях.

Изменения, сопутствующие старению, такие как анорексия, изменения состава тела, стоматологические проблемы, снижение сенсорных функций, социально-экологические факторы, часто приводят к развитию клинически значимого сниженного питания, в первую очередь, из-за недостаточного потребления нутриентов [Agarwal и др., 2013]. В этой связи важно помнить, что полноценное потребление пищи является основным требованием к лечебному процессу, обеспечивающему оптимизацию мышечной массы и ее функции у пожилых людей. Данные, имеющиеся сегодня, позволяют считать, что соответствующее рекомендациям потребление количества белков, адекватные физические упражнения и добавки витамина D (при его дефиците) являются основными требованиями к питанию для достижения поставленной цели-коррекции саркопении. Здоровым людям старше 65 лет рекомендуется ежедневное потребление белков 1–1,2 г/кг/день. Уровень потребления белка 1,2–1,5 г/кг/день рекомендован при наличии острой воспалительной патологии или декомпенсации хронического заболевания. Предпочтение отдается сывороточным белкам, с высоким содержанием незаменимых аминокислот и богатым лейцином. При каждом приеме пищи потребление белков должно варьироваться от 25 до 30 граммов, с потреблением лейцина от 2,8 до 3 граммов, и это должно быть обеспечено, по крайней мере, два

раза в день. Минимальное ежедневное потребление лейцина должно составлять 78,5 мг/кг [Szwiega и др., 2021]. Добавление в рацион незаменимых аминокислот представляется перспективным направлением, поскольку эти аминокислоты быстро усваиваются пищеварительной системой без дополнительного потребления энергии распада аденозинтрифосфата, в соответствии с градиентом концентрации крови/цитоплазма клетки. Наконец, прием незаменимых аминокислот в свободной форме является более эффективным анаболическим воздействием на мышечную систему, чем прием равного количества аминокислот в составе белков [Giacosa и др., 2024; Szwiega и др., 2021].

Недоедание представляет собой большую клиническую проблему у пожилых людей, при этом данные показывают, что до 22% пожилых людей недоедают, а более 45% подвержены риску недоедания [Kaiser и др., 2010]. Скелетные мышцы - ключевое место для поглощения и хранения глюкозы и крупнейший резервуар белков и свободных аминокислот в организме, который играет решающую роль в глобальном метаболическом гомеостазе, а потому зависит от статуса питания [Meuer и др., 2002]. Нарушения питания, в сочетании с возрастными изменениями – включая хроническое воспаление, усиление окислительного стресса и гормональные сдвиги – играют ведущую роль в развитии саркопении. Это состояние характеризуется прогрессирующей и распространенной утратой мышечной массы и силы, сопутствующей старению, и выступает одной из основных причин инвалидизации, повышения заболеваемости и смертности среди пожилых людей [Liguori и др., 2018]. По текущим оценкам в реальной клинической практике 5–10% пожилых людей в возрасте 60–70 лет и 11–50% людей старше 80 лет сталкиваются с этой проблемой [Shafiee и др., 2017]. Поддержание гомеостаза мышц регулируется действием специфичных для мышц факторов транскрипции и эпигенетических регуляторов. К ним относятся метилирование ДНК, модификация гистонов, а также не кодирующие микроРНК (миРНК). Изменение профилей miRNA и микробиоты кишечника рассматриваются как потенциально новые механизмы, активно изучаемые в современной клинике [Zhang, Yu, Wang, 2020], особенно с учетом того факта, что белками или аминокислотами можно усилить активность ряда микроРНК. МикроРНК - это:

- эндогенные малые не кодирующие РНК, которые контролируют экспрессию генов в различных тканях,
- молекулы, длиной приблизительно 21–22 нуклеотида, способные регулировать экспрессию своих мишеней путем связывания с 5'UTR, кодирующими областями или 3'UTR мРНК, вызывая трансляционное ингибирование или деградацию мРНК [Bianchi и др., 2017],
- в скелетных мышцах ряд микроРНК, (обозначаются как миомиРНК), участвуют в физиологических процессах, таких как рост, развитие и поддержание мышечной массы и функции.

В скелетных мышцах были идентифицированы микроРНК: микроРНК-1, микроРНК-133a, микроРНК-133b, миРНК-206, миРНК-208b, миРНК-486, миРНК-499. Сравнительные исследования молодых и старых мышечных тканей грызунов, обезьян и людей показали дифференциальную экспрес-

сию нескольких микроРНК, участвующих в контроле миогенных процессов. Следовательно, изменение экспрессии miRNA может возникнуть в процессе старения и может быть связано с развитием саркопении [Fochi и др., 2020; Margolis и др., 2017; Mercken и др., 2013]. miR-1, miR-206, miR-133, miR-188 и miR-27 являются потенциальными регуляторами процесса регенерации мышц, в частности, miR-1, miR-133, и miR-206 индуцируются при фиксации сателлитных клеток. Мышечная инъекция коктейля miRNA, включая miR-1, miR-133 и miR-206, в эксперименте при повреждении скелетных мышц крысы, повышала регенерацию мышц и предотвращала развитие фиброза [Nakasa и др., 2010]. Установлено, что miR-27 играет решающую роль в регенерации мышц. Известно, что некоторые питательные вещества, такие как аминокислоты и глюкоза, могут изменять экспрессию miRNA [Chen и др., 2013]. Было показано, что лейцин вызывает пролиферацию сателлитных клеток и увеличивает размер и прочность регенерирующих волокон. Прием незаменимых аминокислот вызвал значительное увеличение активности miR-1, miR-23a, увеличение активности miR-133a/b и miR-206, по-видимому, регулируется mTOR – *серин-треониновой протеинкиназой (регулятор клеточного метаболизма, роста и выживания клеток)*, главным посредником клеточного потребления и восприятия питательных веществ и ключевого регулятора роста и гипертрофии скелетных мышц [Ge, Chen, 2012]. Эти данные позволили Zhang Y [Zhang и др., 2016] предложить патофизиологическую модель, объясняющую механизм благотворного влияния нутриентов на саркопению. Модель предполагает активизацию оси «нутриенты-mTOR-миомиР (miR-133a/b и miR-206)». В соответствии с этой моделью, в условиях низкого содержания нутриентов (при голодании и недостатке аминокислот и глюкозы) mTOR неактивен и, следовательно, не приводит к снижению экспрессии miR-133a/b и miR206, следовательно, нет влияния на объём и силу мышц. Так, при потреблении изолированного пищевого белка, не превышающего ~ 0,3 г/кг массы тела, синтез мышечных белков замедляется, а скорость катаболизма аминокислот за счет окисления и образования мочевины увеличивается, и поэтому меньше аминокислот доступно для миосинтеза [Stokes и др., 2018]. Согласно клиническим рекомендациям по старческой астении, утвержденным в России (Ткачева О.Н. с соавт., 2020), ежедневная потребность в калориях для здоровых пожилых пациентов составляет 30 ккал/кг массы тела, в белках – 1-1,2 г/кг массы тела [Tkacheva и др., 2020]. Согласно рекомендациям Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN), пожилым и старшим возрастным группам рекомендуется потребление белка в диапазоне от 1,2 до 1,5 г на килограмм массы тела в сутки. В случае выраженного дефицита питания или при наличии тяжёлых заболеваний суточная потребность возрастает и составляет не менее 2 г/кг массы тела. Как было отмечено выше, саркопении часто сосуществует с недоеданием. Поэтому рутинный скрининг состояния питания и ранняя диагностика недоедания у пожилых людей имеют важное значение в реальной клинической практике. К сожале-

нию, следует признать, что анализ этого аспекта состояния пациента очень редко проводится при осмотре пациента. Так, в Обзоре здоровья, старения и выхода на пенсию в Европе треть пациентов старше 80 лет сообщили, что их не взвешивал врач общей практики; и они не получали рекомендаций по диете от своего врача или других медицинских работников [Artaza-Artabe и др., 2016]. Снижение потребления пищи в пожилом возрасте способствует потере веса, что влияет на мышечную массу, силу и физическую функцию. Важность адекватного питания в пожилом возрасте проанализирована в исследованиях, изучающих влияние диеты на мышечную массу и физическую функцию. В ходе изучения этой проблемы были исследованы различные формы нутритивной поддержки: отдельные нутриенты, добавляемые к базовой диете, различные режимы приема нутриентов, роль различных доз нутриентов и роль различных диет. В наблюдательных исследованиях исследовалась роль различных доз протеина, витамина D, антиоксидантов, включая каротиноиды, селен и витамины E и C, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты. Главной идеей, лежащей в основе всех моделей исследований, была идея, что нутритивная поддержка пациента с саркопенией, в частности, прием аминокислот может привести к увеличению мышечной силы, в том числе к улучшению функционального состояния мышц. Однако уровень доказанности этого предположения остается невысоким и основан на результатах обсервационных исследований, либо на результатах непродолжительных контролируемых клинических исследованиях. В основном эти исследования посвящены оценке влияния отдельно взятого нутриента, например протеина, Ω -3 ПНЖК, витамина D на какой-то параметр функционального состояния мышечной системы (мышечная сила, скорость ходьбы, суммарный балл теста SPPB).

Пищевой белок

Пищевой белок служит основным источником аминокислот, необходимых для построения мышечного белка, а также выступает в качестве анаболического сигнала, активирующего процессы синтеза белка в организме. В исследовании, проведенном Groen B.B.L и коллегами, с использованием 20 г изотопно-меченого казеина у молодых добровольцев было показано, что в течение пяти часов после приёма пищи около 55% аминокислот, высвобожденных в процессе переваривания, становились доступными для синтеза белка. При этом примерно 11% (в среднем $2,2 \pm 0,3$ г) этих аминокислот непосредственно вовлекались в процесс *de novo* синтеза мышечного белка [Groen и др., 2015]. У пожилых людей важной проблемой остаётся снижение чувствительности мышечной ткани к пищевому белку, что ослабляет анаболический отклик. Это явление требует увеличения потребления белка для обеспечения адекватного азотистого баланса и предотвращения возрастной потери мышечной массы и силы [Wolfe, Miller, Miller, 2008]. Wall B.T сравнил скорости синтеза мышечного белка после абсорбции и после приема пищи в больших группах молодых

и пожилых мужчин [Wall и др., 2015]. Синтез мышечного белка в состоянии после абсорбции не различался между группами. Однако скорость синтеза после приема 20 г белка была на 16% ниже у пожилых мужчин. Начиная с конца 90-х годов прошлого века большое количество исследований было посвящено влиянию различных доз потребляемого протеина на функцию мышечной системы. Не углубляясь в детали отдельных исследований, рассмотрим результаты метаанализа Robert W Morton 2017 года [Morton и др., 2018] (включено 49 контролируемых, рандомизированных исследований, продолжительностью более 6 недель; 1863 пациента). Данные анализа позволили установить, что увеличение дозы потребляемого протеина приводит к увеличению мышечной силы (+ 2.49кг 95% CI 0.64 – 4.33); увеличению тощей массы тела (+0.30 кг 95% CI 0.09 – 0.52); увеличению площади поперечного сечения мышечного волокна (+7.2 mm² 95% CI 0.20 – 14.30). Все изменения достоверны $p < 0.05$. Прирост мышечной массы был достоверно меньшим у более пожилых пациентов. Тренировки на выносливость приводили к самому выраженному приросту мышечной массы на фоне увеличенного потребления протеина + 0.75 кг 95% CI 0.09–1.40, $p = 0.03$ vs любая другая программа тренировок. Увеличение суточного потребления протеина более 1.62 г/кг/день не приводило к дальнейшему приросту мышечной массы. Таким образом, простое увеличение потребляемого суточного количества протеина приводило к росту как мышечной силы, так и размера отдельного мышечного волокна. В ряде наблюдательных исследований удалось установить связь низкого потребления белка с потерей мышечной массы и силы в пожилом возрасте. В исследовании «Health ABC study» была обнаружена существенно большая потеря мышечной массы, оцененная с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, в течение 3-летнего периода наблюдения среди пожилых мужчин и женщин, проживающих в интернате, с исходно более низким уровнем потребления белка. Участники с потреблением белка в верхней квинтиле (среднее потребление $\pm$ SD; $1,2 \pm 0,4$ г/кг массы тела) потеряли на 40% меньше мышечной массы в течение периода наблюдения по сравнению с участниками из нижней квинтили ($0,8 \pm 0,3$ г/кг) [Houston и др., 2008]. В более поздних исследованиях: Инициативы по охране здоровья женщин Women's Health Initiative [Beasley и др., 2013] 961 и анализе когорты Framingham offspring cohort [McLean и др., 2016] было установлено, что исходно более высокое потребление белка было связано с достоверно меньшими потерями в силе захвата в течение всего периода исследования.

В проспективном когортном исследовании пожилых людей, проживающих в общине в Тасмании Tasmanian older adult cohort study, также была подтверждена связь большего исходного потребления белка с большей мышечной массы конечностей, однако достоверных различий в силе захвата не наблюдалось [Scott и др., 2010]. С другой стороны, анализ у 339 прежде здоровых, но иммобилизированных людей, влияния пищевых добавок, включающих белки, витамины, жиры, на мышечную силу, распределение типов мышечных волокон и объем мышечной массы не выявил достоверного влияния [Xie и др., 2023].

В целом данные свидетельствуют о том, что добавление белка должно иметь клинический потенциал для замедления возрастной саркопенической

потери мышечной массы, особенно среди пожилых людей с низким исходным потреблением белка.

Представляет практический интерес проанализировать дозы протеина, изученные в клинических исследованиях. Так, в исследовании Houston D. K. [Houston и др., 2008] уровень употребляемого белка в верхней квинтили составил $\geq 1,2$ грамма/кг/день, а в нижней $\leq 0,8$ грамм/кг/день. Употребление белка более 1,2 грамма/кг/день ассоциировалось с меньшим снижением величины тощей массы тела, различие между верхней и нижней квинтилями составило 40%. В исследовании Kobayashi S [Kobayashi и др., 2013] рассчитывали дневную дозу белка (в нижней квинтили она составила $\leq 62,9$ грамма/ден, а в верхней 76,1 – 84,3 грамма/день), что в пересчете на 1 кг веса 60-ти килограммового человека составит уровни от 1,05 гр/кг до 1,4 гр/кг. В этом исследовании уровни потребляемого белка выше, чем 1,16 гр/кг достоверно снижали риски развития старческой немощности. Уровень потребления белка ≥ 1.2 гр/кг/день, достоверно повышающий величину мышечной массы, подтвержден в исследовании Genago Pde S [Genago и др., 2015].

Анализ связи между потреблением белка с пищей и массой скелетных мышц у 3213 жителей среднего и пожилого возраста в общине материкового Китая (12-недельное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование пожилых людей в возрасте 70-85 лет с ≥ 1 из критериев астении Cardiovascular Health Study и баллом по мини-оценке питания $\leq 23,5$ ($n = 120$)). Участники были рандомизированы в 1 из 3 групп: 0,8, 1,2 или 1,5 г белка / кг/день. Первичными конечными результатами были: масса скелетных мышц аппендикса (ASM) и индекс массы скелетных мышц (SMI), измеренные с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. После 12-недельного вмешательства группа, принимавшая 1,5 г белка, имела более высокий ASM (среднее значение $\pm$ SD: $0,52 \pm 0,64$ по сравнению с $0,08 \pm 0,68$ кг, $P = 0,036$) и SMI (ASM/вес: $0,87\% \pm 0,69\%$ по сравнению с $0,15\% \pm 0,89\%$, $P = 0,039$; ASM/ИМТ: $0,02 \pm 0,03$ по сравнению с $0,00 \pm 0,04$, $P = 0,033$; соотношение ASM: жир: $0,04 \pm 0,11$ по сравнению с $-0,02 \pm 0,10$, $P = 0,025$), чем группа, принимавшая 0,8 г белка. Группа d-1. Кроме того, скорость походки была улучшена в группе 1,5 г белка по сравнению с группой 0,8 г белка ($0,09 \pm 0,07$ по сравнению с $0,04 \pm 0,07$ м/с, $P = 0,039$). Не было выявлено существенных различий между группами 1,2 и 0,8 г белка по мышечной массе и физической работоспособности. Не наблюдалось никаких вредных побочных эффектов. Результаты исследований свидетельствуют о том, что потребление белка в объеме 1,5 г на килограмм массы тела в сутки оказывает наибольший положительный эффект в предотвращении саркопении и мышечной слабости по сравнению с более низкими уровнями потребления – 0,8 и 1,2 г/кг – у пожилых людей с риском недоедания и признаками прехрупкости или хрупкости. Кроме того, было установлено, что участники, ежедневно потреблявшие более 0,96 г белка на килограмм массы тела, обладали большей мышечной массой по сравнению с теми, чей уровень потребления не превышал 0,96 г/кг. Среди пожилых людей в возрасте 70–85 лет, те, кто потреблял 1,5 г/(кг/день) белка непрерывно в течение

12 недель, имели более высокую массу скелетных мышц и индекс массы и более высокую скорость походки, в то время как другие две группы (0,8 и 1,2 г/кг/день белка соответственно) не имели значительных различий с точки зрения мышечной массы и физической работоспособности [Park, Choi, Hwang, 2018].

Всемирная организация здравоохранения и Национальная академия наук США в настоящее время рекомендуют суточную норму белка (RDA) в размере 0,8 г/кг/день для взрослых, но это значение применимо ко всем возрастам, независимо от пола, физической активности или состояния здоровья. Данные РКИ среди пожилых людей, а также потребности пожилых людей в белке, измеренные с помощью метода индикаторного окисления аминокислот (IAAO), свидетельствуют о том, что эта доза не соответствует физиологическим потребностям пожилых людей в белке. Расчетная средняя потребность в белке (EAR) и RDA, измеренная с помощью технологии IAAO, составила 0,94 и 1,24 г/кг/день у пожилых мужчин и 0,96 и 1,29 г/кг/день у пожилых женщин соответственно [Raffi и др., 2016]. Ряд экспертов предложили увеличить рекомендации по диетическому белку для групп старшего возраста до 1,0–1,2 г/кг массы тела в день, при этом подчеркивая необходимость дополнительных исследований для оценки влияния различных белков на физическую функцию мышечной ткани.

Таким образом, уровень потребления белка для пожилых пациентов с саркопенией составляет 1.0 - 1.2 гр/кг/день (60 – 72 грамма белка в день). Обсуждая с пациентом его ежедневное питание, важно помнить, сколько грамм белка содержится в обычных продуктах. Так, в 1 яйце содержится 6 грамм белка (80 ккал); куриное мясо белое – 30.7грамм белка/100грамм продукта (170 ккал); говядина, свинина, баранина соответственно 28.6гр. (170ккал), 20гр (298ккал), 22гр (243ккал); мясо рыбы от 17.7 гр/100грамм продукта (минтай) до 23.1 гр/100грамм продукта (горбуша); молоко -3гр/100 грамм продукта; творог 18гр/100грамм продукта; каша геркулес 3гр/100грамм продукта, гречневая каша 3гр/100 грамм продукта; сыр голландский 27гр/100грамм продукта, сыр брынза 18гр/100грамм продукта. Даже беглый опрос пациента позволит сформировать ориентировочное суждение об уровне суточного потребления белка и ккалорий.

Особое внимание в последнее десятилетие было уделено изучению факторов, усиливающих синтез белка, количественной оценке ежедневного рациона пациента, нарушениям всасывания в кишечнике (мальабсорбция) и роли физических тренировок.

1. Было показано, что **аминокислоты** с разветвленной цепью увеличивают синтез белка скелетных мышц, а добавление лейцина, изолейцина и валина использовалось для улучшения спортивных результатов и уменьшения потери мышечной массы [Borack, Volpi, 2016]. В систематическом обзоре и метаанализе установлено, что прием лейцина увеличивает скорость синтеза фракционного мышечного белка у пожилых людей и может быть полезен для решения проблемы возрастного снижения мышечной массы [Xu и др., 2015].

В метаанализе 2017 года Y. Yoshimura [Yoshimura и др., 2017] проанализировано влияние добавления в ежедневный рацион 3 грамм аминокислот x 2 раза/день; 540 мг катехина (активный ингредиент чая) x 1раз/день; 3 грамм аминокислот +

540 мг катехина х 1 раз/день; 12 грамм протеина + 7 грамм аминокислот ежедневно. Из всех исследуемых параметров только сила мышц разгибателей колена увеличилась на 0.11 Nm/кг на фоне приема аминокислот. Не отмечено влияния на другие параметры функционального состояния мышц.

2. Важный аспект проблемы нутритивной поддержки пациентов с саркопенией - это количественная оценка ежедневного рациона пациента и расчет его калоража. 24–36 ккал/кг/день – это нормальный ежедневный уровень для любого пациента, вопрос «а получает ли их пациент в возрасте старше 65 лет?», как правило, имеет отрицательный ответ. Возрастные изменения, включая ухудшение состояния зубов, снижение функции жевательной мускулатуры и развитие так называемой возрастной анорексии (“anorexia of aging”), способствуют уменьшению общего суточного потребления калорий. В результате уровень недостаточности питания (мальнутриции) среди пожилых людей достигает 5–20%.

3. Одним из факторов, существенно влияющих на прогрессирование саркопении, является нарушение процессов всасывания питательных веществ в тонкой кишке (мальабсорбция), возникающее на фоне венозного застоя, воспалительных изменений и фиброзной перестройки слизистой оболочки. В ответ на эти патологические процессы происходит морфологическая трансформация тонкокишечной стенки, включающая: уплощение и атрофию ворсин эпителия, снижение их высоты, утолщение крипт за счёт отёка и инфильтрации клетками воспалительного ряда, увеличение числа бокаловидных клеток, а также расширение пространства между базальной мембраной энтероцитов и капиллярами, обусловленное коллагеновыми отложениями и отёком подслизистого слоя. Эти изменения нарушают транспорт питательных веществ и могут способствовать усугублению белково-энергетической недостаточности у пожилых пациентов [Агутюнов и др., 2008]. Структурные изменения кишечной стенки предопределяют развитие эпителиальной дисфункции и приводят к мальабсорбции жира и белка. Потери нутриентов могут достигать 30%. По-видимому, введение в рацион пациента олигомерных смесей позволит снизить негативное влияние мальабсорбции за счет облегчённого процесса абсорбции. В нашей клинике изучалась эффективность длительной нутритивной поддержки сбалансированной олигомерной смесью «Пептамен» у пациентов с ХСН III-IVФК и саркопенией. В исследование включено 74 пациента (36 в группу нутритивной поддержки, 32 - в контрольную). Пациенты получали питательную смесь в количестве 25% от суточной потребности на протяжении 24 недель, что привело к достоверному приросту ТМТ в среднем на 8,9% (против снижения в контроле на 4,9%). Дистанция 6-минутной ходьбы увеличилась на 29,6% (в контрольной группе отмечено снижение на 19%). Также, нутритивная поддержка привела к достоверному снижению общего количества госпитализаций на 22,2% [Агутюнов Г.П., 2005]. Отдельные олигомерные смеси обладают выраженным противовоспалительным действием. Одним из таких продуктов является Модулен IBD, олигомерная смесь, эффективность которой в рамках нутритивной поддержки была изучена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и саркопенией, сопровождающейся сниженной тощей массой тела и выраженным системным воспалением (уровень С-реактивного белка – более

5 мг/дл). В исследовании [Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Хадышьян Г.Г., 2005], включавшем 69 пациентов (37 человек в основной группе и 32 – в группе сравнения), четырёхнедельное применение Модулена IBD привело к снижению уровня СРБ на 16,4%. Кроме того, в основной группе наблюдалось увеличение тощей массы тела (ТМТ) в среднем на 3,4%, тогда как в контрольной группе отмечалось её снижение на 2,9%. Данные многоцентрового рандомизированного исследования САТУРН-II [Арутюнов Г.П., 2007], проведённого в 33 лечебных учреждениях 24 городов России и включившего 576 пациентов с ХСН и признаками саркопении, подтверждают эффективность нутритивной поддержки с применением сипинговых смесей. За 8 недель интервенции средняя прибавка ТМТ в основной группе составила 1,7 кг, тогда как в контрольной группе был зафиксирован её спад на 0,8 кг. Также было отмечено значительное улучшение толерантности к физической нагрузке: дистанция шестиминутного теста ходьбы увеличилась на 21,3% против 4,5% в группе без дополнительной нутритивной поддержки.

4. Физическая активность, особенно силовые упражнения, играет важную роль в усвоении белка и формировании мышечной массы. Хотя не все исследования, посвящённые комбинации силовых тренировок с приёмом белковых или аминокислотных добавок у лиц старше 65 лет, подтверждали значимое улучшение показателей мышечной массы, силы и выносливости, данные, полученные в выборках пожилых мужчин и женщин с признаками старческой астении, свидетельствуют об обратном. В этих исследованиях у участников, получавших дополнительное белковое питание наряду с физической нагрузкой, наблюдалось увеличение мышечной массы. В то же время, в контрольной группе, где применялись только физические упражнения без нутритивной поддержки, существенных изменений не отмечено [Tieland и др., 2012]. В исследовании пожилых людей с ограниченной подвижностью увеличение потребления белка в рационе более 40 г/день в сочетании с силовыми тренировками не привело к статистически значимым различиям в мышечной массе, площади поперечного сечения мышц и или времени подъёма по лестнице по сравнению с контрольной группой [Chalé и др., 2013]. Отрицательный результат этого исследования и дискуссия по его итогам не только поставили на повестку дня ряд вопросов, но и позволили подчеркнуть, что:

- Скорее всего, этот результат связан с тем, что динамика синтеза мышечного белка в ответ на увеличение потребления белка в пожилом возрасте зависит не только от количества, но и от типа потребляемого белка, а также от других диетических компонентов, таких как углеводы, потребляемые совместно с белком, то есть от диетического паттерна в целом.

- С учетом того, что синтез мышечного белка пациента различается в зависимости от происхождения потребляемого белка, при этом наблюдаются меньшие анаболические эффекты растительных белков по сравнению с животными белками [Van Vliet, Burd, Van Loon, 2015]. Это может быть связано с различиями в содержании и балансе аминокислот, в частности, с относительно более низким содержанием лейцина в растительных белках. Этот факт требует количественного учета соотношения 2-х типов потребляемого белка.

– Важным фактом является распределение потребления белка между различными приемами пищи; в недавнем анализе данных NHANES показано, что более частое потребление пищи, содержащей не менее 30 г белка, было связано с большей мышечной массой ног и силой мышц-разгибателей колена [Loenneke и др., 2016].

– Следует признать, что необходимы дополнительные данные для определения и проверки рекомендаций по оптимальным диетическим профилям, количеству моделей потребления белка и их взаимодействию с физическими упражнениями у пожилых людей.

Существует множество явных преимуществ тренировок с отягощениями для пожилых людей, которые включают воздействие на мышечную массу и силу. Kang L [Kang и др., 2019] изучил влияние добавления 32,4 г сывороточного протеина к контрольной диете vs контрольная диета без добавления протеина в течение 12 недель на фоне обязательной 30-минутной программы упражнений с отягощениями на дому, которую проводил профессиональный физиотерапевт для 115 мужчин и женщин в возрасте старше 60 лет с симптомами саркопении. По окончании 12 недель группа, принимавшая сывороточный протеин, показала значительное увеличение силы хвата, скорости походки и времени, необходимого для пробы «встань-иди-вернись-сядь». 112 человек старше 65 лет с саркопенией или динапенией принимали пищевые добавки, содержащие протеин, в течение 12 недель в виде 10 г сывороточного протеина вместе с 800 МЕ витамина D на фоне выполнения программы силовых упражнений по сравнению с одними упражнениями в контрольной группе. В этом исследовании сочетание упражнений и сывороточного протеина улучшило массу аппендикулярных мышц у взрослых с саркопенией, но не оказало влияния на пациентов, у кого была исходно нормальная мышечная масса, но сниженная мышечная сила [Yamada и др., 2019]. В систематическом обзоре Kirwan R.P. и соавт. (2022) [Kirwan и др., 2022], включившем 28 рандомизированных контролируемых исследований, было показано, что у пожилых людей, занимающихся силовыми тренировками, более высокое потребление белка сопровождалось приростом мышечной массы конечностей и улучшением силы кистевого сжатия по сравнению с участниками, потреблявшими меньше белка. При этом у лиц, не выполнявших физические упражнения, добавление белка в рацион не обеспечивало дополнительного эффекта, что подчёркивает необходимость сочетания нутритивной поддержки с физической активностью для достижения положительных результатов. Систематический поиск проводился с использованием баз данных PubMed, Medline, Web of Science и Cochrane CENTRAL с января 1990 года по июль 2021 года. Были включены рандомизированные контролируемые исследования, в которых оценивалось влияние добавок белка и/или диетических вмешательств с высоким содержанием белка на пожилых людей (средний возраст ≥ 50 лет) на общую массу тела, массу мышечной ткани конечностей, силу рукопожатия и разгибания колена. Было выявлено 28 исследований. В объединенном анализе, по сравнению с контролем с более низким содержанием белка, добавление белка без сопутствующей программы физических тренировок не оказало достоверного положительного эффекта на

общую мышечную массу (взвешенная средняя разница в изменении (WMD): 0,34; 95% CI: -0,21 – 0,89; I² = 90,01%), мышечную массу нижних конечностей ALM (WMD: 0,4; 95% CI: -0,01 – 0,81; I² = 90,38%), силу хвата HG (WMD: 0,69; 95% CI: -0,69 – 2,06; I² = 94,52%) или силу разгибания колена KE (WMD: 1,88; 95% CI: -0,6 – 4,35; I² = 95,35%). Однако на фоне программы физических упражнений статистически значимые положительные эффекты дополнительного приема белка наблюдались для следующих параметров: ALM (WMD: 0,54; 95% CI: 0,03 – 1,05; I² = 89,76%) и HG (WMD: 1,71; 95% CI: 0,12 – 3,30; I² = 88,71%). Не выявлена связь между возрастом, дозой белка за прием пищи, продолжительностью и исходным потреблением белка с изменением любого результата. Анализ подгрупп показал, что статистически значимые эффекты на ALM наблюдались только в популяциях с саркопенией/хрупкостью (WMD: 0,88; 95% CI: 0,51 – 1,25; I² = 79,0%). В метаанализе Yoshimura Y [Yoshimura и др., 2025] (Medline, CENTRAL и Ichushi Web с января 2000 года по март 2023 года, а дополнительный ручной поиск был продлен до марта 2024 года) были включены рандомизированные контролируемые испытания, изучающие белковые добавки, отдельно или в сочетании с физическими упражнениями, у пациентов в возрасте ≥ 65 лет с саркопенией или астенией. Основными конечными точками были изменения мышечной массы, силы и физической работоспособности. 13 рандомизированных контролируемых испытаний (n=1057) соответствовали критериям включения. Комбинированные вмешательства с белком и упражнениями продемонстрировали значительные улучшения индекса скелетных мышц (MD = 0,89 кг/м², 95 % CI: 0,45–1,33) и силы рукоятки (MD: +2,64 кг, 95 % CI: +0,75 – +4,53) по сравнению с одними упражнениями. Только белковые добавки показали скромные преимущества в мышечной силе, но ограниченное влияние на физическую работоспособность. Серьезных побочных эффектов не отмечено. Хотя белковые добавки в сочетании с физическими упражнениями показывают выраженное положительное влияние на мышечную массу и силу у пожилых людей с саркопенией или астенией, качество доказательств неизменно оценивалось как очень низкое. Для установления оптимальных стратегий приема добавок необходимы дальнейшие высококачественные исследования [Yoshimura и др., 2025].

Таким образом, у пожилых людей, регулярно выполняющих физические упражнения, повышенное потребление белка ассоциируется с более выраженным увеличением силы мышц нижних конечностей и кистевого сжатия по сравнению с теми, кто получает меньше белка. Однако при отсутствии физической активности увеличение белкового потребления само по себе не оказывает существенного влияния на прирост мышечной силы. Поэтому рекомендуется добавлять белок в сочетании с силовыми тренировками для увеличения мышечной массы и силы [Churchward-Venne и др., 2015]. Таким образом, популяционные подходы к увеличению упражнений с отягощениями среди пожилых людей имеют огромный потенциал для улучшения физических функций и поддержки более здорового старения. Снижение уровня физической активности и увеличение сидячего образа жизни, часто встречаемые в реальной практике, факты,

создающие проблемы для здоровья пожилых людей. Так, сочетание физической неактивности и сидячего образа жизни может привести к снижению синтеза мышечного белка в ответ на потребление даже адекватного количества белка, что вносит значительный вклад в потерю мышечной массы и силы у пожилых людей. Важно помнить, что такое негативное влияние на мышечную систему усугубляется после травмы или госпитализации, то есть после даже не долгой иммобилизации. Последовательные, даже короткие периоды постельного режима могут вносить существенный вклад в развитие саркопении, поскольку их эффекты накапливаются на протяжении всей жизни. Эти данные отражены в модели, предложенной English K. L., Paddon-Jones D., в которой естественная возрастная потеря мышечной массы ускоряется на фоне острой болезни (госпитализация, постельный режим), обострения хронической болезни или возникновения травмы опорно-двигательного аппарата; каждый «катаболический кризис», согласно модели, характеризуется ускорением потери мышечной массы и последующим неполным её восстановлением [Churchward-Venne и др., 2015].

Подводя итог, можно сказать, что:

- Имеются существенные доказательства важности потребления адекватного количества белка и приверженности регулярным физическим нагрузкам как основных анаболических стимулов для синтеза мышечного белка.

- Физическая активность повышает чувствительность скелетной мышечной ткани к анаболическим свойствам аминокислот.

- Хотя дополнительные преимущества соответствующей нутритивной поддержки могут различаться в зависимости от программы упражнений, возраста и исходного статуса участников, сочетание упражнений с соответствующей нутритивной поддержкой, вероятно, станет важной стратегией для поддержания мышечной массы и силы в пожилом возрасте.

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты

Эйкозаноиды, синтезируемые из полиненасыщенных жирных кислот с 20 углеродными атомами, играют ключевую роль в регуляции воспалительных процессов. В связи с этим соотношение и уровень потребления длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК) классов n-3 и n-6 в рационе питания может оказывать значимое клиническое воздействие. Особенно важны n-3 ДЦПНЖК, обладающие выраженными противовоспалительными свойствами и рассматриваемые как потенциальные средства для модуляции хронического воспаления. В метаанализе, включавшем 68 исследований, было установлено, что добавление n-3 ДЦПНЖК морского происхождения к стандартной диете оказывает значительное влияние на уровни СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α , достоверно понижая их исходный уровень. При этом большая продолжительность приема связана с большим клиническим эффектом [Li и др., 2014]. Baylis D [Baylis и др., 2014] исследовал 253 пациента в Хартфордшире (средний возраст на момент начала наблюдения - 67,1 лет) по программе изучения старения, сравнив исходные данные с изменениями, зарегистрированными

через 10 лет. Главной идеей исследования был поиск ответа на вопрос «является ли укорочение теломер причиной или следствием старения и объясняет ли инфламэйджинг ассоциативные связи между длиной теломер и одним из маркеров старения – силой сжатия кисти руки?». Участники заполняли анкету о состоянии здоровья и сдавали образцы крови для иммуно-эндокринного и теломерного анализа исходно и через 10 лет. Большее укорочение теломер было связано с более низкой силой сжатия кисти рук ($\beta = 0,98$, $p = 0,035$). У этих же пациентов более выраженное воспаление было связано с более низкой силой сжатия кисти (например, интерлейкин [IL]-1 β : $\beta = -2,18$, $p = 0,001$). Эти ассоциации сохранялись при корректировке на выраженность укорочения теломер (IL-1 β , $p = 0,006$). Исследование с одной стороны подтвердило известную связь старения и ослабления мышечной силы, а, с другой стороны, выявило еще одно звено в описанном процессе формирования саркопении. Этим звеном стало воспаление, сопровождающее процесс старения. Приведенные выше данные представляют особый интерес в контексте противовоспалительного потенциала n-3 ДЦПНЖК [Baylis и др., 2014]. Установлено, что повышенная концентрация провоспалительных цитокинов в плазме крови оказывает влияние на сигнальные пути, регулирующие как катаболизм, так и анаболизм в мышечной ткани, что делает их важными участниками патогенеза и прогрессирования саркопении. Данные наблюдательных исследований, проведенных в Китае, выявили значительно повышенные уровни IL-6 и TNF α у пожилых китайцев с саркопенией. Таким образом, уменьшение хронического воспаления, связанного со старением, становится потенциальной терапевтической целью при саркопении, известные противовоспалительные препараты (например, НПВП) не могут быть рекомендованы для лечения саркопении из-за высокого риска побочных эффектов, которые могут возникнуть при их использовании у пожилых людей. Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты – включая эйкозапентаеновую (ЭПК), докозагексаеновую (ДГК) и альфа-линоленовую кислоты – способны снижать экспрессию генов, связанных с воспалительным ответом, проявляя выраженные противовоспалительные свойства. Благодаря этому они рассматриваются как перспективные нутриенты для модуляции хронического воспаления, в том числе при саркопении [Calder, 2017]. Метаанализ Bird JK выявил, что добавление омега-3 ПНЖК способствует увеличению тощей массы тела, массы скелетных мышц и максимальной силы мышц при изометрическом сокращении четырехглавой мышцы бедра [Bird и др., 2021]. Повышение уровня омега-3 ПНЖК в рационе отрицательно связано с саркопенией, прием более 2 г/день омега-3 ПНЖК может увеличить мышечную массу и скорость ходьбы у людей с саркопенией, которые получали вмешательство более 6 месяцев. По мнению экспертов, дозы 3000 мг/день DHA + EPA или более (предпочтительно более 800 мг/день EPA) могут потребоваться для улучшения исходной физической работоспособности у пожилых людей [Logan, Spriet, 2015], поскольку более низкие дозы не оказывают существенного влияния на мышечную силу. Следует признать, что из-за малочисленности наблюдений факт влияния омега-3

ПНЖК на физическую работоспособность и мышечную силу при саркопении необходимо подтвердить в хорошо спланированных, крупных проспективных исследованиях. Помимо воздействия на воспалительную реакцию, в настоящее время появляется все больше доказательств прямого воздействия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на синтез мышечного белка, обусловленное воздействием на mTOR. Полученные данные позволяют предположить, что включение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в рацион может способствовать увеличению мышечной массы у пожилых людей, за счёт снижения возрастной анаболической резистентности [Smith, 2016]. В одном из клинических исследований с участием пожилых людей в возрасте от 60 до 85 лет, проведённом в течение шести месяцев, при ежедневном приёме n-3 ПНЖК (1,86 г эйкозапентаеновой кислоты и 1,50 г докозагексаеновой кислоты) было зафиксировано статистически значимое увеличение объема мышц бедра. В то же время, в контрольной группе, получавшей кукурузное масло, подобных изменений не наблюдалось. Мышечная сила также различалась между группами, оставаясь достоверно выше в группе получавших ПНЖК. Следует подчеркнуть, что полученные терапевтические эффекты – прирост объема мышечной ткани на 3,6% (95% CI: 0,2–7,0%) и увеличение силы кистевого сжатия на 2,3 кг (95% CI: 0,8–3,7 кг) – имеют клиническую значимость, так как сопоставимы с показателями возрастных потерь мышечной массы и силы, которые обычно наблюдаются у пожилых людей в течение 2–3 лет [Smith, 2016]. Проведенное исследование показало, что приём 1,86 г EPA и 1,50 г DHA в течение шести месяцев в условиях обычной повседневной активности способствует значительному увеличению мышечной массы и укреплению физической силы у пожилых людей [Smith и др., 2015]. Более того, как продемонстрировали экспериментальные исследования Gingras и соавт. (2008), а также клинические данные Smith и соавт. (2011) [Smith и др., 2011], употребление омега-3 жирных кислот приводит к их накоплению в составе многоядерных миофибрилл – основной структурной единицы скелетной мускулатуры. Это сопровождается усилением синтеза мышечного белка (MPS) и снижением его распада (MPB), что в совокупности способствует приросту массы скелетных мышц.

Таким образом, несмотря на то, что ряд рандомизированных контролируемых исследований показал выраженный клинический эффект от добавления омега-3 полиненасыщенных жирных кислот к базовому рациону, при интерпретации этих данных необходимо учитывать ограниченное количество участников в выборках, что может влиять на обобщаемость полученных результатов. Самым крупным из рандомизированных исследований было исследование пациентов с болезнью Альцгеймера (Multidomain Alzheimer Preventive Trial - MAPT), продолжавшимся 3 года, под наблюдением в котором находилось 1680 пациентов 75,34 года $\pm$ 4,42 (участники не страдали деменцией, в возрасте 70 лет и старше. Они были набраны в 13 клиниках памяти во Франции и Монако в период с 30 мая 2008 года по 24 февраля 2011 года), рандомизированных в 4 параллельные группы: группа только плацебо, группа только добавки жирных кислот омега-3 в низкой дозе (только ω 3-ПНЖК (две капсулы в день, обеспечивающие общую суточную дозу

800 мг ДГК и 225 мг ЭПК), (ω 3-ПНЖК) + комплекс, включавший следующие воздействия: (43 групповых сеанса, объединяющих советы по физической активности (ФА), питанию, когнитивной тренировке и три профилактических консультации), группа плацебо + комплекс, включавший следующие воздействия: (43 групповых сеанса, объединяющих советы по физической активности (ФА), питанию, когнитивной тренировке и три профилактических консультации) и группа только плацебо. Основным результатом было изменение от исходного уровня VS 36 месяц мышечной силы, оцененной с помощью повторного теста вставания со стула и силы сжатия кисти руки. Различия между группами по сравнению с плацебо составили $-0,05388$ ($-0,6800$ до $0,5723$; стандартная ошибка, $SE = 0,3192$; $p = 0,8660$) для группы ω 3-ПНЖК, $-0,3936$ ($-1,0217$ до $0,2345$; $SE = 0,3180$; $p = 0,2192$) для группы многодоменного вмешательства плюс плацебо и $-0,6017$ ($-1,2255$ до $0,02222$; $SE = 0,2092$; $p = 0,3202$) для группы комбинированного вмешательства. Исследователи не наблюдали значительных различий в баллах теста вставания со стула или силе сжатия кисти руки между любой из групп [Rolland и др., 2019]. Таким образом, низкодозовая добавка ω 3-ПНЖК, как отдельно, так и в сочетании с многодоменным вмешательством в образ жизни, включающим консультирование по физической активности, не оказала существенного эффекта на мышечную силу в течение 3 лет у пожилых людей. Однако важно отметить, что добавка омега-3 в этом исследовании была в целом ниже (800 мг ДГК и 225 мг ЭПК), чем в большинстве других исследований. Эти данные можно считать важным доказательством факта неэффективности низких доз ω 3-ПНЖК. Интересно, что Рекомендации по питанию для американцев на 2015–2020 годы (DGA) не устанавливают рекомендуемую норму потребления ЭПК и ДГК, но рекомендуют населению в целом потреблять около 8 унций морепродуктов в неделю, что обеспечивает около 250 мг ЭПК и ДГК в день. Эти рекомендации, возможно, придется пересмотреть, поскольку появятся новые данные из рандомизированных контролируемых исследований с саркопенией у пожилых людей.

Учитывая, что возрастная потеря массы и силы скелетных мышц с возрастом, называемая саркопенией, в настоящее время признана самостоятельным заболеванием (Международная классификация болезней, МКБ-10-КМ), использование жирных кислот омега-3 для стимуляции анаболизма скелетных мышц может вскоре оказаться полезным для гериатрических групп населения.

Молочные продукты

Влияние молочных продуктов на мышечную массу и мышечную силу хорошо изучено. Главный механизм воздействия основан на содержащемся в молочных продуктах сывороточном белке, который содержит много незаменимых аминокислот с разветвленной цепью и который также обладает антиоксидантными свойствами. В наблюдательном исследовании большой популяции пожилых женщин в Австралии высокое потребление молочных продуктов (молоко, йогурт и сыр) было связано с большей мышечной массой и массой

скелетных мышц конечностей, а также с большей силой хвата и меньшим временем при выполнении теста Timed-Up-and-Go [Radavelli-Bagatini и др., 2013]. Целью этого исследования была оценка связи потребления молочных продуктов с составом тела и физической работоспособностью у 1456 пожилых женщин в возрасте от 70 до 85 лет. У участников оценивали потребление молочных продуктов (молоко, йогурт и сыр) с помощью вопросника, состав тела с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и физическую работоспособность с помощью теста на силу хвата руки и теста Timed Up and Go. Были собраны данные о падениях за предыдущие 3 месяца. Женщины были классифицированы в соответствии с терцилями потребления молочных продуктов: первый терциль ($\leq 1,5$ порции/день), второй терциль (от 1,5 до 2,2 порций/день) и третий терциль ($\geq 2,2$ порции/день). Средний возраст составил $75,2 \pm 2,7$ года, а индекс массы тела — $27,2 \pm 4,7$ кг/м². По сравнению с женщинами в первом терциле потребления молочных продуктов, женщины в третьем терциле имели значительно большую мышечную массу всего тела ($34,4 \pm 0,3$ против $32,9 \pm 0,3$ кг; $P = 0,001$) и массу скелетных мышц конечностей ($15,3 \pm 0,2$ против $14,5 \pm 0,2$ кг; $P = 0,002$), большую силу хвата руки ($20,9 \pm 0,2$ против $20,0 \pm 0,2$ кг; $P = 0,02$) и на 26% ниже вероятность невыполнения теста Timed Up and Go ($P = 0,04$); однако разница в распространенности падений в предыдущие 3 месяца не была статистически значимой (10,3% против 14,4%; $P = 0,08$). Эти данные указывают на связь более высокого потребления молочных продуктов с большей мышечной массой тела и лучшей физической работоспособностью у пожилых женщин.

В проспективном когортном исследовании 1871 пожилых людей с 2008 по 2010 год потребление молочных продуктов оценивали по опроснику и использовали критерии Фрида (истощение, слабость, низкая физическая активность, медленная скорость ходьбы, непреднамеренная потеря веса) для оценки слабости. Участники были повторно обследованы в 2012 году для оценки выраженности слабости, определяемой как минимум по трем из пяти критериев Фрида. В ходе наблюдения было выявлено 134 новых случаев слабости. Участники, потреблявшие семь или более порций в неделю обезжиренного молока и йогурта, имели более низкую частоту слабости (OR = 0,52; 95% CI: 0,29–0,90; $P = 0,03$), чем те, кто потреблял менее одной порции в неделю. Потреблявшие семь или более порций в неделю обезжиренного молока и йогурта имели меньший риск регистрации медленной скорости ходьбы (OR = 0,64, 95% CI: 0,44–0,92, $P = 0,01$) и потери веса (OR = 0,54, 95% CI: 0,33–0,87, $P = 0,02$). Употребление семи или более порций цельного молока или йогурта в неделю (OR = 1,53, 95% CI: 0,90–2,60, $P = 0,10$) или сыра (OR = 0,91, 95% CI: 0,52–1,61; $P = 0,61$) не было связано с возникновением слабости. Таким образом, в ходе 2-летнего наблюдения установлено, что более высокое потребление обезжиренного молока и йогурта было связано с более низким риском слабости, а также более низким риском медленной скорости ходьбы [Lana, Rodriguez- Artalejo, Lopez- Garcia, 2015]. С функциональной точки зрения это исследование, по-видимому, предполагает, что потребление обезжиренных молочных продуктов может снизить

риск развития саркопении. Представляло интерес изучение влияния физических тренировок в сочетании с приемом молочных продуктов на мышечную массу. Целью данного исследования было выяснить, способна ли пищевая добавка в виде обогащённого обезжиренного молока (400 мл в сутки, обеспечивающего дополнительно 836 кДж энергии, 13,2 г белка, 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина D₃) усилить эффекты физических упражнений на показатели мышечной массы, объёма, силы и функционального состояния скелетных мышц у мужчин в возрасте от 50 до 79 лет. В исследование было включено 180 здоровых мужчин, которые были случайным образом распределены на четыре группы: (1) физические упражнения в сочетании с обогащённым молоком, (2) только физические упражнения, (3) только обогащённое молоко, (4) контроль без вмешательства. Программа упражнений включала прогрессивную тренировку с использованием отягощений. Измерения охватывали параметры общей безжировой массы тела (LM) и жировой массы (FM), оцененные с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), площадь поперечного сечения мышц средней части бедра (CSA), определяемую при помощи количественной компьютерной томографии, а также оценку мышечной силы и физической работоспособности. По итогам 18 месяцев интервенции не было выявлено статистически значимого влияния молочной добавки на рост мышечной массы, силу или функциональные показатели скелетной мускулатуры. В то же время, выполнение упражнений привело к достоверному улучшению мышечной силы (прирост составил от 20 до 52%, $P < 0,001$), увеличению LM на 0,6 кг ($P < 0,05$), снижению FM на 1,1 кг ($P < 0,001$), увеличению CSA мышц на 1,8% ($P < 0,001$), а также улучшению скорости ходьбы на 11% ($P < 0,05$) по сравнению с группами, не выполнявшими физические нагрузки. Таким образом, на фоне адекватного потребления калорий и макронутриентов ежедневное употребление обогащённого обезжиренного молока не оказывает дополнительного положительного влияния на мышечную массу, силу и функцию у здоровых мужчин среднего и пожилого возраста при условии регулярных физических тренировок [Kukuljan и др., 2009].

Одним из возможных объяснений противоречивых результатов исследований является ряд методологических и популяционных факторов, в том числе:

- включение в исследования преимущественно здоровых пожилых лиц, а не пациентов с диагностированной саркопенией;
- отсутствие стратификации по возрасту и нутритивному статусу участников, что могло повлиять на реакцию на интервенцию;
- игнорирование различий в составе молочных продуктов, использованных в различных исследованиях. Особенно важно учитывать, что в ряде стран (например, в США) молоко может быть обогащено витамином D, тогда как в других (например, в Великобритании) это не является стандартной практикой. Кроме того, существенное значение имеет различие между видами молока – коровьим и соевым, которые обладают разными нутритивными профилями.

В исследовании пожилых людей с саркопенией установлено, что у пациентов, употреблявших больше соевого белка, чем молочного, наблюда-

ся меньший прирост мышечной силы и мышечной массы во время силовых тренировок по сравнению с участниками, употреблявшими больше молочного белка или употреблявшими его в обычных количествах; различий между группами, употреблявшими молочный белок и белок животного происхождения не наблюдалось [Thomson и др., 2016]. 179 здоровых пожилых людей (возраст $61,5 \pm 7,4$ года, ИМТ $27,6 \pm 3,6$ кг/м²) выполняли силовые тренировки три раза в неделю в течение 12 недель и были рандомизированы в одну из трех групп диетического питания с высоким содержанием калорий, которые обеспечивали >20 г белка при каждом основном приеме пищи или сразу после силовой тренировки: с высоким содержанием молочного белка (HP-D, $>1,2$ г белка/кг массы тела/день; ~ 27 г/день молочного белка); с высоким содержанием соевого белка (HP-S, $>1,2$ г белка/кг массы тела/день; ~ 27 г/день соевого белка); обычное потребление белка (UP, $<1,2$ г белка/кг массы тела/день). Мышечная сила, состав тела, физическая функция и качество жизни оценивались на исходном уровне и через 12 недель. Эффекты лечения анализировались с помощью двухфакторного дисперсионного анализа. Потребление белка было выше в HP-D и HP-S по сравнению с UP (HP-D $1,41 \pm 0,14$ г/кг/д, HP-S $1,42 \pm 0,61$ г/кг/д, UP $1,10 \pm 0,10$ г/кг/д; $P < 0,001$ эффект лечения). Сила увеличилась меньше в HP-S по сравнению с HP-D и UP (HP-D $92,1 \pm 40,8\%$, HP-S $63,0 \pm 23,8\%$, UP $92,3 \pm 35,4\%$; $P = 0,002$ эффект лечения). Таким образом, повышенное потребление соевого белка снизило прирост мышечной силы во время силовых тренировок у пожилых людей по сравнению с повышенным потреблением молочного белка или обычным потреблением белка. В реальной практике важно помнить, что качество и усвояемость белков являются отличительными чертами при сравнении животных и растительных белков. Существенные различия касаются также содержания аминокислот и кинетики их усвоения. Животные белки, содержащиеся в мясе, рыбе и молочных продуктах, являются неизменно высококачественными белками, в то время как растительные белки существенно различаются по качеству, хотя соевый белок признан высококачественным растительным белком.

Таким образом, животный белок может быть более эффективным для поддержания массы и силы мышц. В метаанализе 16 РКИ [Lim и др., 2021], исследовавшем потенциальные различия во влиянии на мышечную силу и массу между животными и растительными белками, установлено, что источники белка не влияют на изменения абсолютной тощей массы тела или мышечной силы; однако животный белок был более эффективен в скорости прироста тощей массы тела. В ретроспективном исследовании было показано, что мужчины и женщины с более высоким потреблением животного белка имели более высокий процент скелетной мышечной массы независимо от физической активности, в то время как влияние растительного белка было выявлено только у физически активных и здоровых взрослых. Известны работы, выявившие превалирующее влияние растительных белков. Так, в работе English K.L [English, Paddon-Jones, 2010] сообщалось об отрицательной корреляции между скоростью ходьбы и относительным потреблением животного белка и положительной корреляции с относительным потреблением растительного белка. Аналогичные данные

приведены в работе Gazzani D, 2019, сообщившем о положительном влиянии растительных белков на физическую работоспособность. Авторы этих работ предположили, что эти результаты могут быть связаны с другими компонентами растительной пищи, которые влияют на мышечную массу и силу, такими как антиоксиданты. Следует признать, что сегодня неясно, какой белок – животный или растительный обладает максимальным протективным эффектом по предотвращению развития саркопении, следовательно, необходимы дальнейшие исследования для уточнения рекомендаций по белковой диете, которая максимально способствует сохранению массы и силы мышечной ткани.

Пробиотики, пребиотики, синбиотики

Основными представителями здоровой кишечной микробиоты являются *Bacteroidetes*, *Actinomycetes* и в меньшей степени *Wolbachia* и *Aspergillus*. У астеничных и кахектичных людей количество этих бактерий снижается, в то время как количество условно-патогенных бактерий *Enterobacteriaceae* увеличивается. Нарушения в составе кишечной микробиоты сопровождаются снижением продукции метаболитов с благоприятным физиологическим действием, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA). Это приводит к повышенной проницаемости кишечного барьера и способствует проникновению бактериальных компонентов, включая липополисахариды (LPS), в системный кровоток. В результате усиливается системное воспаление, что оказывает неблагоприятное влияние на состояние и функцию скелетной мускулатуры [Pisса и др., 2018]. Пробиотики способствуют выработке метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), вторичные желчные кислоты (ВЖК) и некоторые аминокислоты, которые регулируют гомеостаз в скелетных мышцах, улучшая чувствительность к инсулину. Экспериментальная модель стерильных мышей дает ценные доказательства потенциальной роли микробиоты в контроле мышечной массы и функции. Интересно, что изменение мышечной массы и функции может быть обусловлено путем трансплантации микробиоты. В экспериментальной работе (Fielding RA, 2019) пожилые пациенты проходили функциональный тест на физическую выносливость. Результаты теста позволили сформировать 2 полярные группы с высокой и низкой физической выносливостью. У всех пациентов забирали образцы кала, которые засеивали в кишечник исходно стерильным мышам. У мышей измеряли исходную силу и силу мышц после переноса флоры от пациентов. Установлено, что сила мышц была существенно увеличена только при переносе флоры от пациентов, продемонстрировавших высокую выносливость. В мышинных и человеческих моделях нормализация кишечной микрофлоры приводит к снижению проницаемости стенки кишечника, что обычно совпадает с улучшением мышечной массы или силы [English, Paddon-Jones, 2010]. Таким образом, использование пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков может снизить потерю мышечной массы за счет стимуляции роста бактериальной флоры и восстановления баланса микробиома кишечника, что в конечном итоге приводит

к усилению синтеза короткоцепочечных жирных кислот и снижению проницаемости кишечника. Однако причинно-следственная связь между микробиотой кишечника и функциональным состоянием мышц остается неопределенной из-за отсутствия целевых контролируемых проспективных исследований, а также невозможности учесть в реальной практике влияние большого количества сопутствующих факторов (включая диету, физические упражнения, полидипсию и множественные препараты) на состав и функцию микробиоты [Ticinesi и др., 2019]. Следует также признать, что конкретные штаммы, оптимизирующие мышечную массу и функцию мышц, пока недоступны для конкретного воздействия, в том числе и из-за малого количества клинических исследований и сложности идентификации микроорганизмов.

Минералы: магний, селен, кальций

Наблюдательные исследования выявили, что пациенты с саркопенией потребляют меньше кальция, магния, натрия и селена, чем пожилые люди со здоровыми мышцами. Магний участвует в многочисленных физиологических процессах в качестве кофактора во многих ферментативных реакциях, а также играет важную роль в поддержании мышечной массы и защите мышечной ткани от окислительного повреждения. В наблюдательном исследовании у 2570 женщин в возрасте 18–79 лет [Owen, Doran, Halestrap, 2000] изучили связь между потреблением Mg, оцененным с помощью вопросника по частоте приема пищи (FFQ) и мышечной массой, измеренной методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Измерялась тощая масса мышц в процентах от массы тела [FFM%], индекс тощей массы мышц [FFMI, кг/м²], силы мышц ног (LEP) и силы сжатия кисти руки. Проанализирована связь между циркулирующим hs-CRP, мышечной массой и силой мышц ног. Конечные точки рассчитывались по квинтилям потребления Mg и корректировались с учетом соответствующих факторов. Статистически значимые положительные связи были обнаружены между более высоким уровнем потребления Mg и индексами скелетной мышечной массы и силой мышц ног, а также с hs-CRP после корректировки на ковариаты. Крайние квинтили потребления Mg показали различия в 2,6% для FFM% ($p < 0,001$), 0,4 кг/м² для FFMI ($p = 0,005$) и 19,6 Вт/кг для LEP ($p < 0,001$). Было обнаружено, что более высокий уровень hs-CRP был отрицательно связан с массой скелетных мышц, и в статистическом моделировании, что более высокий уровень Mg в рационе ослаблял эту отрицательную связь на 6,5%, с большим ослаблением у женщин старше 50 лет. Результаты исследования позволяют считать, что прием магния может способствовать снижению возрастной потери массы скелетных мышц и силы у женщин всех возрастов. В проспективном когортном исследовании Welch A. A. [Welch, Skinner, Hickson, 2017] проанализирована связь между уровнем потребления магния с едой и массой скелетных мышц (тощая мышечная масса - FFM), силой сжатия кисти и плотностью костей (BMD) у 156 575 мужчин и женщин в возрасте 39-72 лет из когорты UK Biobank. Установлено, что более высокое потребление магния связано с большей силой

сжатия кисти руки и большей массой скелетных мышц. FFM измерялась с помощью биоэлектрического импеданса и выражалась в виде процента от массы тела (FFM%) или делилась на индекс массы тела (FFM_{BMI}). Скорректированная средняя сила сжатия кисти FFM%, FFM BMI и BMD рассчитывались в соответствии с квинтилями потребления магния в сутки. Существенные межквинтильные различия в потреблении магния наблюдались у мужчин и женщин, соответственно, 1,1% и 2,4% для силы сжатия кисти, 3,0% и 3,6% для FFM, 5,1% и 5,5% для FFM BMI и 2,9% и 0,9% для BMD. Исследование предполагает, что диетический магний может играть протективную роль в сохранении опорно-двигательного аппарата и имеет значение для стратегий профилактики саркопении, остеопороза и переломов. Arias-Fernández L [Arias-Fernández и др., 2022] установил, что более высокое потребление магния положительно коррелирует с массой мышц конечностей и силой сжатия кисти, что позволяет предположить, что добавление магния может замедлить возрастную потерю массы скелетных мышц, хотя, следует признать, что доказательства в основном получены в результате наблюдательных исследований.

Селен является одним из основных микроэлементов. У пациентов с дефицитом селена развивается заболевание скелетных мышц, проявляющееся мышечной болью, усталостью, слабостью проксимальных конечностей и повышенным уровнем креатинкиназы в сыворотке. Хотя потребление селена у пожилых людей низкое и коррелирует со сниженной функцией скелетных мышц, проспективное исследование не выявило влияние потребления селена на функцию скелетных мышц [Perrì и др., 2020]. Тем не менее, ежедневное потребление селена с пищей составляет 20–75 мкг для взрослых в соответствии с рекомендациями ЕС. Поскольку большая часть доказательств получена из наблюдательных исследований, пока невозможно окончательно определить эффект добавления селена у пациентов с саркопенией. В исследовании Saha S [Saha и др., 2018] было установлено, что 6 месяцев приема катиона кальция не оказывают существенного влияния на силу скелетных мышц и уровень тестостерона в сыворотке у молодых взрослых мужчин.

Полифенолы

Полифенолы представляют собой ряд растительных соединений с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, содержащих одно или несколько фенольных колец, присоединенных к гидроксильным группам. Эффекты полифенольных соединений при дистрофии в основном проявляются через снижение выраженности воспаления, окислительного стресса и повреждения митохондрий. Они также увеличивают синтез белка, эффективно активируя путь Akt/mTOR и модулируют экспрессию miRNAs.

Влияние полифенолов на массу мышц, их функциональное состояние, восстановление мышц после упражнений у здоровых взрослых оценивали в ряде систематических обзоров и метаанализах. Результаты метаанализов позволили считать, что потребление продуктов, соков и концентратов, богатых полифенолами, ускоряет восстановление мышечной функции и уменьшает болезненность

мышц при дозах от 150 до 1500 мг/день, предполагается, что добавление полифенолов вряд ли усилит изменения в составе тела или работоспособности, вызванные физическими упражнениями, и что только изофлавоны могут увеличить мышечную массу тела у женщин в постменопаузе. В метаанализ Martinez-Negrin G [Martinez-Negrin и др., 2022] включены 22 исследования. Изофлавоны и полифенолы зеленого чая применялись чаще всего. Полифенолы не влияли на вызванную тренировками адаптацию в мышечной силе, пиковой выходной мощности и $\text{VVO}_{2\text{max}}$, но повысили толерантность к физическим нагрузкам (SMD: 0,67, 95% CI: 0,25 – 1,09, $p < 0,01$). (Поли)фенолы не оказали общего влияния на потерю жира (SMD: 0,10, 95% CI: -0,10 – 0,29; $p = 0,97$) или прирост тощей массы (SMD: 0,06, 95% CI: -0,18 – 0,30, $p = 0,62$). Результаты субанализа выявили, что изофлавоны увеличили сухую массу (SMD: 0,25, 95% CI: -0,00 – 0,50, $p = 0,05$). Таким образом, изофлавоны могут усиливать аспекты адаптивного ответа на тренировку. Окислительный стресс и воспаление могут способствовать анаболической резистентности в ответ на прием белка и физические упражнения у пожилых людей. Представляло интерес изучить, повышает ли потребление концентрата вишни монморанси (МСС), богатой полифенолами, анаболическую чувствительность к приему белка и силовым упражнениям у здоровых пожилых мужчин. В исследовании Jackman S. R. [Jackman и др., 2018] 16 здоровых пожилых мужчин были рандомизированы для приема МСС (60 мл в день) или плацебо в течение двух недель. Участники потребляли 10 г сывороточного протеина в день и выполнили трижды упражнения с сопротивлением для мышц ног (4×8 -10 повторений). Участники потребляли болюсную (150 мл) и еженедельную (50 мл) дозы дейтерированной воды. Биопсии латеральной широкой мышцы бедра брались из нетренированной ноги после недель 1, 2 и 3, а из тренируемой ноги после недели 3, для измерения изменений в ответ на белок и белок + упражнения. Синтез миофибриллярного белка увеличился в ответ на упражнения + белок по сравнению с отдыхом ($p < 0,05$) в обеих группах, но не было никакого дополнительного эффекта от добавки (МСС: $1,79 \pm 0,75$ EX против $1,15 \pm 0,40$ отдых; PLA: $2,22 \pm 0,54$ против $1,21 \pm 0,18$; все %·д⁻¹). Установлено, что краткосрочный прием полифенолов, хотя и ослабляет воспалительную реакцию после упражнений, но не влияет на анаболический ответ на белок и упражнения у здоровых пожилых мужчин [Liu, Zhang, Li, 2023].

Подводя итог, можно сказать, что добавление полифенолов, как полагают, уменьшает мышечную боль и ускоряет восстановление мышечной функции после упражнений, но влияние на состав тела и физическую работоспособность у пациентов с саркопенией неубедительно.

ВЛИЯНИЕ МОДЕЛИ ПИТАНИЯ НА РАЗВИТИЕ САРКОПЕНИИ

Ограничением результатов наблюдательных исследований, связывающих влияние отдельных нутриентов с различиями в мышечной массе и функции мышц в пожилом возрасте, является то, что многие компоненты рациона тес-

но связаны друг с другом, но этот факт не учитывается в этих исследованиях, что ставит под сомнение любые причинно-следственные выводы, которые можно сделать, учитывая результаты этих исследований. Известно существенно меньше доказательств о влиянии или об использовании комплексной диеты для исследования роли характера пищевого паттерна в этиологии возрастных потерь мышечной массы и функций. В целом, «более здоровые» диеты, характеризующиеся большим потреблением фруктов и овощей, указывают на более высокое потребление ряда питательных веществ, которые могут быть важны для мышечной функции, например, большее потребление жирной рыбы и более высокое потребление витамина D и n-3 ПНЖК, а также более высокое потребление антиоксидантов и белков. Они также содержат больше растительных фитохимических веществ, таких как полифенолы, которые могут оказывать важное антиоксидантное и противовоспалительное действие на мышечную массу и функцию. Кроме того, фрукты и овощи, благодаря содержанию в них солей калия, могут нейтрализоваться в серную и фосфорную кислоту, образующуюся в результате катаболизма серосодержащих аминокислот и обеспечивать защиту от катаболических эффектов ацидоза на мышечную ткань. Хотя роль диетической кислотно-щелочной нагрузки не была подробно изучена, есть данные, которые связывают более щелочные диеты, богатые фруктами и овощами, с большей массой мышечной ткани у людей среднего возраста и пожилых людей. В работе Dawson-Hughes B 2008 [Dawson-Hughes, Harris, Ceglia, 2008] исследовано 384 мужчины и женщины в возрасте $>$ или $=$ 65 лет, в течение 3-х лет изучалось влияние приема калия и витамин D на массу мышечной ткани и силу мышц в сравнении с плацебо. Калий измерялся в 24-часовом сборе мочи на исходном уровне. Величина мышечной массы измерялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на исходном уровне и через 3 года. На исходном уровне средняя экскреция калия с мочой составляла $67,0 \pm 21,1$ ммоль/д. Калий в моче (ммоль/д) был достоверно положительно связан с тощей мышечной массой на исходном уровне ($\beta = 0,033$, $P = 0,006$; с поправкой на пол, вес и экскрецию азота), но не с 3-летним её изменением. За 3-летнее исследование тощая мышечная масса увеличилась на $2,6 \pm 3,6\%$. Таким образом, более высокое потребление продуктов, богатых калием, таких как фрукты и овощи, может способствовать сохранению мышечной массы у пожилых мужчин и женщин, что позволяет предположить, что они могут иметь защитные эффекты. Польза для здоровья от диеты, богатой овощами, частично объясняется высоким содержанием в них нитратов, которые являются важным биологически активным кардиопротекторным компонентом овощей из-за его влияния на синтез эндогенного оксида азота. Примерно 80% от общего потребления нитратов в рационе поступает из овощей, причем больше всего их в листовой зелени и свекле. Скелетная мышечная ткань является крупнейшим резервуаром нитратов в организме и одним из основных участков их метаболизма. Метаболизм нитратов в мышцах способствует выработке оксида азота во время упражнений и увеличивает силу сокращения мышц человека за счет увеличения концентрации свободного внутриклеточного кальция. В ходе выполнения наблюдательных исследований установлено, что более

высокое потребление нитрата (в среднем 31,2 мг/день) связано с большей силой сжатия кисти и более быстрым бегом. В метаанализе Coggan A. R. [Coggan и др., 2021] проанализировано влияние привычной для них диеты, различающейся по содержанию нитратов на мышечную силу. Влияние нитратов оценивалось на протяжении 12 лет. Люди с самым высоким потреблением нитрата (в среднем 91 мг/день) демонстрировали большую силу мышц разгибателей коленного сустава. В рандомизированных контролируемых исследованиях нитраты назначаются в виде концентрированного свекольного сока в дозе от 6,4 до 15,9 ммоль. Установлено, что потребление свеклы значительно увеличивает мышечную силу, в среднем на ~5%, увеличивают силу сжатия кисти у пожилых людей за счет ускорения оксигенации мышц и ускоряет восстановление мышечной силы после упражнений. В ходе большинства наблюдательных исследований установлено, что богатая нитратами диета имеет потенциальные преимущества при обсуждении диет, направленных на снижение риска развития саркопении у пожилых людей, но из-за отсутствия больших проспективных контролируемых исследований необходимы дополнительные доказательства для подтверждения этого утверждения.

По сравнению с доказательствами, связывающими различия в потреблении отдельных питательных веществ с физической функцией, меньше известно о влиянии диетических моделей и качества питания в пожилом возрасте. Было показано, что «более здоровые» диеты, характеризующиеся большим потреблением фруктов и овощей, цельнозерновых злаков и жирной рыбы, связаны с большей мышечной силой и лучшими показателями физической функции у пожилых людей и меньшим риском астении. Granic и др. [Granic и др., 2020] исследовала у 757 пациентов в возрасте 85+, проживающих в северо-восточном районе Великобритании, взаимосвязь различных диет, а также низкого (менее 1 грамма белка на кг веса/день) и высокого (более 1 грамма белка на кг веса/день) на выраженность саркопении и риск её прогрессии. Для реальной практики ценность именно таких исследований очень высока, поскольку учитывает влияние всего комплекса продуктов в рационе пациента, а не одного, наслаиваемого на традиционное питание продукта в произвольно выбранной дозе. Можно предполагать, что преимущественный тип питания, традиционный для пациента и его семьи на протяжении многих лет, а не отдельные продукты в измененных пропорциях оказывают решающее влияние на риск развития саркопении. В цитируемой работе сформировано 3 когорты пациентов на основе преимущественного принципа питания: 1. «мало красного мяса» (преимущественно рыба, яйца, цельные зерна, но мало красного мяса и картофеля); 2. традиционно английский тип питания (большое потребление сливочного масла, красного мяса, жирных соусов и подливок, картофеля, овощей, сладостей и сладких десертов, то есть высокое потребление жиров и, в целом, высокоэнергетическое питание); 3. «мало масла» (малый процент жиров в ежедневном рационе). Самый высокий уровень встречаемости саркопении при скрининге и рандомизации пациентов был в группе №2 (Традиционно английский тип питания), OR=2.14, CI:1.01–4.53, p=0.05, vs группа №3, где превалировало потребление

полиненасыщенных жирных кислот (91% пациентов потребляли растительное масло), а суточный калораж в основном достигался за счет употребления белков. В этой же группе (№2) через 3 года был самый высокий риск развития новых случаев саркопении ($OR=5.45$, $CI:1.81-16.39$, $p=0.003$), даже несмотря на высокий уровень потребления белка. Таким образом, тип питания «мало насыщенных жиров и больше белков» привел к наименьшему количеству новых случаев саркопении. Соотношение насыщенных не насыщенных жирных кислот в рационе пациента предопределяет соотношение жирных кислот в мембране миоцитов. В исследовании A. Andersson [Andersson и др., 2002] 25 здоровых добровольцев, находившихся на диете с избытком насыщенных жирных кислот, рандомизировали в группу, получающих капсулу с Ω -3 ПНЖК (3,6 гр.); в группу, получающих Ω -3 ПНЖК 2,4 гр. и группу плацебо. Всем участникам исследования выполняли биопсию мышц. Установлено, что содержание Ω ПНЖК (преимущественно за счет ЭПК) в мембране клеток мышечной системы участников исследования, получавших ПНЖК, было в 2,5 раз выше, чем у участников, получавших плацебо. Интересно, что сравнение влияния кукурузного масла и добавок Ω -3 ПНЖК на уровень синтеза белков в мышечной клетке у 16 здоровых пожилых людей, показало достоверное влияние именно Ω -3 ПНЖК как усиливающего синтез белка фактора. Сравнение традиционно английский типа питания (избыток НЖК) и описанного выше типа питания «мало масла» (малый процент НЖК и высокий уровень ПНЖК в ежедневном рационе) показало положительное влияние именно второго типа питания на частоту развития новых случаев саркопении. Во многом такое влияние объясняется способностью ПНЖК, в отличие от НЖК, снижать выраженность системного воспаления и уровень эндотоксинов, положительно влияя на микробиоту кишки. Бесспорно, исследование [Andersson и др., 2002] [Granic и др., 2020], подробно разобранный выше, имеет ряд ограничений, но, что очень важно для практикующего интерниста, позволяет определиться с качественным составом нутриентов в повседневном рационе пациента, как с принципиальным фактором, влияющим на риск развития и прогрессии саркопении. Влияние диет – «средиземноморской диеты» и диеты «балтийского моря» на риск развития саркопении и динамику функционального состояния мышечной системы было изучено в **OSPTRE-FPS study** [Isanejad и др., 2018]. В исследование включено 554 женщины в возрасте 65 – 72 лет. Все участницы исследования отвечали на вопросы анкеты, позволяющие оценить преимущественные продукты в привычном ежедневном рационе. Приверженность 9 продуктам позволяла включить участницу в когорту «диета балтийского моря», приверженность 8 продуктам позволяла включить участницу в когорту «средиземноморская диета». Диета балтийского моря включает в себя до 65% фрукты и овощи, произрастающие в этом регионе: ягоды, тыква, брюква, картофель, капуста, свекла, огурцы, помидоры, зелень. Жиры, преимущественно растительные, льняное, конопляное и рапсовое масло. Животный белок – мясо рыбы. Минимизировано потребление жирного красного мяса. Обработка продуктов методом запекания или варки. Приготовленные блюда употребляются без усилителей

вкуса. Одно из существенных отличий от средиземноморской диеты – источник жира: в средиземноморской диете – это оливковое масло, а в балтийской диете рапсовое (также конопляное и льняное), отличающиеся по содержанию Ω -3 ПНЖК. У участниц исследования оценивали скорость ходьбы (10-метровая дистанция), проводили тест вставания со стула, оценивали мышечную силу как в начале исследования, так и через 3 года наблюдения. Установлено, что женщины из верхней квартили приверженности «балтийской диете» и «средиземноморской диете» уже в начале исследования имели большую величину мышечной массы, большую скорость ходьбы и более высокий суммарный балл в тесте «короткая батарея», чем участницы из нижней квартили. Преимущество участниц из верхней квартили сохранилось на протяжении 3-х лет наблюдения и проявилось в достоверно меньшем снижении мышечной массы и сохраненной скорости ходьбы, по сравнению с участницами из нижней квартили ($OR = 0.40$; $95\% CI: 0.17-0.97$; $p = 0.04$). Таким образом, высокая степень приверженности к паттерну питания «мало насыщенных жиров, больше ПНЖК и больше белков» имела обратную корреляционную связь с прогрессией саркопении и возникновением новых случаев саркопении. Поддержание приверженности такому паттерну питания становится ключевой и трудно выполнимой проблемой. León- Muñoz L. M. [León-Muñoz и др., 2014], в течение 9 лет наблюдавший за пожилыми здоровыми людьми, установил, что высокая степень приверженности паттерну средиземноморская диета позволяет сохранять показатели теста «короткая батарея» достоверно более высокими, чем у пациентов с низкой приверженностью. Так, через 3 года показатель был выше на 0.9 баллов, через 6 лет на 1.1 балл и через 9 лет на 0.9 балла. Практически во всех исследованиях высокая приверженность средиземноморскому типу питания улучшала прогноз у больных саркопенией, однако, в большом проспективном когортном исследовании, выполненном в китайской популяции (2724 пожилых китайцев, старше 65 лет в течение 4-х лет), не удалось подтвердить положительное влияние высокой приверженности к этому типу питания на риск развития мышечной слабости. Означают ли эти данные, что существует региональная эффективность этого паттерна питания, пока неясно. Нет так же ясности в вопросе «влияет ли этот паттерн питания на жесткие конечные точки у пожилых пациентов (риск смерти)?». Наиболее значимым массивом доказательств, основанных на наблюдательных исследованиях пожилых людей, обладает принцип соблюдения средиземноморской диетической модели. Оценка таких показателей, как: самооценка физической функции, риск случайной инвалидности, быстрота снижения физической функции и риск развития инвалидности в связи с подвижностью и эффективность ходьбы – в популяции пациентов пожилого возраста с низкой, средней и высокой степенью соблюдения средиземноморской диеты 0–2, 3–5, 6–9 баллов соответственно выявила статистически значимое превалирование результатов у пациентов с максимальной приверженностью к средиземноморской диете [Shahar и др., 2012]. Индивиды в группе с наивысшей приверженностью средиземноморской диете с большей вероятностью были мужчинами; с меньшей вероятностью курили; и

с большей вероятностью имели более низкий индекс массы тела, более высокое потребление энергии и большую физическую активность ($P < 0.05$). Обычная и быстрая скорость ходьбы на 20 м была выше в группе с высокой приверженностью средиземноморской диете, чем в других группах (высокая, $1,19 \pm 0,19$ м/с; средняя, $1,16 \pm 0,21$ м/с; низкая, $1,15 \pm 0,19$ м/с, $P = 0.02$, для обычной скорости; высокая, $1,65 \pm 0,30$ м/с; средняя, $1,59 \pm 0,32$ м/с; низкая, $1,55 \pm 0,30$ м/с, $P = 0.001$, для быстрой скорости). За 8 лет обычная и быстрая скорость ходьбы на 20 м снизилась во всех группах приверженности средиземноморской диете. Более высокая приверженность средиземноморской диете была независимым предиктором меньшего снижения обычной скорости ходьбы на 20 м ($P = 0.049$) в обобщенных оценочных уравнениях, скорректированных с учетом возраста, расы, пола, места, образования, курения, физической активности, потребления энергии, состояния здоровья, депрессии и когнитивных способностей. Эффект снизился после добавления в модель общего процента жира в организме ($P = 0.13$). Аналогичные результаты наблюдались для приверженности средиземноморской диете и быстрой скорости ходьбы на 20 м; связь оставалась значимой после корректировки на общий процент жира в организме ($P = 0.01$). Скорость ходьбы в течение 8 лет была выше у тех, кто продемонстрировал большую приверженность средиземноморской диете. Поскольку различия оставались значительными в течение 8 лет, то можно с уверенностью говорить о долгосрочном влиянии диеты на показатели мобильности пожилых пациентов. Средиземноморская диета имеет потенциал быть очень эффективной стратегией для профилактики и/или лечения возрастных потерь мышечной массы и силы. В основе этой стратегии лежит мощное противовоспалительное действие ингредиентов средиземноморской диеты. Важно помнить, что диеты характеризуются диетическим индексом воспаления (ДИ) (числовой показатель, который оценивает диету с точки зрения ее влияния на несколько биомаркеров, связанных с воспалением. Его теоретические границы составляют от -8,87 до + 7,98, Отрицательные оценки являются более противовоспалительными, а положительные – провоспалительными). Ряд продуктов признан провоспалительными: продукты с высоким гликемическим индексом и гликемической нагрузкой (белый хлеб, сладости, десерты, газированные напитки, продукты, содержащие глюкозо-фруктозный сахар, изделия из рафинированной муки, например, белые макароны); насыщенные жиры (содержатся в мясе и мясных полуфабрикатах, желтых сырах, сметане, сливочном масле); трансжиры (содержатся в продуктах высокой степени переработки, включая фастфуд и магазинные сладости); спиртные напитки. Данные многих исследований свидетельствуют о том, что диетический воспалительный потенциал может быть связан с возрастным снижением скелетных мышц, однако, следует признать противоречивость ряда исследований. Чтобы обобщить данные о взаимосвязи диетического воспалительного потенциала и силы скелетных мышц, массы и саркопении у взрослых, был проведен метаанализ [Pleshchev и др., 2023] Embase, Pubmed и Web of Science были проанализированы с момента создания до 12 марта 2023 года на предмет исследований, в которых оценивались ассоциации диетического воспалительного потенциала

[оцененного диетическим воспалительным индексом (DII)] с силой скелетных мышц, массой мышечной ткани и саркопенией. Затем был проведен метаанализ для расчета объединенного коэффициента регрессии (β) и отношения шансов (OR). Метаанализ включал 24 исследования с участием 56 536 человек. Было обнаружено, что высокий DII был связан с низкой силой скелетных мышц [OR 1,435, 95% CI 1,247-1,651, $P < 0,001$, $I^2 = 4,97\%$]. Была обнаружена отрицательная связь DII с силой скелетных мышц (β -0,031, 95% CI -0,056 до -0,006, $P = 0,017$, $I^2 = 72,69\%$). Высокий DII также был связан с низкой массой скелетных мышц (OR 1,106, 95% CI 1,058-1,157, $P < 0,001$, $I^2 = 0\%$). DII имел отрицательную связь с массой скелетных мышц с высокой гетерогенностью (β -0,099, 95% CI 0,145-0,053, $P < 0,001$, $I^2 = 88,67\%$); Наконец, объединенные результаты показали, что высокий DII был достоверно связан с саркопенией со значительной гетерогенностью (OR 1,530, 95% CI 1,245-1,880, $P < 0,001$, $I^2 = 69,46\%$); Метаанализ показал, что более высокий воспалительный потенциал диеты был достоверно связан с более низкой силой скелетных мышц, массой мышечной ткани и риском развития саркопении. Известно, что средиземноморская диета обладает мощным противовоспалительным потенциалом, обусловленным базовыми продуктами этой диеты. Средиземноморская диета представляет собой образ питания, связанный с улучшением здоровья, и характеризуется высоким потреблением овощей, фруктов, цельнозерновых продуктов, орехов и рыбы; умеренным употреблением оливкового масла и алкоголя; а также ограниченным потреблением красного мяса. Компоненты средиземноморской диеты могут оказывать протективное действие, снижая риск развития саркопении и астении, а также играть роль в сохранении мышечной массы и мышечной силы. Наблюдательное исследование Zbeida M [Zbeida и др., 2014] 2791 пожилых людей из когорты NHANES и 1786 пожилых людей из Израильского национального исследования здоровья и питания (были использованы данные Национального обследования здоровья и питания США (NHANES) 1999–2002 гг. и Национального обследования здоровья и питания Израиля (MABAT ZAHAV) 2005–2006 гг.; были включены участники с данными о питании и функции мышечной ткани и повседневной активности. Соблюдение средиземноморской диеты оценивалось по 9-балльной шкале, средний возраст 71,2 года и 74,9 года соответственно). Установлено, что более высокая приверженность средиземноморской диете была связана с более высокой скоростью ходьбы и меньшим риском старческой астении. Среди 2791 участников NHANES и 1786 MABAT ZAHAV, 20% и 27% имели низкий уровень приверженности средиземноморской диете (0–2 балла), 66% и 62% имели средний уровень приверженности (3–5 балла), а 14% и 11% имели высокий уровень приверженности (6–9 баллов). Более высокий MDS был связан с более высоким образованием и лучшим образом жизни. Когнитивные и физические функции были значительно лучше в NHANES и MABAT ZAHAV среди пациентов с самым высоким уровнем приверженности. В NHANES высокий уровень приверженности VS низкий был связан с более высокой скоростью ходьбы после корректировки на факторы, влияющие на результаты (OR = 0,71, $P = 0,034$, CI 95% 0,511–0,974]). В MABAT ZAHAV популяции ана-

лиз различий в группах: уровень приверженности высокий VS низкий продемонстрировал те же результаты ($OR=0,51$, $P=0,029$, $CI\ 95\% 0,276-0,934$). Таким образом, соблюдение принципов средиземноморской диеты связано с меньшим риском дисфункции мышечной ткани [Zbeida и др., 2014]. В наблюдательном исследовании, проведенном в Иране с участием 300 случайно отобранных пожилых мужчин и женщин в возрасте 55 лет и старше, проживающих в шестом округе Тегерана, было установлено, что высокая степень приверженности средиземноморскому типу питания ассоциировалась со сниженным риском развития саркопении [Hashemi и др., 2015]. При этом следование западной диетической модели не продемонстрировало значимого увеличения риска саркопении. Участники, находившиеся в верхнем терциле по уровню соблюдения средиземноморской диеты – с преобладанием в рационе оливкового масла, рыбы, орехов, овощей и фруктов – имели значительно более низкое отношение шансов развития саркопении по сравнению с участниками нижнего терциля ($OR = 0,42$; $95\% CI: 0,18-0,97$; $P = 0,04$). Напротив, соблюдение западной диетической модели, характеризующейся высоким потреблением сахара, сои и фастфудов, не было связано с саркопенией ($OR = 0,51$; $95\% CI = 0,21-1,24$; $P = 0,13$). Аналогичным образом, соблюдение смешанной диеты, характеризующейся высоким потреблением животных белков, картофеля и очищенных зерновых, не повлияло на вероятность развития саркопении ($OR = 1,45$; $95\% CI = 0,66 - 3,19$; $P = 0,95$). Полученные данные свидетельствуют о том, что соблюдение средиземноморского рациона питания ассоциируется со снижением риска развития саркопении у лиц пожилого возраста.

В рамках наблюдательного исследования, проведенного в Великобритании с участием 2570 женщин в возрасте от 18 до 79 лет (проект Twins UK), было установлено, что высокая степень приверженности средиземноморской диете положительно коррелирует с большим процентом тощей мышечной массы. Однако статистически значимой связи между уровнем соблюдения этой диеты и силой кистевого сжатия выявлено не было [Kelaiditi и др., 2016]. Цель исследования - анализ ассоциации между показателем приверженности средиземноморской диете MDS и тощей мышечной массы FFM%, силой сжатия кисти и силой разгибания в колене (LEP, Вт/кг). Измерения состава тела проводились с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Диетический паттерн оценивался с помощью опросника по частоте приема пищи. FFM%, FFMi, сила сжатия кисти и LEP сравнивались по квартилям приверженности средиземноморской диете. Установлено, что более высокая приверженность средиземноморской диете (при сравнении крайних квартилей приверженности) была положительно связана с большей мышечной массой и мышечной силой – с различиями в 1,7% для FFM% и 9,6% для LEP ($P < 0,001$), но не с силой сжатия кисти или концентрацией СРБ.

В проспективном исследовании, включавшем 2225 человек в возрасте 70 лет и старше из когортного проекта American Health ABC, было показано, что высокая приверженность средиземноморскому типу питания ассоциировалась с более низким риском снижения скорости ходьбы на дистанции 20 ме-

тров в течение 8 лет наблюдения. Эта связь сохранялась даже после корректировки на возраст, пол, расу и ряд других сопутствующих факторов [Shahar и др., 2012]. Скорость ходьбы оценивалась в популяциях пациентов с низкой, средней и высокой степенью соблюдения средиземноморской диеты (0–2, 3–5, 6–9 баллов соответственно). Пациенты в группе с наивысшей приверженностью средиземноморской диете с большей вероятностью были мужчинами; с меньшей вероятностью курили; и с большей вероятностью имели более низкий индекс массы тела и большую физическую активность ($P < 0.05$). Обычная и быстрая скорость ходьбы на 20 мин была самой высокой в группе с высокой приверженностью средиземноморской диете, VS в других группах (высокая, $1,19 \pm 0,19$ м/с; средняя, $1,16 \pm 0,21$ м/с; низкая, $1,15 \pm 0,19$ м/с, $P = 0.02$, для обычной скорости; высокая, $1,65 \pm 0,30$ м/с; средняя, $1,59 \pm 0,32$ м/с; низкая, $1,55 \pm 0,30$ м/с, $P = 0.001$, для быстрой скорости). За 8 лет обычная и быстрая скорость ходьбы на 20 мин снизилась во всех группах приверженности средиземноморской диете. Более высокая приверженность средиземноморской диете была независимым предиктором меньшего снижения обычной скорости ходьбы на 20 мин ($P = 0.049$). Скорость ходьбы в течение 8 лет была выше у тех, кто исходно продемонстрировал большую приверженность средиземноморской диете. Различия оставались значительными в течение 8 лет, что предполагает долгосрочное влияние диеты на показатели мобильности пожилых пациентов. Перспективное когортное исследование 2724 пожилых китайских мужчин и женщин не обнаружило значительной связи между соблюдением средиземноморской диеты и астенией после 4-летнего наблюдения. В противоположность результатам ряда других исследований, аналогичное когортное исследование, проведённое в Испании среди 1815 пожилых участников, показало, что высокая приверженность средиземноморской диете ассоциировалась со снижением риска развития таких признаков физической уязвимости, как замедленная походка, непреднамеренная потеря веса и астения, в течение среднего периода наблюдения в 3,5 года. Сходные результаты были получены и в итальянской популяции: в исследовании InCHIANTI, включавшем 690 человек в возрасте 65 лет и старше, соблюдение средиземноморского режима питания было связано с меньшей вероятностью низкой двигательной активности, медленной скорости ходьбы и признаков физической слабости [Chan, Leung, Woo, 2015; Graziani и др., 2019; León-Muñoz и др., 2014].

В рамках когортного исследования, проведённого среди 554 женщин в возрасте от 65 до 72 лет в Финляндии (проект OSTPRE-FPS, направленный на изучение факторов риска остеопороза и профилактики переломов), было установлено, что участницы с высокой степенью приверженности средиземноморской диете демонстрировали значительно более высокую скорость ходьбы и большую мышечную массу нижних конечностей по результатам трёхлетнего наблюдения [Isanejad и др., 2018].

Метаанализ Silva R. 2018 [Silva и др., 2018] включал 12 исследований и 20 518 пациентов. Установлено, что более строгое соблюдение средиземноморской диеты связано обратно пропорционально как с риском развития стар-

ческой астении, так и с функциональной инвалидностью, но не выявлено связи с риском развития саркопении из-за различий в дизайне исследования (более высокая приверженность средиземноморской диете обратно пропорциональна слабости (OR 0,42, 95% CI: 0,28–0,65, I²=24,9%, p=0,262) и функциональной инвалидности (OR 0,75, 95% CI: 0,61–0,93, I²=0,0%, p=0,78)). Отличающиеся характеристики исследований не позволили авторам исследования провести метаанализ саркопении. Несмотря на то, что соблюдение средиземноморской диеты может способствовать снижению риска саркопении и физической слабости у пожилых людей, данные, полученные в различных популяциях, демонстрируют значительную вариабельность. Это подчёркивает необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на уточнение связи между средиземноморским рационом и рисками развития саркопении, особенно с учётом того, что эта диета потенциально способствует сохранению мышечной массы и отдельных компонентов физического функционирования у пожилых пациентов.

Оценка нутритивного статуса. Учитывая возможное влияние рациона на формирование саркопении, важно стандартизировать подходы к оценке питания в клинической практике. Это позволит врачу в рамках ограниченного приёма оперативно определить риски развития мышечной дисфункции и принять своевременные меры по её профилактике. Инструменты Mini Nutritional Assessment (MNA) и её сокращённая версия MNA-SF широко применяются для скрининга нарушений питания у пожилых пациентов в условиях клинического приёма. Эти опросники позволяют своевременно выявлять случаи недоедания и оценивать общее нутритивное состояние. Оба варианта шкалы могут заполняться даже медицинским персоналом без специальной подготовки, например, медсестрой, и обладают высокой чувствительностью и специфичностью, что подтверждено в ряде исследований. Альтернативой может быть просто распрос пациентов об их рационе питания в типичный день и выявления тех пациентов, у которых в рационе нет адекватного количества белка или фруктов и овощей. С точки зрения лабораторных тестов для оценки питания типичными признаками плохого питания могут быть анемия, дефицит В-12, уровень преальбумина или аномальные уровни креатинфосфокиназы (КФК), которые исторически считались признаками атрофии мышц.

Рациональное питание играет ключевую роль в профилактике и лечении саркопении (табл.66). Среди нутриентов, способных положительно влиять на мышечную массу и функциональные показатели, основное внимание уделяется достаточному потреблению белка, с рекомендациями, варьирующимися от 1,0–1,2 г/кг массы тела у здоровых лиц до 1,2–1,5 г/кг при наличии хронических заболеваний. Дополнительно выделяют значение лецитина и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, способствующих модуляции воспаления и поддержанию структуры клеточных мембран. Важную роль играют микронутриенты, в частности, витамины D, E и C, магний, кальций и селен, каждый из которых задействован в регуляции мышечного метаболизма, антиоксидантной защиты и синтеза белка. Также показано благоприятное влияние пробиотиков,

неорганических нитратов и полифенолов на мышечную функцию, в том числе за счёт влияния на митохондриальное дыхание, васкуляризацию и микробиоту кишечника. Совокупность этих нутриентов в адекватных дозировках формирует основу нутритивной поддержки при саркопении.

Табл. 66. Питательные вещества, которые могут улучшить состояние при саркопении, и рекомендуемое потребление [Ye и др., 2023].

Нутриенты	Рекомендованные дозы
протеин	1.0 – 1.2 гр/кг/день для здоровых; 1.2 – 1.5 гр/кг/день при патологии; 25 – 30 гр/ на прием основного объема пищи
лецитин	2.5 – 2.8 гр/ на прием основного объема пищи
Ω3ПНЖК	3.0 гр/день
Vit D, E, C.	800 – 1000 IU/день; 400 IU/день; 45 – 90 мг/день.
магний	300 мг/день (мужчины); 270 мг/день (женщины)
селен	25 -75 мкг/день
кальций	1000 – 1200 мг/день
пробиотики	400 мкг/день
Неорганические нитраты	3.7 мг/кг/день
полифенолы	>500 мг/день

РОЛЬ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ САРКОПЕНИИ

Наличие самостоятельного кода в Международной статистической классификации болезней (код ICD-10-СМ, М62.84) свидетельствует о том, что саркопения рассматривается как самостоятельное заболевание, требующее специфического лечения. Лечение саркопении – новая концептуальная стратегия современной медицины, направленная на продление активной старости, повышение качества жизни, снижение зависимости пожилого пациента от окружающих и потребности в их помощи [Dent и др., 2018]. Физические упражнения являются основанием профилактики и лечения саркопении. Очевидно, что при коррекции выраженности саркопении стабилизируется состояние пациента, улучшается качество жизни, продлевается ремиссия в течение хронических заболеваний, снижается количество госпитализаций. Однако лечение саркопении в реальной практике – трудная задача. Медикаментозный арсенал интерниста и принципы не медикаментозного лечения сформированы на основе результатов разрозненных, подчас противоречивых исследований. Отсутствие

исследований, результаты которых подтверждены жесткими конечными точками, затрудняет формирование единой стратегии и тактики лечения. В сложившейся ситуации только данные метаанализов и систематических обзоров позволят сформулировать наиболее важные, обоснованные положения и принципы лечения саркопении [Polenova и др., 2023]. С учетом того, что скелетные мышцы в норме составляют примерно 40% массы тела и включают в себя от 50 до 70% всего белка организма, для реальной клинической практики важен вопрос: «могут ли физические нагрузки предотвратить развитие саркопении?». Действительно, связь между доминирующим стилем жизни: адекватная физическая активность (ФА) или преобладанием сидячего образа жизни (СО) и детерминированностью развития саркопении у пожилых людей является спорной. В исследовании Toledo Study of Healthy Aging (TSHA) [Sánchez- Sánchez и др., 2019] включались пациенты старше 65 лет, у которых мышечная масса (ММ) оценивалась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, сила рукопожатия (СД) измерялась с помощью динамометрии. Включено 512 пациентов, средний возраст $78,08 \pm 5,71$ лет; 54,3% женщин. Оценка физической работоспособности основывалась на скорости ходьбы (СП). Наличие саркопении устанавливалось с использованием критериев Foundation for the National Institutes of Health, а ФА и СО оценивались с помощью девайса ActiTrainer, который носили в течение 1 недели в кармане, и классифицировались по времени, проведенному в сидячем состоянии (то есть не в состоянии физической активности) СО, и различным диапазонам интенсивности ФА (легкая ФА (ЛФА) и умеренно-интенсивная ФА (УИФА) с использованием возрастных пороговых значений. У 23.3% пациентов диагностирована саркопения. Установлено, что умеренно-интенсивная ФА была достоверно связана с большей мышечной массой и большей скоростью ходьбы, а увеличение на 1 час дневной активности у пациентов с преимущественно сидячим образом жизни приводило к достоверному увеличению мышечной массы ($\beta = 0,014$; 95% CI = 0,004, 0,024; $P < 0,01$), скорости ходьбы ($\beta = 0,082$; 95% CI = 0,054, 0,110; $P < 0,001$) и силы рукопожатия ($\beta = 0,888$; 95% CI = 0,145, 1,631; $P < 0,05$). При увеличении продолжительности физической нагрузки в день на 1 час риск развития саркопении снижался примерно на 50% (OR) = 0,522; 95% CI = 0,367, 0,726; $P < 0,001$. Даже 15-минутная занятость физической нагрузкой приводила к снижению риска развития саркопении на 15% ($P < 0,001$), однако легкая физическая активность не обладала влиянием на снижение риска развития саркопении. Таким образом, увеличение в дневной активности у пациентов с преимущественно сидячим образом жизни умеренно интенсивных нагрузок на 60 или 15 минут в день, но не нагрузок легкой интенсивности, приводит к снижению риска развития саркопении.

Связь между моделями физической активности и саркопенией была также изучена у 363 мужчин ($47,7 \pm 15,4$ лет) из Саудовской Аравии, проживающих в пансионатах под патронажем медицинских работников [Alkahtani и др., 2020]. У участников исследования определяли массу безжировой мышечной ткани конечностей (ALM), тест на силу сжатия и уровни физической активности. Определялся индекс безжировой мышечной ткани конечностей (ALM, деленная на

квадрат роста (метры), была рассчитана (ALM/Ht). Участники с -1 и -2 стандартными отклонениями ниже среднего значения, специфичного для пола, для жителей Саудовской Аравии считались имеющими саркопению класса I и класса II соответственно. Установлена достоверная разница в умеренной и интенсивной физической активности (MVPA) между пациентами с саркопенией и без нее; корреляция между ALM/Ht и MVPA была значимой. При увеличении MVPA на 1 час в неделю, ALM/Ht увеличивался на $0,30 \text{ кг/м}^2$. ALM, сила рукопожатия и MVPA были значительно ниже у участников в возрасте >60 лет. Таким образом, установлена связь между временем, MVPA, и тощей мышечной массой.

Этой же проблеме посвящено Китайское исследование людей предпензионного возраста (3760 человек в возрасте ≥ 40 лет, 4 года наблюдения) [Zhao и др., 2024]. Саркопения диагностировалась на основании уровня мышечной массы, силы и физической работоспособности в соответствии с критериями Азиатской рабочей группы по саркопении. Информация о физической активности, включая частоту, продолжительность, интенсивность и объем, была получена из анкет, заполняемых пациентами. Целью данного исследования было определение связи частоты, продолжительности, интенсивности и объема физических тренировок в повседневной жизни с частотой развития саркопении. Частота развития саркопении составила 5,9%. По сравнению с малоподвижными людьми, т.е., кто занимался 1-2 дня или более в неделю, или не менее 10 минут высокоинтенсивной нагрузки ежедневно, имели более низкую частоту развития саркопении. Пациенты, проводившие 3 дня или более в неделю, не менее 30 минут каждый раз или 150 минут или более в неделю на умеренной физической нагрузке, имели более низкий риск развития саркопении, чем малоподвижные взрослые. Взрослые, занимавшиеся 3 дня или более в неделю, не менее 30 минут каждый раз или 150 минут или более в неделю по программе легкой физической нагрузки имели тенденцию к более низкой частоте развития саркопении, чем малоподвижные люди. Таким образом, частота, продолжительность и объем физической нагрузки отрицательно связаны с риском развития саркопении. Значима продолжительность нагрузки - не менее 150 минут в неделю и интенсивность: наиболее эффективны высокоинтенсивные нагрузки.

Связь стереотипа физического поведения с риском развития саркопенией у пожилых людей проанализирована в систематическом обзоре и метаанализе наблюдательных исследований [Sánchez-Sánchez и др., 2024]. Уникальность этого анализа заключается в том, что поиск в MEDLINE (через PubMed), Scopus и Web of Science проводился за период с момента их создания по 26 июля 2022 года на предмет рецензируемых, наблюдательных исследований или исходных данных рандомизированных клинических испытаний, проведенных среди пожилых людей (т.е. индивидуальный возраст ≥ 60 лет или средний возраст ≥ 65 лет) и опубликованных на английском языке, в которых сообщалось о связи физической активности или малоподвижного поведения или обоих с саркопенией (или ее детерминантами: мышечной массой или силой и физической работоспособностью). В систематический обзор включено 124 исследования, 230 174 участников; 52,7% женщины, 47,3% мужчины. Более высокие уровни общей физи-

ческой активности были обратно связаны с саркопенией как в наблюдательных исследованиях (21 исследование, $n=59\,572$; $OR=0,49$, 95% CI 0,37-0,62), так и в проспективных исследованиях (4 исследования, $n=7545$; $OR=0,51$, 0,27-0,94). Положительное влияние выявлено для умеренной и интенсивной физической активности, тогда как для остальных видов физических нагрузок: шагов, легкой физической активности, связь не выявлена. Эти результаты подтверждают важность вмешательств, основанных на умеренной или интенсивной физической нагрузке, а не на легкой интенсивности физической активности, для профилактики саркопении. В контролируемом исследовании PREDIMED-Plus study у 1539 мужчин и женщин (65 ± 5 лет) оценивали связь между физической активностью (ФА) и малоподвижным образом жизни (СМ) с риском развития саркопении, составом тела и мышечной силой среди пожилых людей с избыточным весом/ожирением и метаболическим синдромом [Rosique-Esteban и др., 2019]. Саркопения определялась как низкая мышечная масса (в соответствии с пороговыми значениями Foundation for the National Institutes of Health - FNHI) плюс низкая мышечная сила (самый низкий специфичный для пола тертиль для 30-секундного теста вставания со стула). Обратная ассоциация наблюдалась между саркопенией и приростом на каждый час общей [коэффициент распространенности 0,81 (95% CI 0,70 – 0,93)], умеренной [0,80 (0,66, 0,97)], интенсивной [0,51 (0,32, 0,84)] и умеренно-интенсивной физической активности (MVPA) [0,74 (0,62, 0,89)]. Прирост общей ФА и MVPA на 1 ч/день был обратно связан с индексом массы тела, окружностью талии (ОТ), жировой массой и положительно связан с костной массой и силой мышц нижних конечностей (все $P < 0,05$). Легкая ФА не была значимо связана с каким-либо результатом.

Таким образом, приведенные выше данные позволяют считать, что общая физическая активность и физическая активность умеренной и высокой интенсивности, доминирующие в дневной активности, могут снижать риск развития саркопении, оказать благотворное влияние на состав тела и предотвратить потерю мышечной силы. Доминирование малоподвижного образа жизни негативно связано с составом тела у пожилых людей с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Коррекция саркопении – роль физических упражнений.

Общий принцип заключается в том, что регулярное ежедневное выполнение программы физических нагрузок приведет к увеличению у пациентов с саркопенией аппендикулярной мышечной массы, развиваемой мышцами силы при разгибании колена, мышечной силы всех вовлеченных в упражнения групп мышц, к сохранению/увеличению скорости ходьбы. Поэтому регулярные физические нагрузки рекомендованы пациентам с саркопенией, однако уровень доказанности этого утверждения для повседневной практики остается невысоким и основан на результатах непродолжительных клинических исследований. Регулярные физические тренировки в пожилом возрасте способны увеличивать/сохранять мышечную массу и силу, а также уменьшать жировую массу, что было продемонстрировано в популяционном исследовании AGES-

Reykjavik (Age, Gene/Environment, Susceptibility-Reykjavik Study [Mijnarends и др., 2016]. 2309 участников исследования в возрасте 66–93 года. Средний возраст составил $74,9 \pm 4,7$ года. Продолжительность умеренно-интенсивной физической активности (MVPA) оценивалась с помощью анкеты. Саркопения определялась с помощью алгоритма Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей, включая мышечную массу (компьютерная томография), силу хвата (компьютерный динамометр) и скорость походки (6 м). Распространенность саркопении составила 7,3% на исходном уровне и 16,8% при последующем наблюдении. Доля заболеваемости саркопенией в течение 5 лет составила 14,8% у наименее активных людей и 9,0% у наиболее активных людей. По сравнению с наименее активными участниками, те, кто сообщил об умеренно-высоком количестве MVPA, имели значительно более низкую вероятность возникновения саркопении ($OR = 0,64$, 95% CI 0,45–0,91). Участники с большей продолжительностью MVPA имели более высокие исходные уровни мышечной массы, силы и скорости ходьбы, но исходный MVPA не был связан со скоростью потери мышечной массы.

В исследовании Binder E. F. [Binder и др., 2005] продемонстрирован позитивный дозозависимый эффект силовых тренировок на все три компонента саркопении: на мышечную массу, определяемую при помощи биоимпедансометрии, мышечную силу, а также показатели общей физической работоспособности. 91 пациент в возрасте 78 лет и старше, ведущие малоподвижный образ жизни и проживающие в семье, с установленной старческой астенией, определяемой с использованием стандартизированных объективных критериев, были включены в 9-месячное исследование роли физических тренировок различной интенсивности. Астения определялась как наличие 2-х из 3-х следующих критериев: модифицированный балл теста на физическую работоспособность от 18 до 32, пиковая аэробная мощность от 10 до 18 мл/кг/мин или самоотчет о трудностях или необходимости помощи в повседневной жизни. Участники были случайным образом распределены либо в контрольную группу (CTL), которая выполняла домашнюю программу упражнений низкой интенсивности, либо в контролируемую группу, которая выполняла 3 месяца упражнения низкой интенсивности и 3 месяца прогрессивные силовые тренировки (PRT). После завершения программы прогрессивных силовых тренировок участники контролируемой группы показали достоверно большие значения, чем участники контрольной группы, в таком параметре, как максимально развиваемое усилие при разгибании колена (среднее значение $\Delta +5,3 \pm 13$ фут/фунт против $+1,1 \pm 11$ фут/фунт, $p = .05$), измеренном с помощью изокинетической динамометрии. Общая тощая мышечная масса, измеренная с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, увеличилась в группе силовых тренировок, но не в группе умеренных нагрузок (среднее значение $\Delta +0,84 \pm 1,4$ кг против $+0,01 \pm 1,5$ кг, $p = .005$). Общая, туловищная, внутрибрюшная и подкожная жировая масса, измеренная с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и магнитно-резонансной томографии, не изменилась в ответ на силовые нагрузки. Таким образом, 3 месяца контролируемой

программы силовых нагрузок вызвали улучшения в максимальной произвольной силе мышц бедра и увеличение тощей мышечной массы тела у астеничных пожилых женщин и мужчин. Аналогичные данные приведены в исследованиях Peterson M. D., 2010 [Peterson и др., 2010], Csapo R., 2016 [Csapo, Alegre, 2016], и Hurst C., 2022 [Hurst и др., 2022] resistance exercise (RE. Кохрейновский систематический обзор влияния тренировок с отягощением (PRT) *(упражнения, повышающие силу, выносливость и массу скелетных мышц включают следующие формы: силовые упражнения, упражнения с сопротивлением, упражнения на силу и сопротивление. Эти упражнения включают сложные или составные движения и способствуют увеличению числа и размера быстрых мышечных волокон [Cartee и др., 2016]. При интенсивной работе мышц максимально активируется анаэробный гликолиз, приводящий к образованию и накоплению лактата, что временно заменяет аэробный метаболизм глюкозы в скелетной мускулатуре. В отличие от аэробных нагрузок, действие которых опосредовано преимущественно увеличением кислородной емкости крови, силовые тренировки, выполняемые на регулярной основе и с высокой отдачей, способны стимулировать мышечную гипертрофию. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует лицам пожилого возраста старше 64 лет с целью получения дополнительной пользы для здоровья выполнять силовые упражнения средней и большей интенсивности на все основные группы мышц не реже 2 раз в неделю)* на физические функции мышц показал, что по сравнению с контролем в группе PRT значительно улучшились такие параметры мышечной функции, как скорость ходьбы, скоростные характеристики тестов «встань и иди» и «встать со стула» [Liu, Latham, 2009]. В обзор включено 66 исследований 3783 участника. Тренировки с отягощением PRT оказали выраженное положительное влияние на мышечную силу (41 испытание, 1955 участников). Некоторые функциональные показатели продемонстрировали малые по абсолютным значениям результаты (скорость походки, 14 испытаний, 798 участников, WMD 0,07 м/с, 95% CI от 0,04 до 0,09). Однако не было никаких доказательств того, что тренировки с отягощением оказали влияние на риск развития инвалидности, или показатели качества жизни, связанные со здоровьем (HRQOL) (10 испытаний, 798 участников, SMD 0,01, 95% CI от -0,14 до 0,16). Травмы опорно-двигательного аппарата были обнаружены в большинстве исследований. Таким образом, тренировки с отягощением, по-видимому, являются эффективным вмешательством для увеличения силы у пожилых людей. Однако влияние этого вмешательства на жизненно важные показатели, такие как показатели инвалидности или HRQOL, остается неясным. Трудно определить баланс рисков и преимуществ PRT в настоящее время. Положительная взаимосвязь между вышеуказанными благоприятными эффектами была установлена не только для нагрузок средней и высокой интенсивности (≥ 4 MET), но и для нагрузок меньшей интенсивности. В рандомизированном контролируемом исследовании сравнили эффективность низко- и высокоинтенсивных аэробных тренировок с силовыми тренировками у пожилых мужчин (60–80 лет), с саркопенией перенесших COVID-19

[Nambi и др., 2022]. Пациенты были рандомизированы в две группы: группу низкоинтенсивных аэробных тренировок ($n = 38$) и группу высокоинтенсивных аэробных тренировок ($n = 38$) по 30 минут за сеанс, 1 сеанс в день, 4 дня в неделю в течение 8 недель. Клинические (мышечная сила и мышечная масса) и психологические (шкалы кинезиофобии и качества жизни) показатели измерялись на исходном уровне, на четвертой неделе, на восьмой неделе и через шесть месяцев наблюдения. В конце 6 месяца наблюдения сила рукопожатия, $-3,9$ (95% CI от $-4,26$ до $-3,53$), уровень кинезиофобии $4,7$ (95% CI от $4,24$ до $5,15$) и качество жизни $-10,4$ (95% CI от $-10,81$ до $-9,9$) продемонстрировали большее увеличение ($P < 0,001$) в группе аэробных тренировок низкой интенсивности, чем в группе аэробных тренировок высокой интенсивности, но во влиянии на мышечную массу обе группы не показали статистически значимой разницы ($P > 0,05$). Таким образом, даже тренировки низкой интенсивности эффективны в улучшении клинических (мышечной силы) и психологических (кинезиофобия и качество жизни) показателей у больных саркопенией.

Показано, что увеличение ежедневной физической активности до 1 ч в сутки (от средней до высокой интенсивности) обратно пропорционально количеству жировой массы, индексу массы тела и прямо пропорционально окружности голени (суррогатный маркер саркопении). В исследовании Kawakami R [Kawakami и др., 2015] у 526 пациентов в возрасте 40–89 лет определяли максимальную окружность голени (измерялась в положении стоя). Масса скелетных мышц конечностей измерялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, а индекс скелетных мышц рассчитывался как масса скелетных мышц конечностей, деленная на квадрат роста ($\text{кг}/\text{м}^2$). Пороговые значения для саркопении определялись как индекс скелетных мышц менее -2 стандартных отклонений от среднего значения для молодых взрослых японцев, как было определено ранее. Окружность голени положительно коррелировала с аппендикулярной скелетной мускулатурой ($r = 0,81$ у мужчин, $r = 0,73$ у женщин) и индексом скелетной мускулатуры ($r = 0,80$ у мужчин, $r = 0,69$ у женщин). Оптимальные пороговые значения окружности голени для прогнозирования саркопении составили 34 см (чувствительность 88%, специфичность 91%) у мужчин и 33 см (чувствительность 76%, специфичность 73%) у женщин. Таким образом, окружность голени положительно коррелировала с массой скелетных мышц конечностей и индексом скелетных мышц и могла использоваться в качестве суррогатного маркера мышечной массы для диагностики саркопении. Предлагаемые пороговые значения окружности голени для прогнозирования низкой мышечной массы составляют <34 см у мужчин и <33 см у женщин. Очевидно, что у пожилых людей снижение подвижности распространено и является независимым фактором риска заболеваемости, госпитализации, инвалидности и смертности. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что физическая активность, как самостоятельная программа лечения, может снизить риск развития саркопении и предотвратить инвалидность в последующем периоде. Проверке гипотезы о том, что долгосрочная структурированная программа физической активности более эффективна, чем программа

медицинского образования пациента в снижении риска развития саркопении серьезных нарушений подвижности посвящено многоцентровое рандомизированное исследование Lifestyle Interventions and Independence for Elders (LIFE) продолжительностью 2,6 года [Pahor и др., 2014]. Участники были набраны из городских, пригородных и сельских общин в 8 центрах по всей территории Соединенных Штатов. В исследование включено 1635 мужчин и женщин в возрасте от 70 до 89 лет, ведущих малоподвижный образ жизни, которые имели ограничения физической работоспособности, но которые могли пройти 400 м. Участники были рандомизированы в группу структурированной программы физической активности средней интенсивности ($n = 818$), проводимой в центре (дважды в неделю) и дома (3–4 раза в неделю), которая включала аэробные упражнения, упражнения на сопротивление и упражнения на гибкость, или в группу программы санитарного просвещения ($n = 817$), состоящей из семинаров по темам, актуальным для пожилых людей, и упражнений на растяжку верхних конечностей. Первичной конечной точкой было количество серьезных нарушений подвижности, объективно определяемых как потеря способности пройти 400м, первичная конечная точка развилась у 30,1% (246 участников) группы физической активности и у 35,5% (290 участников) группы санитарного просвещения $HR = 0,82$ [95% CI 0,69–0,98], $P = .03$). Стойкая инвалидность по мобильности наблюдалась у 120 участников (14,7%) в группе физической активности и у 162 участников (19,8%) в группе санитарного просвещения ($HR, 0,72$ [95% CI 0,57–0,91], $P = 0.006$). Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 404 участников (49,4%) в группе физической активности и у 373 участников (45,7%) в группе санитарного просвещения (коэффициент риска 1,08 [95% CI 0,98–1,20]). Таким образом, структурированная программа физической активности средней интенсивности по сравнению с программой медицинского образования снизила серьезную инвалидность по мобильности за 2,6 года среди пожилых людей с астенией.

Крупный систематический анализ был выполнен в 2014г. Cruz-Jentoft A. J. в 2014г. В обзор вошло всего семь контролируемых исследований, в которые были включены пациенты в возрасте от 60 до 95 лет. В исследованиях использовались методики, позволявшие оценить динамику мышечной силы и мышечной массы (тест вставания со стула, 12-минутный тест ходьбы, тест «встань-иди-повернись-вернись-сядь», тест подъема по лестнице). Наибольшее влияние на изучаемые параметры оказали тренировки на выносливость продолжительностью не менее 3 месяцев (3–18 месяца). Следует отметить, что интенсивность нагрузок превосходила стандартный объем нагрузок, рекомендуемых для самостоятельно выполняемой программы реабилитации; прирост силы мышц был более выражен, чем прирост массы мышц. Значимо возросла выносливость по данным теста 12-минутной ходьбы. Влияние комбинированных нагрузок (аэробических, на выносливость, свободный режим) продолжительностью 3–18 месяцев привели к увеличению мышечной массы только в одном исследовании (246 пожилых женщин), а увеличение мышечной силы зарегистрировано в двух исследованиях. Суммарно, анализируя все режимы нагрузок

и все исследования, включенные в обзор, отмечено, что только в трех из семи исследований возросла мышечная масса. По-видимому, это объясняется исходной неоднородностью включенных пациентов и их способностью выполнять нагрузку большего, чем обычный, объема, неоднородностью протоколов исследования и в подавляющем большинстве случаев – короткой продолжительностью исследования. Систематический обзор 2017 г. Yoshimura Y. [Yoshimura и др., 2017] (поиски в MEDLINE через PubMed, Cochrane Library of Cochrane Reviews и Cochrane Central Register of Controlled Trials, а также Ichushi-Web на предмет рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) с января 2000 года по декабрь 2016 года выявил 7 контролируемых исследований, в которых изучалось влияние упражнений (4 РКИ), питания (5 РКИ), лекарств (1 РКИ) и их сочетания (4 РКИ) на мышечную массу, силу и функцию у пожилых людей с саркопенией. Низкий уровень доказательства свидетельствует о том, что вмешательства с помощью упражнений могут играть роль в улучшении мышечной массы, мышечной силы и скорости ходьбы за короткий срок наблюдения (3 месяца вмешательства), напротив, применение специального питания продемонстрировало эффективность в улучшении мышечной силы за 3 месяца вмешательства, лекарственное вмешательство селективным модулятором андрогеновых рецепторов не оказывало влияния на мышечную массу, силу и физическую функцию, комбинированное лечение (упражнения + питание) оказывает положительное влияние, проявляющееся в улучшении скорости ходьбы за 3 месяца вмешательства) подтвердило положительное влияние физических нагрузок на функциональное состояние мышечной системы и увеличение выносливости у пациентов после тренировок на выносливость, но статистический анализ не подтвердил влияния на прирост мышечной силы. Основопологающими работами в этом обзоре были исследования Kim H.K. (2012, 2013, 2016), в которых изучалось влияние тренировок (60-минутные тренировки на выносливость 2 раза в неделю в течение 3 месяцев) на массу и мышечную силу, а также на скорость ходьбы. Группа сравнения была сформирована из пациентов, получавших нутритивную поддержку и прошедших школу пациентов по навыкам реабилитации. Количество участников исследования в группах – от 59 до 74 пациентов. Тренировки (в сравнении с группой контроля) привели к приросту аппендикулярной массы на 0,38 кг, увеличению скорости ходьбы на 0,11 м/с, увеличению силы мышц разгибателей колена на 0,11 Nm/кг. Важно отметить, что в группе контроля через 3 месяца результаты не отличались от исходных. Представляет интерес сравнение средних уровней изучаемых параметров в двух группах. Масса аппендикулярных мышц в группе тренировок – $13,89 \pm 1,45$ кг, в группе контроля – $13,35 \pm 1,11$ кг; различие между группами составило 0,38 (95% CI (0,01, 0,74)) (для сравнения, масса аппендикулярных мышц менее 17 кг у мужчин и менее 15 кг у женщин – диагностический критерий саркопении). Скорость ходьбы в группе тренировок составила $1,466 \pm 0,26$ м/с, в группе контроля – $1,29 \pm 0,21$ м/с; различие между группами достоверно 0,11 (95% CI 0,04 – 0,19). Таким образом, по данным этого исследования, интенсивные регулярные тренировки у больных саркопенией привели

к росту массы мышц и скорости ходьбы. К ограничениям исследования относится выраженная неоднородность пациентов, включенных в исследования (диагноз «саркопении» устанавливался не по критериям EWGSOP или AWGS, а по наличию только сниженной массы мышц, что привело к исходной разнородности пациентов). Вызывает вопросы и переносимость интенсивных нагрузок пациентами с выраженной саркопенией (процент выбывших из исследования не указан). В систематическом обзоре Renato Gorga Bandeira de Mello, выполненном в 2019г. из пяти проанализированных исследований, только в одном отмечено влияние 12-недельных тренировок на выносливость на прирост аппендикулярной массы мышц (примерно на 1 кг), в других работах такой эффект не подтвержден. Подтверждено положительное влияние на увеличение скорости ходьбы и достоверное влияние тренировок на выносливость на качество жизни (опросник SF-36, различие между группами 13,62 (6,47, 20,76); $P < 0,001$). Анализ 14 систематических обзоров и метаанализов [Beckwée и др., 2019] позволил сравнить четыре типа физических нагрузок у пациентов с саркопенией: упражнения на выносливость, упражнения на выносливость + нутритивная поддержка, комбинированные упражнения и тренинг с ограничением кровотока (тренировка с применением жгутов, обвязываемых вокруг конечностей на время выполнения упражнений, возникающее снижение оксигенации группы мышц стимулирует рост быстрых волокон, а повышенный уровень мочевой кислоты стимулирует синтез мышечного белка. Ожидаемый эффект – быстрый прирост мышечной силы. Метод мало изучен и требует осторожности, так как может увеличить риск венозного тромбоза). Данные обзора позволяют выделить особую роль тренировок на выносливость, приводящих к максимальному эффекту по приросту мышечной массы и скорости ходьбы. Сравнение интенсивных и менее интенсивных программ показало достоверное преимущество интенсивных тренировок, по влиянию на функциональное состояние мышечной системы сообщалось о значительном влиянии силовых тренировок на физическую работоспособность, измеренную по скорости ходьбы (0,11 м/с, 95% CI 0,04 – 0,19) и максимальной скорости ходьбы (0,26 м/с (95% CI 0,03 – 0,20). Комбинация тренировки + нутритивная поддержка не привела к достоверно большему влиянию на динамику мышечной массы и скорость ходьбы по сравнению с влиянием только тренировок. В метаанализе Papa E .V. [Papa, Dong, Hassan, 2017] сообщалось о значительном влиянии силовых тренировок на тесты физической работоспособности, включая тест Timed Up and Go и тест Functional Reach. Приведенные выше систематические обзоры позволяют сформировать мнение, что высокообъемные и высокоинтенсивные силовые тренировки при саркопении имеют самый высокий уровень доказательств по влиянию на увеличение мышечной массы, мышечной силы и физической работоспособности у пожилых людей. Низкоинтенсивные тренировки были более эффективны для увеличения выносливости. Внедряя высокоинтенсивные силовые тренировки, можно ожидать увеличения мышечной массы (+1,1 кг мышечной силы (жим ногами: +31,63 кг и скорости походки (+0,11 м/с)). Для достижения этих эффектов рекомендуется тренировать большие группы мышц

(4 подхода по 8–15 повторений на группу мышц; 2–3 раза в неделю) в течение как минимум 6–12 недель. Поскольку эти достижения постепенно теряются в процессе развития детренированности, силовые тренировки должны быть частью еженедельной программы тренировок пожилых людей с саркопенией.

Особую форму тренировок рекомендуют проводить пациентам с саркопенией - тренировка «равновесия», которая включает упражнения, направленные на улучшение устойчивости и координации, что приводит к значительным биологическим эффектам в различных системах организма.

Нейромоторные физические нагрузки – упражнения на равновесие, ловкость, координацию, выработку динамических стереотипов. Эти упражнения рекомендованы для лиц пожилого возраста и направлены на снижение риска падений, поддержку и улучшение баланса и двигательных навыков (равновесие, ловкость, координация и походка). Выполнение программы требует вспомогательного оборудования, спортивных снарядов и специальных тренажеров. В целях повышения функциональных возможностей и предотвращения риска падений пожилым следует не реже 3 раз в неделю выполнять различные упражнения из этого комплекса, уделяя особое внимание упражнениям на равновесие. Такая тренировка усиливает нервно-мышечный контроль за счет улучшения связи между нервной системой и мышцами, что повышает проприоцепцию, то есть способность организма воспринимать положение и движение своих частей тела в пространстве, а также силу и напряжение мышц, координацию и время реакции, тем самым снижая риск падения. Более того, тренировка равновесия задействует несколько групп мышц, укрепляя мышцы-стабилизаторы и способствуя общему развитию мышц и выносливости [Pedersen, 2019]. Доминирующим стало признание того факта, что применение в реальной практике комбинированных упражнений, сочетающих умеренные физические нагрузки, аэробные тренировки и упражнения на равновесие, а также тренировки с ограничением кровотока (*тренинг с ограничением кровотока (тренировка с применением жгутов, обвязываемых вокруг конечностей на время выполнения упражнений)*), возникающее снижение оксигенации группы мышц стимулирует рост быстрых волокон, а повышенный уровень мочевой кислоты стимулирует синтез мышечного белка. Ожидаемый эффект – быстрый прирост мышечной силы - самый эффективный путь коррекции саркопении). Метаанализ Shen Y [Shen и др., 2023] убедительно подтверждает это мнение (42 РКИ, 3728 участников исследований с саркопенией, медианой возраста 72,9 года, женщины - 73,3%, медиана наблюдения 12 недель). Рабочей группой, выполнявшей метаанализ, анализировался ряд показателей: смертность, качество жизни, мышечная сила и показатели физической функции.

– Высокая достоверность доказательств свидетельствует о том, что упражнения с сопротивлением + рациональное питание или без диетического воздействия и сочетание упражнений с сопротивлением с аэробными нагрузками и тренировками на устойчивость были наиболее эффективными вмешательствами для улучшения качества жизни по сравнению с обычным уходом (стандартизированная средняя разница от 0,68 до 1,11).

– Умеренная достоверность доказательств свидетельствует о том, что упражнения с сопротивлением и тренировкой равновесия плюс рациональное питание были наиболее эффективными для улучшения силы хвата (средняя разница - 4,19 кг).

– Упражнения на сопротивление и тренировка равновесия с или без добавления рационального питания были наиболее эффективными для улучшения физической функции, измеренной по обычной скорости ходьбы (средняя разница -0,16 м/с).

– Упражнения на сопротивление и аэробика, или упражнения на сопротивление и тренировка равновесия, или упражнения на сопротивление и аэробика плюс рациональное питание (MD от 1,72 до 2,28 с) были эффективны для улучшения физической функции, измеренной с помощью теста вставания со стула с пятью повторениями (MID: 2,3 с; MD от 1,72 до 2,28 с).

Таким образом, силовые упражнения с питанием или без него, а также сочетание силовых упражнений с аэробными тренировками и тренировки равновесия были наиболее эффективными вмешательствами для улучшения качества жизни у пожилых людей с саркопенией. Добавление рационального питания к упражнениям имело больший эффект на силу хвата VS только упражнения.

Liang Y [Liang и др., 2020] сравнил эффективность смешанной программы упражнений (т.е. упражнения на равновесие плюс упражнения с отягощением) с упражнениями с отягощением у пациентов в возрасте 80 – 99 лет, в слепом рандомизированном контролируемом исследовании в отделении постинсультной терапии. 60 пациентов с саркопенией были случайным образом распределены в группу вмешательства (12-недельные смешанные упражнения) и контрольную группу (12-недельные упражнения с отягощением). Группы сравнивались по изменению индекса Бартела - Barthel Activities of daily living Index, – *(шкала для оценки повседневной активности жизни, независимости от посторонней помощи. Индекс включает 10 пунктов, которые относятся к сфере самообслуживания и мобильности. Каждый пункт оценивается по шкале от 0 (не способен) до 10 (полностью независим). Максимальный суммарный балл – 100. 0–20 баллов – полная зависимость; 21–60 баллов – выраженная зависимость; 61–90 баллов – умеренная зависимость; 91–99 баллов – лёгкая зависимость в повседневной жизни)* и количеству падений. Группа вмешательства показала среднее увеличение индекса Бартела на 9,5 баллов (95% доверительный интервал CI 3,9–15,1), тогда как контрольная группа показала среднее увеличение на 6,3 балла (95% CI 2,3–10,4). Смешанная программа упражнений обеспечила значительное преимущество по сравнению с упражнениями с отягощением (скорректированная средняя разница изменения индекса Бартела: 6,8 баллов; 95% CI 1,4–12,1). Число падений составило 13,3 и 23,3% в группе вмешательства и контрольной группе соответственно, (RR) 0,89, 95% CI 0,69–1,13, $p = 0,506$. Таким образом, по сравнению с силовыми упражнениями смешанная программа упражнений дополнительно увеличивает объём повседневной деятельности и физическую работоспособность. Важно, что эти программы осуществимы в реальной практике и безопасны.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе эффекта физических упражнений, до конца не ясны. Robinson M. M. [Robinson и др., 2017] продемонстрировал, что высокоинтенсивные интервальные тренировки (НИТ) улучшают чувствительность к инсулину, митохондриальное дыхание скелетных мышц, мышечную массу и аэробную способность как у молодых, так и у пожилых людей. НИТ вызывает большее увеличение транскриптов генов, особенно в митохондриальных белках, чем другие режимы тренировок (влияние на возрастное снижение функций митохондрий, что в итоге приводит к улучшению биогенеза митохондрий, увеличению мышечной массы и функции). Установлено, что положительный эффект тренировок, в том числе и на молекулярном уровне, начинает формироваться при соблюдении следующего режима: 30 минут в день, три или более раз в неделю, в течение как минимум пяти месяцев, начиная с упражнений низкой интенсивности (40% от максимальной частоты сердечных сокращений) и продвигаясь к фазам умеренной (50–60%) и высокой интенсивности (>60% от максимальной частоты сердечных сокращений) с течением времени. Обычно рекомендуются такие виды деятельности, как ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде, плавание [Ziaaldini и др., 2017]. Физическая активность обеспечивает внескелетное влияние, вследствие синтеза «exerkins», сигнальных молекул: ангиопоэтин-1, FGF21 и IL-6, высвобождаемых в ответ на мышечные сокращения и выполняющих аутокринную, паракринную и эндокринную роль, влияя на сердечно-сосудистое, метаболическое, иммунное и неврологическое состояние пациента с саркопенией [Chow и др., 2022; Ziaaldini и др., 2017].

Обобщая приведенные выше данные, можно отметить, что регулярные физические тренировки на выносливость позволяют увеличить скорость ходьбы и качество жизни (однозначно положительное влияние во всех обзорах), повлиять положительно на прирост мышечной силы и мышечной массы (данные подтверждаются не во всех исследованиях, однако негативного влияния на эти параметры не отмечено ни в одном исследовании). Имеющиеся данные позволяют считать, что рекомендуемые пациентам с саркопенией физические упражнения по программе тренировок на выносливость окажут положительное влияние на выраженность и прогрессию саркопении.

Особые формы физических нагрузок и упражнений в коррекции саркопении

С другой стороны, следует учесть, что в реальной практике большое количество больных с выраженной саркопенией демонстрирует низкую способность выполнять регулярные упражнения, даже по программе малой интенсивности. Гистохимические, структурные, метаболические изменения в скелетной мускулатуре становятся непреодолимой проблемой и причиной исходно низкой толерантности к физическим нагрузкам. Вполне возможно, что сформировавшиеся структурные изменения не позволят пациенту даже приступить к выполнению стартового объема нагрузок. Но, с другой стороны, всегда остается

надежда на то, что особая стартовая программа нагрузок позволит пациенту адаптироваться, изменив в оставшихся и еще функционирующих быстрых мышечных волокнах способ получения энергии (окислительно-гликолитический) и, следовательно, улучшив исходные показатели состояния мышечной ткани, приступить к тренировкам на выносливость. Тогда для реальной клинической практики становятся стратегически важными вопросы, как преодолеть стартовый период, как повысить исходно низкий уровень переносимых нагрузок и каким должен быть стартовый комплекс физических нагрузок для пациента с выраженной саркопенией. К сожалению, для такой группы пациентов практически не разработаны программы стартовых физических нагрузок, более того, такие пациенты не включаются в исследования. В нашей клинике именно для этой группы пациентов разработаны упражнения по тренировке дыхательной мускулатуры, так как изменения, приводящие к снижению выносливости и мышечной силы, развиваются, в том числе, и в дыхательных мышцах, и в диафрагме больных ХСН и саркопенией. Функциональная неполноценность дыхательных мышц приводит к неспособности создавать нормальное давление во время вдоха и выдоха. Оценка силы дыхательных мышц проводится путем измерения давления, создающегося в полости рта во время максимального вдоха (максимальное инспираторное давление (MIP)) и во время максимального выдоха (максимальное экспираторное давление (MEP)). Эти показатели достоверно снижаются у пациентов с ХСН и саркопенией. Снижение MIP до 70% и менее от должной величины (стандартизация по возрасту и полу) типично для больных с выраженной саркопенией, коррелирует с пиковым потреблением O_2 и свидетельствует о системном снижении аэробной выносливости пациентов.

Тренировки дыхательной мускулатуры у пациентов с манифестом тяжелой недостаточности кровообращения впервые в клинической практике были применены 25 лет назад Mancini D. M. У пациентов с исходно низкой ФВ ЛЖ ($22 \pm 9\%$) тренировка дыхательных мышц (3 раза/нед по 1,5ч) привела к росту давления вдоха и выдоха (с 64 ± 31 до 78 ± 33 см H_2O , $p < 0,01$ и с 94 ± 30 до 133 ± 53 см H_2O , $p < 0,01$), VO_2 peak (с $11,4 \pm 3,3$ до $13,3 \pm 2,7$ мл/кг/мин, $p < 0,05$) и дистанции теста «шестиминутная ходьба» с $110,1 \pm 351$ до $142,1 \pm 328$ м, $p < 0,001$. Мета-анализ Neil A. (2013) выявил положительное влияние тренировок дыхательной мускулатуры на показатели общей физической выносливости и вентиляционной эффективности: VO_2 peak увеличилось на 1,83 мл/кг в минуту (9,2% по сравнению с исходным уровнем); прирост дистанции шестиминутного теста ходьбы был близок к результатам применения традиционных аэробных или силовых упражнений с отягощениями. Эти данные свидетельствуют о том, что изолированные тренировки дыхательной мускулатуры приводят к увеличению толерантности к физической нагрузке и, по-видимому, выносливости.

Виды и режимы тренировок дыхательных мышц. Тренировки дыхательных мышц направлены на увеличение их силы и/или выносливости. К настоящему времени разработаны различные протоколы тренировок дыхательной мускулатуры, например, тренировки с использованием пороговых, резистивных нагрузок, изокапнические тренировки и др. Для увеличения силы дыхательных мышц применяются тренировки с пороговыми и резистивными нагрузками. При исполь-

зовании метода пороговой нагрузки рекомендуется предварительно определить порог нагрузки (измеряется максимальное давление, которое могут развить дыхательные мышцы во время вдоха и выдоха с сопротивлением). В процессе тренировок постоянное сопротивление должно поддерживать давление вдоха/выдоха на уровне, составляющем не менее 30% от порогового. Для тренировок могут быть использованы дыхательные тренажеры с созданием дополнительного сопротивления на вдохе и выдохе Threshold IMT® (Трешолд ТДМ) и Threshold PEP® (Трешолд ПДВ) (Healthscan Products Inc., New Jersey, USA). Тренажер Threshold IMT® оснащен клапаном, создающим постоянное сопротивление вдоху. Тренажер Threshold PEP® предназначен для проведения тренировок дыхательных мышц в режиме положительного давления на выдохе. Резистивные тренировки, в отличие от пороговых, основаны на принципе прогрессивного увеличения сопротивления во время вдоха. Этот принцип использован в серии дыхательных тренажеров POWERbreathe для тренировки инспираторных мышц. Изокапнические тренировки – тренировки выносливости дыхательной мускулатуры. С этой целью применяется тренажер SpiroTiger, используемый спортсменами, работающий по принципу форсированного дыхания. В настоящее время недостаточно данных о возможности использования его в медицинской практике. Начальная интенсивность тренировок дыхательных мышц должна составлять 30% от MIP и увеличиваться каждые 7–10 дней до максимальной, составляющей 60% от MIPmax. Продолжительность тренировки ограничивается 20–30 мин в день с частотой 3–5 сеансов в неделю в течение, как минимум, 8 нед.

Новые направления по подбору оптимального режима тренировок. Изучение морфологических особенностей диафрагмы и ее роли в нарушении дыхания позволили предложить новый подход к назначению тренировок дыхательных мышц. Известно, что толщина диафрагмы менее 4 мм коррелирует с величиной максимального давления на вдохе. Снижение максимальной толщины диафрагмы в конце вдоха до уровня менее 3,9 мм (определение толщины с помощью ультразвукового исследования (УЗИ)) ассоциируется с достоверно меньшей дистанцией шестиминутного теста ходьбы и худшим прогнозом. Формирующиеся уже в дебюте заболевания морфофункциональные изменения диафрагмы с течением времени начинают играть самостоятельную роль, приводя к снижению толерантности к физическим нагрузкам из-за невозможности поддерживать адекватное внешнее дыхание. Таким образом, морфофункциональное состояние диафрагмы вносит существенный вклад в прогрессирование болезни. Доминирующая роль в перестройке диафрагмы принадлежит снижению количества мышечной массы и увеличению количества коллагена. Следствием этих изменений становятся хроническая усталость оставшейся в диафрагме мышечной массы и нарастание ее функциональной недостаточности. Сопоставление морфологических изменений в диафрагме, выявленных в ходе посмертного исследования, с прижизненными параметрами внешнего дыхания, в частности, с величиной MIP, выявило наличие связи между ними. Выраженное уменьшение объема мышечной ткани и увеличение объема соединительной ткани не позволяют пороговым тренировкам повлиять на прирост или сохранение MIP. По-видимому, в такой ситуации наибольший успех, а

именно максимально долгое сохранение существующего уровня внешнего дыхания пациента, можно предполагать при применении тренировок по преодолению сопротивления на вдохе и выдохе, то есть тренировок на выносливость. Механизм влияния тренировок на выносливость на морфологические изменения диафрагмы не известен, однако в проспективном исследовании Souza H. (2014) показано, что такие тренировки приводят к увеличению максимальной толщины диафрагмальной мышцы при ее сокращении так же, как и у здоровых пожилых людей. Можно предполагать, что наиболее вероятный механизм развития таких изменений обусловлен развивающейся гипертрофией оставшихся и функционирующих мышечных волокон. Кроме того, тренировки на выносливость могут изменить способ получения энергии, приводя к переходу быстрых мышечных волокон из гликолитических в промежуточные, для которых характерен окислительно-гликолитический способ получения энергии.

Проведенное нами исследование по определению оптимального режима нагрузок при различном состоянии мышечной ткани диафрагмы у пациентов с ХСН позволило сформулировать следующие рекомендации:

- при $MIP < 20 \text{ см H}_2\text{O}$ – глубокое дыхание без сопротивления;
- при $MIP 20\text{--}60 \text{ см H}_2\text{O}$ – тренировки на выносливость;
- при $MIP > 60 \text{ см H}_2\text{O}$ – сочетание тренировок на увеличение силы и выносливости.

Рекомендации по проведению тренировок дыхательной мускулатуры. Определение MIP. Исследование пациента проводят в положении сидя. На нос помещают зажим. Пациенту предлагают сделать спокойный полный выдох, после чего – вдох с максимальным усилием, поддерживаемый в течение некоторого времени. Сброс усилия происходит при наступлении естественной усталости. Таким образом, исследование проводится от уровня остаточного объема, подсчитывается лучшее среднее значение давления вдоха за 1 сек. Выполняется от 3 до 5 маневров (иногда больше) с достаточным периодом восстановления 1–2 мин. Проба прекращается после достижения различий между тремя значениями MIP менее 20%.

Проведение тренировки дыхательной мускулатуры (на примере использования тренажера Threshold IMT®). На нос пациента помещается зажим для исключения носового дыхания. Тренажёр Threshold IMT® помещается в рот пациента, он плотно обхватывает его губами, затем делает глубокий вдох в течение 2–4 сек, после чего вынимает тренажер и выполняет спокойный выдох в течение 4–6 сек, который сменяется обязательной паузой в виде спокойного дыхания для профилактики гипервентиляции в течение 1–2 мин.

Интенсивность тренировки. Исходное сопротивление воздушному потоку на вдохе составляет 30% от MIP. Каждые 7–10 дней интенсивность нагрузки увеличивается и доводится до максимальной, составляющей 60% от MIP. *Продолжительность тренировки* составляет в среднем 20–30 мин в день. *Частота тренировок* – не менее 3–5 раз в неделю. *Проведение тренировок при невозможности определить MIP (на примере использования тренажера Threshold IMT®)* – стартовое сопротивление воздушному потоку при вдохе устанавли-

вается на уровне 9 см H_2O . Интенсивность нагрузки увеличивается на 2 см H_2O каждую третью – пятую тренировку с учетом состояния пациента.

Новый персонифицированный подход к подбору тренировок дыхательной мускулатуры. После определения исходного значения МПР в зависимости от полученных результатов пациенту при МПР < 20 см H_2O показано глубокое дыхание без сопротивления.

Проводится обучение пациента технике дыхания с длительным вдохом 2–4 сек и длительным выдохом 4–6 сек. Возможно использование дыхательного тренажера без установки стартового сопротивления. Использование тренажера помогает сконцентрироваться на тренировочном процессе и поддерживает высокую приверженность пациентов к занятиям:

– При МПР 20–60 см H_2O проводятся тренировки на увеличение выносливости дыхательных мышц. Используется стандартный протокол.

– При МПР > 60 см H_2O сочетают тренировки на увеличение силы и выносливости.

Рекомендуется начинать с тренировок на увеличение силы дыхательных мышц в течение 2–3 нед. Постепенно подключаются тренировки на увеличение выносливости. Стартовое сопротивление устанавливается на уровне 10–15 МПР, после чего пациенту предлагается сделать спокойной вдох и выдох, плотно обхватить мундштук тренажера губами и вдохнуть, удерживая открытым клапан уровня сопротивления на тренажере в течение 3–5 сек. Затем пациент спокойно дышит в течение 1–3 мин. *Продолжительность тренировки – 15–20 мин. Частота тренировок – 3–5 раз в неделю.* Рекомендуется чередование тренировок на увеличение силы и выносливости.

Нейромышечная электрическая стимуляция

Нейромышечная электрическая стимуляция (НМЭС) представляет собой эффективный метод стимуляции синтеза мышечного белка и снижение бремени мышечного бездействия (снижение рисков уменьшения мышечной массы) у вынужденно мало или неподвижных людей. Эффективность НМЭС при 2-х кратном применении оценивалась у пациентов в реанимационном отделении (6 пациентов, возраст 63 ± 6 лет; АРАСНЕ II 29 ± 2 балла) (*АРАСНЕ II учитывает 12 физиологических параметров при поступлении пациента в отделение интенсивной терапии. Каждый показатель оценивается по шкале от 0 до 4 баллов. Баллы шкалы АРАСНЕ II связаны с риском летальности: 0–10 баллов – низкий риск; 11–20 баллов – средний риск; 21–30 баллов – высокий риск; 31 балл и выше – очень высокий риск.*

Одна нога (четырёхглавая мышца) подвергалась нейромышечной электрической стимуляции дважды в день в течение 7 ± 1 день, тогда как другая нога не подвергалась нейромышечной электрической стимуляции и рассматривалась как контроль. Непосредственно перед первым воздействием нейромышечной электрической стимуляции и на следующее утро после последнего сеанса были взяты биопсии четырёхглавой мышцы с обеих ног для оценки площади попе-

речного сечения (CSA) мышечных волокон, проведена оценка фосфорилирования ключевых белков, участвующих в регуляции синтеза мышечного белка и измерена экспрессия мРНК ряда генов. В ноге, не подвергшейся нейромышечной электрической стимуляции, площадь поперечного сечения (CSA) мышечных волокон типа 1 и типа 2 снизилась на $16 \pm 9\%$ и $24 \pm 7\%$ соответственно ($P < 0,05$). В стимулированной ноге атрофии мышц не наблюдалось. Нейромышечная электрическая стимуляция увеличила фосфорилирование мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) на $19 \pm 5\%$ по сравнению с исходным уровнем ($P < 0,05$), без каких-либо изменений в ноге без стимуляции. Экспрессия мРНК ключевых генов, участвующих в распаде мышечного белка, либо снизилась (белок forkhead box O1 (FOXO1); $P < 0,05$), или оставались неизменными (белок мышечной атрофии F-box (MAFBx) и мышечный RING-finger белок-1 (MuRF1), без различий между ногами. Таким образом, нейромышечная электрическая стимуляция представляет собой эффективную и осуществимую интервенционную стратегию для предотвращения атрофии скелетных мышц у тяжелобольных пациентов.

Приведенные выше данные позволяют считать, что:

- физические упражнения являются ключевым звеном в стратегии профилактики и лечения саркопении;
- необходимо назначать физические нагрузки большому количеству тяжелых пациентов с саркопенией на разных этапах прогрессии болезни;
- интернистам любых профилей целесообразно рекомендовать использование физических нагрузок для пациентов с высоким риском развития саркопении, старческой астенией или с целью коррекции саркопении;
- тренировки с отягощением, по-видимому, являются эффективным вмешательством для увеличения силы у пожилых людей (*В клинической практике в настоящее время рекомендованы как минимум 2–3 тренировки в течение 30 мин в неделю с умеренной нагрузкой и последовательным увеличением числа повторений, а также постепенным увеличением массы грузов для отягощения, вовлекающие в процесс крупные мышечные группы. Период разминки у пожилых людей должен длиться 15–20 мин, а заминки – не менее 10–15 мин.*);
- следует соблюдать важный принцип проведения тренировок - принцип дозирования физической активности с целью адаптации мышц к нагрузкам;
- включение в программу тренировок силовых и нейромоторных упражнений улучшает качество жизни и увеличивает мышечную массу и мышечную силу.

Список литературы

1. Cruz-Jentoft A. J. и др. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS) // Age and Ageing. 2014. Т. 43. № 6. С. 748–759.
2. Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Хадышьян Г.Г. Немедикаментозные методы коррекции системного воспаления при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Сердце. 2005. Т. 5. № 23. С. 268–272.

3. Арутюнов Г.П., О.И. Костюкевич, Е.В. Звонова, Н.В. Рылова. Клиническая эффективность питательной смеси Пептамен у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV ФК по NYHA и признаками гипотрофии (САТУРН-II) // ЖСН. 2007. Т. 8. № 5.
4. Арутюнов Г.П., О.И. Костюкевич, Н.В. Рылова, М.И. Корсунская. Применение сбалансированной смеси «ПЕПТАМЕН» для энтерального питания в лечении больных с ХСН // 2005. Т. 3. № 5. С. 221–225.
5. Abdelhamid A. S. и др. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020. Т. 2020. № 3.
6. Agarwal E. и др. Malnutrition in the elderly: A narrative review // Maturitas. 2013. Т. 76. № 4. С. 296–302.
7. Aghili R. и др. Body composition in adults with newly diagnosed type 2 diabetes: effects of metformin // J Diabetes Metab Disord. 2014. Т. 13. № 1. С. 88.
8. Ahmadi S. и др. Metformin Reduces Aging-Related Leaky Gut and Improves Cognitive Function by Beneficially Modulating Gut Microbiome/Goblet Cell/Mucin Axis // The Journals of Gerontology: Series A. 2020. Т. 75. № 7. С. e9–e21.
9. Alkahtani S. и др. Association between physical activity patterns and sarcopenia in Arab men // J Int Med Res. 2020. Т. 48. № 4. С. 0300060520918694.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee и др. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024 // Diabetes Care. 2024. Т. 47. № Supplement_1. С. S20–S42.
11. Andersson A. и др. Fatty acid composition of skeletal muscle reflects dietary fat composition in humans // The American Journal of Clinical Nutrition. 2002. Т. 76. № 6. С. 1222–1229.
12. Arias-Fernández L. и др. Prospective association between dietary magnesium intake and physical performance in older women and men // Eur J Nutr. 2022. Т. 61. № 5. С. 2365–2373.
13. Artaza-Artabe I. и др. The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review // Maturitas. 2016. Т. 93. С. 89–99.
14. Arutyunov G. P. и др. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure // International Journal of Cardiology. 2008. Т. 125. № 2. С. 240–245.
15. Bailey C. J. Biguanides and NIDDM // Diabetes Care. 1992. Т. 15. № 6. С. 755–772.
16. Barton-Davis E. R. и др. Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1998. Т. 95. № 26. С. 15603–15607.
17. Baylis D. и др. Inflammation, Telomere Length, and Grip Strength: A 10-year Longitudinal Study // Calcif Tissue Int. 2014. Т. 95. № 1. С. 54–63.
18. Beasley J. M. и др. Biomarker- Calibrated Protein Intake and Physical Function in the Women's Health Initiative // J American Geriatrics Society. 2013. Т. 61. № 11. С. 1863–1871.

19. Beckwée D. и др. Exercise Interventions for the Prevention and Treatment of Sarcopenia. A Systematic Umbrella Review // *The Journal of nutrition, health and aging*. 2019. Т. 23. № 6. С. 494–502.

20. Bianchi M. и др. Coordinated Actions of MicroRNAs with other Epigenetic Factors Regulate Skeletal Muscle Development and Adaptation // *IJMS*. 2017. Т. 18. № 4. С. 840.

21. Binder E. F. и др. Effects of Progressive Resistance Training on Body Composition in Frail Older Adults: Results of a Randomized, Controlled Trial // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2005. Т. 60. № 11. С. 1425–1431.

22. Bird J. K. и др. The effect of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on muscle mass and function in sarcopenia: A scoping systematic review and meta-analysis // *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021. Т. 46. С. 73–86.

23. Blaak E. E. и др. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health // *BM*. 2020. Т. 11. № 5. С. 411–455.

24. Borack M. S., Volpi E. Efficacy and Safety of Leucine Supplementation in the Elderly // *The Journal of Nutrition*. 2016. Т. 146. № 12. С. 2625S–2629S.

25. Buckinx F. и др. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard // *J cachexia sarcopenia muscle*. 2018. Т. 9. № 2. С. 269–278.

26. Burgos Peláez R. Therapeutic Approach to Malnutrition and Sarcopenia // *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series* / под ред. J. Cichero, P. Clavé. Basel: S. KARGER AG, 2012. С. 85–99.

27. Calder P. C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man // *Biochemical Society Transactions*. 2017. Т. 45. № 5. С. 1105–1115.

28. Cameron A. R. и др. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status // *Circulation Research*. 2016. Т. 119. № 5. С. 652–665.

29. Cartee G. D. и др. Exercise Promotes Healthy Aging of Skeletal Muscle // *Cell Metabolism*. 2016. Т. 23. № 6. С. 1034–1047.

30. Cawthon P. M. и др. Strong Relation Between Muscle Mass Determined by D3-creatine Dilution, Physical Performance, and Incidence of Falls and Mobility Limitations in a Prospective Cohort of Older Men // *The Journals of Gerontology: Series A*. 2019. Т. 74. № 6. С. 844–852.

31. Chale A. и др. Efficacy of Whey Protein Supplementation on Resistance Exercise-Induced Changes in Lean Mass, Muscle Strength, and Physical Function in Mobility-Limited Older Adults // *The Journals of Gerontology: Series A*. 2013. Т. 68. № 6. С. 682–690.

32. Chan R., Leung J., Woo J. Dietary Patterns and Risk of Frailty in Chinese Community-Dwelling Older People in Hong Kong: A Prospective Cohort Study // *Nutrients*. 2015. Т. 7. № 8. С. 7070–7084.

33. Chen X. и др. MicroRNA-27a Is Induced by Leucine and Contributes to Leucine-Induced Proliferation Promotion in C2C12 Cells // *IJMS*. 2013. Т. 14. № 7. С. 14076–14084.

34. Chini C. C. S. и др. CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD⁺ and NMN levels // *Nat Metab*. 2020. Т. 2. № 11. С. 1284–1304.

35. Chow L. S. и др. Exerkines in health, resilience and disease // *Nat Rev Endocrinol.* 2022. Т. 18. № 5. С. 273–289.
36. Christiansen A. R. и др. Selective androgen receptor modulators: the future of androgen therapy? // *Transl Androl Urol.* 2020. Т. 9. № S2. С. S135–S148.
37. Churchward-Venne T. A. и др. There Are No Nonresponders to Resistance-Type Exercise Training in Older Men and Women // *Journal of the American Medical Directors Association.* 2015. Т. 16. № 5. С. 400–411.
38. Coggan A. R. и др. Effect of dietary nitrate on human muscle power: a systematic review and individual participant data meta-analysis // *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* 2021. Т. 18. № 1. С. 66.
39. Cruz-Jentoft A. J. и др. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age and Ageing.* 2019. Т. 48. № 1. С. 16–31.
40. Csapo R., Alegre L. M. Effects of resistance training with moderate vs heavy loads on muscle mass and strength in the elderly: A meta- analysis // *Scandinavian Med Sci Sports.* 2016. Т. 26. № 9. С. 995–1006.
41. Da Boit M. и др. Sex differences in the effect of fish-oil supplementation on the adaptive response to resistance exercise training in older people: a randomized controlled trial // *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2017. Т. 105. № 1. С. 151–158.
42. Dalton J. T. и др. Selective androgen receptor modulators for the prevention and treatment of muscle wasting associated with cancer // *Current Opinion in Supportive & Palliative Care.* 2013. Т. 7. № 4. С. 345–351.
43. Dawson-Hughes B., Harris S. S., Ceglia L. Alkaline diets favor lean tissue mass in older adults // *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2008. Т. 87. № 3. С. 662–665.
44. De La Cuesta-Zuluaga J. и др. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid–Producing Microbiota in the Gut // *Diabetes Care.* 2017. Т. 40. № 1. С. 54–62.
45. Dent E. и др. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management // *The Journal of nutrition, health and aging.* 2018. Т. 22. № 10. С. 1148–1161.
46. Doherty T. J. Invited Review: Aging and sarcopenia // *Journal of Applied Physiology.* 2003. Т. 95. № 4. С. 1717–1727.
47. English K. L., Paddon-Jones D. Protecting muscle mass and function in older adults during bed rest: // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2010. Т. 13. № 1. С. 34–39.
48. Fochi S. и др. Regulation of microRNAs in Satellite Cell Renewal, Muscle Function, Sarcopenia and the Role of Exercise // *IJMS.* 2020. Т. 21. № 18. С. 6732.
49. Ge Y., Chen J. Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Signaling Network in Skeletal Myogenesis // *Journal of Biological Chemistry.* 2012. Т. 287. № 52. С. 43928–43935.
50. Genaro P. D. S. и др. Dietary Protein Intake in Elderly Women: Association With Muscle and Bone Mass // *Nut in Clin Prac.* 2015. Т. 30. № 2. С. 283–289.
51. Giacosa A. и др. The nutritional support to prevent sarcopenia in the elderly // *Front. Nutr.* 2024. Т. 11. С. 1379814.

52. Gopinath S. D., Rando T. A. Stem Cell Review Series: Aging of the skeletal muscle stem cell niche // *Aging Cell*. 2008. Т. 7. № 4. С. 590–598.
53. Granic A. и др. Effects of dietary patterns and low protein intake on sarcopenia risk in the very old: The Newcastle 85+ study // *Clinical Nutrition*. 2020. Т. 39. № 1. С. 166–173.
54. Graziani C. и др. Intestinal permeability in physiological and pathological conditions: major determinants and assessment modalities // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019. Т. 23. № 2. С. 795–810.
55. Groen B. B. L. и др. Post-Prandial Protein Handling: You Are What You Just Ate // *PLoS ONE*. 2015. Т. 10. № 11. С. e0141582.
56. Hashemi R. и др. Diet and its relationship to sarcopenia in community dwelling Iranian elderly: A cross sectional study // *Nutrition*. 2015. Т. 31. № 1. С. 97–104.
57. Houston D. K. и др. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008. Т. 87. № 1. С. 150–155.
58. Hurst C. и др. Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: prescription and delivery // *Age and Ageing*. 2022. Т. 51. № 2. С. afac003.
59. Ibáñez L. и др. Anovulation in Eumenorrheic, Nonobese Adolescent Girls Born Small for Gestational Age: Insulin Sensitization Induces Ovulation, Increases Lean Body Mass, and Reduces Abdominal Fat Excess, Dyslipidemia, and Subclinical Hyperandrogenism // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002. Т. 87. № 12. С. 5702–5705.
60. Idilman R. и др. Clinical trial: insulin- sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non- alcoholic steatohepatitis // *Aliment Pharmacol Ther*. 2008. Т. 28. № 2. С. 200–208.
61. Isanejad M. и др. Association of the Baltic Sea and Mediterranean diets with indices of sarcopenia in elderly women, OSPTRE-FPS study // *Eur J Nutr*. 2018. Т. 57. № 4. С. 1435–1448.
62. Jackman S. R. и др. Tart cherry concentrate does not enhance muscle protein synthesis response to exercise and protein in healthy older men // *Experimental Gerontology*. 2018. Т. 110. С. 202–208.
63. Kaiser M. J. и др. Frequency of Malnutrition in Older Adults: A Multinational Perspective Using the Mini Nutritional Assessment // *J American Geriatrics Society*. 2010. Т. 58. № 9. С. 1734–1738.
64. Kamolrat T., Gray S. R. The effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on protein synthesis and breakdown in murine C2C12 myotubes // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013. Т. 432. № 4. С. 593–598.
65. Kang L. и др. Effects of whey protein nutritional supplement on muscle function among community-dwelling frail older people: A multicenter study in China // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2019. Т. 83. С. 7–12.
66. Kawakami R. и др. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women // *Geriatrics Gerontology Int*. 2015. Т. 15. № 8. С. 969–976.

67. Kedlian V. R. и др. Human skeletal muscle aging atlas // *Nat Aging*. 2024. Т. 4. № 5. С. 727–744.
68. Kelaiditi E. и др. Measurements of skeletal muscle mass and power are positively related to a Mediterranean dietary pattern in women // *Osteoporos Int*. 2016. Т. 27. № 11. С. 3251–3260.
69. Kilsby A. J., Sayer A. A., Witham M. D. Selecting Potential Pharmacological Interventions in Sarcopenia // *Drugs Aging*. 2017. Т. 34. № 4. С. 233–240.
70. Kirwan R. P. и др. Protein interventions augment the effect of resistance exercise on appendicular lean mass and handgrip strength in older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2022. Т. 115. № 3. С. 897–913.
71. Kobayashi S. и др. High protein intake is associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study // *Nutr J*. 2013. Т. 12. № 1. С. 164.
72. Konopka A. R. и др. Metformin inhibits mitochondrial adaptations to aerobic exercise training in older adults // *Aging Cell*. 2019. Т. 18. № 1. С. e12880.
73. Kukuljan S. и др. Effects of resistance exercise and fortified milk on skeletal muscle mass, muscle size, and functional performance in middle-aged and older men: an 18-mo randomized controlled trial // *Journal of Applied Physiology*. 2009. Т. 107. № 6. С. 1864–1873.
74. Kulkarni A. S., Gubbi S., Barzilai N. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging // *Cell Metabolism*. 2020. Т. 32. № 1. С. 15–30.
75. Kuswanto W. и др. Poor Repair of Skeletal Muscle in Aging Mice Reflects a Defect in Local, Interleukin-33-Dependent Accumulation of Regulatory T Cells // *Immunity*. 2016. Т. 44. № 2. С. 355–367.
76. Laksmi P. W. и др. Effect of Metformin on Handgrip Strength, Gait Speed, Myostatin Serum Level, and Health-related Quality of Life: A Double Blind Randomized Controlled Trial among Non-diabetic Pre-frail Elderly Patients // *Acta Med Indones*. 2017. Т. 49. № 2. С. 118–127.
77. Lana A., Rodriguez- Artalejo F., Lopez- Garcia E. Dairy Consumption and Risk of Frailty in Older Adults: A Prospective Cohort Study // *J American Geriatrics Society*. 2015. Т. 63. № 9. С. 1852–1860.
78. Lander L. и др. Coordinated maintenance of muscle cell size control by AMP-activated protein kinase // *FASEB j*. 2010. Т. 24. № 9. С. 3555–3561.
79. Larsson L. и др. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function // *Physiological Reviews*. 2019. Т. 99. № 1. С. 427–511.
80. Lee C. G. и др. Insulin Sensitizers May Attenuate Lean Mass Loss in Older Men With Diabetes // *Diabetes Care*. 2011. Т. 34. № 11. С. 2381–2386.
81. León-Muñoz L. M. и др. Mediterranean Diet and Risk of Frailty in Community-Dwelling Older Adults // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014. Т. 15. № 12. С. 899–903.
82. Li K. и др. Effect of Marine-Derived n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on C-Reactive Protein, Interleukin 6 and Tumor Necrosis Factor α : A Meta-Analysis // *PLoS ONE*. 2014. Т. 9. № 2. С. e88103.

83. Liang Y. и др. A randomized controlled trial of resistance and balance exercise for sarcopenic patients aged 80–99 years // *Sci Rep*. 2020. Т. 10. № 1. С. 18756.
84. Liao C.-D. и др. Effects of protein supplementation combined with resistance exercise on body composition and physical function in older adults: a systematic review and meta-analysis // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017. Т. 106. № 4. С. 1078–1091.
85. Liguori I. и др. Sarcopenia: assessment of disease burden and strategies to improve outcomes // *CIA*. 2018. Т. Volume 13. С. 913–927.
86. Lim M. T. и др. Animal Protein versus Plant Protein in Supporting Lean Mass and Muscle Strength: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Nutrients*. 2021. Т. 13. № 2. С. 661.
87. Liu C., Latham N. K. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009.
88. Liu S., Zhang L., Li S. Advances in nutritional supplementation for sarcopenia management // *Front. Nutr*. 2023. Т. 10. С. 1189522.
89. Loenneke J. P. и др. Per meal dose and frequency of protein consumption is associated with lean mass and muscle performance // *Clinical Nutrition*. 2016. Т. 35. № 6. С. 1506–1511.
90. Logan S. L., Spriet L. L. Omega-3 Fatty Acid Supplementation for 12 Weeks Increases Resting and Exercise Metabolic Rate in Healthy Community-Dwelling Older Females // *PLoS ONE*. 2015. Т. 10. № 12. С. e0144828.
91. Love-Osborne K., Sheeder J., Zeitler P. Addition of Metformin to a Lifestyle Modification Program in Adolescents with Insulin Resistance // *The Journal of Pediatrics*. 2008. Т. 152. № 6. С. 817–822.
92. Lynch G. S. Emerging drugs for sarcopenia: age-related muscle wasting // *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2004. Т. 9. № 2. С. 345–361.
93. Malin S. K. и др. Independent and Combined Effects of Exercise Training and Metformin on Insulin Sensitivity in Individuals With Prediabetes // *Diabetes Care*. 2012. Т. 35. № 1. С. 131–136.
94. Mareev V. Yu. и др. The use of diuretics in chronic heart failure. Position paper of the Russian Heart Failure Society // *Kardiologiia*. 2021. Т. 60. № 12. С. 13–47.
95. Margolis L. M. и др. Skeletal Muscle myomiR Are Differentially Expressed by Endurance Exercise Mode and Combined Essential Amino Acid and Carbohydrate Supplementation // *Front. Physiol*. 2017. Т. 8.
96. Martinez-Negrin G. и др. The effect of dietary (poly)phenols on exercise-induced physiological adaptations: A systematic review and meta-analysis of human intervention trials // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022. Т. 62. № 11. С. 2872–2887.
97. McGlory C., Calder P. C., Nunes E. A. The Influence of Omega-3 Fatty Acids on Skeletal Muscle Protein Turnover in Health, Disuse, and Disease // *Front. Nutr*. 2019. Т. 6. С. 144.
98. McLean R. R. и др. Dietary Protein Intake Is Protective Against Loss of Grip Strength Among Older Adults in the Framingham Offspring Cohort // *GERONA*. 2016. Т. 71. № 3. С. 356–361.

99. Mercken E. M. и др. Age-associated miRNA Alterations in Skeletal Muscle from Rhesus Monkeys reversed by caloric restriction // *Aging*. 2013. Т. 5. № 9. С. 692–703.
100. Meyer C. и др. Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in post-prandial glucose homeostasis // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2002. Т. 282. № 2. С. E419–E427.
101. Mijnders D. M. и др. Physical activity and incidence of sarcopenia: the population-based AGES—Reykjavik Study // *Age Ageing*. 2016. Т. 45. № 5. С. 614–620.
102. Morel Y. и др. Metformin treatment leads to an increase in basal, but not insulin-stimulated, glucose disposal in obese patients with impaired glucose tolerance // *Diabetic Medicine*. 1999. Т. 16. № 8. С. 650–655.
103. Morley J. E. Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia // *Calcif Tissue Int*. 2016. Т. 98. № 4. С. 319–333.
104. Morton R. W. и др. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults // *Br J Sports Med*. 2018. Т. 52. № 6. С. 376–384.
105. Mueller N. T. и др. Metformin Affects Gut Microbiome Composition and Function and Circulating Short-Chain Fatty Acids: A Randomized Trial // *Diabetes Care*. 2021. Т. 44. № 7. С. 1462–1471.
106. Musi N. и др. Metformin Increases AMP-Activated Protein Kinase Activity in Skeletal Muscle of Subjects With Type 2 Diabetes // *Diabetes*. 2002. Т. 51. № 7. С. 2074–2081.
107. Nakasa T. и др. Acceleration of muscle regeneration by local injection of muscle-specific microRNAs in rat skeletal muscle injury model // *J Cellular Molecular Med*. 2010. Т. 14. № 10. С. 2495–2505.
108. Nambi G. и др. Comparative effectiveness study of low versus high-intensity aerobic training with resistance training in community-dwelling older men with post-COVID 19 sarcopenia: A randomized controlled trial // *Clin Rehabil*. 2022. Т. 36. № 1. С. 59–68.
109. Nass R. и др. Effects of an Oral Ghrelin Mimetic on Body Composition and Clinical Outcomes in Healthy Older Adults: A Randomized Trial // *Ann Intern Med*. 2008. Т. 149. № 9. С. 601–611.
110. Nilwik R. и др. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size // *Experimental Gerontology*. 2013. Т. 48. № 5. С. 492–498.
111. on behalf of the SPRINTT Consortium и др. The “Sarcopenia and Physical frailty IN older people: multi-component Treatment strategies” (SPRINTT) randomized controlled trial: design and methods // *Aging Clin Exp Res*. 2017. Т. 29. № 1. С. 89–100.
112. Owen M. R., Doran E., Halestrap A. P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain // *Biochem J*. 2000. Т. 348 Pt 3. № Pt 3. С. 607–614.

113. Pahor M. и др. Effect of Structured Physical Activity on Prevention of Major Mobility Disability in Older Adults: The LIFE Study Randomized Clinical Trial // JAMA. 2014. Т. 311. № 23. С. 2387.
114. Papa E. V., Dong X., Hassan M. Resistance training for activity limitations in older adults with skeletal muscle function deficits: a systematic review // CIA. 2017. Т. Volume 12. С. 955–961.
115. Park Y., Choi J.-E., Hwang H.-S. Protein supplementation improves muscle mass and physical performance in undernourished prefrail and frail elderly subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // The American Journal of Clinical Nutrition. 2018. Т. 108. № 5. С. 1026–1033.
116. Pedersen B. K. Physical activity and muscle–brain crosstalk // Nat Rev Endocrinol. 2019. Т. 15. № 7. С. 383–392.
117. Perri G. и др. Dietary Selenium Intakes and Musculoskeletal Function in Very Old Adults: Analysis of the Newcastle 85+ Study // Nutrients. 2020. Т. 12. № 7. С. 2068.
118. Peterson M. D. и др. Resistance exercise for muscular strength in older adults: A meta-analysis // Ageing Research Reviews. 2010. Т. 9. № 3. С. 226–237.
119. Picca A. и др. Gut Dysbiosis and Muscle Aging: Searching for Novel Targets against Sarcopenia // Mediators of Inflammation. 2018. Т. 2018. С. 1–15.
120. Pleshchev I. E. и др. The efficacy of nutritional support and its role in the treatment of persons with sarcopenia // PoMPh. 2023. Т. 1. № 1. С. 12–22.
121. Polenova N. V. и др. Physical activity in sarcopenia: rehabilitation approaches in prevention and treatment of age-related muscle disorders // Prob. Balneo. Physio. Exer. Therapy. 2023. Т. 100. № 2. С. 52.
122. Radavelli-Bagatini S. и др. Association of Dairy Intake with Body Composition and Physical Function in Older Community-Dwelling Women // Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2013. Т. 113. № 12. С. 1669–1674.
123. Rafii M. и др. Dietary Protein Requirement of Men >65 Years Old Determined by the Indicator Amino Acid Oxidation Technique Is Higher than the Current Estimated Average Requirement // The Journal of Nutrition. 2016. Т. 146. № 4. С. 681–687.
124. Robinson M. M. и др. Enhanced Protein Translation Underlies Improved Metabolic and Physical Adaptations to Different Exercise Training Modes in Young and Old Humans // Cell Metabolism. 2017. Т. 25. № 3. С. 581–592.
125. Rodriguez-Moctezuma J. R. и др. Effects of metformin on the body composition in subjects with risk factors for type 2 diabetes // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2005. Т. 7. № 2. С. 189–192.
126. Rodríguez- Moctezuma J. R. и др. Effects of metformin on the body composition in subjects with risk factors for type 2 diabetes // Diabetes Obesity Metabolism. 2005. Т. 7. № 2. С. 189–192.
127. Rolland Y. и др. Current and Future Pharmacologic Treatment of Sarcopenia // Clinics in Geriatric Medicine. 2011. Т. 27. № 3. С. 423–447.
128. Rolland Y. и др. Effect of Long-Term Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation with or without Multidomain Lifestyle Intervention on Muscle

Strength in Older Adults: Secondary Analysis of the Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT) // *Nutrients*. 2019. Т. 11. № 8. С. 1931.

129. Rosique-Esteban N. и др. Leisure-time physical activity at moderate and high intensity is associated with parameters of body composition, muscle strength and sarcopenia in aged adults with obesity and metabolic syndrome from the PREDIMED-Plus study // *Clinical Nutrition*. 2019. Т. 38. № 3. С. 1324–1331.

130. Saha S. и др. Vitamin D and calcium supplementation, skeletal muscle strength and serum testosterone in young healthy adult males: Randomized control trial // *Clinical Endocrinology*. 2018. Т. 88. № 2. С. 217–226.

131. Salazar J. и др. Exploring the Relationship between the Gut Microbiota and Ageing: A Possible Age Modulator // *IJERPH*. 2023. Т. 20. № 10. С. 5845.

132. Sánchez- Sánchez J. L. и др. Sedentary behaviour, physical activity, and sarcopenia among older adults in the TSHA: isothermal substitution model // *J cachexia sarcopenia muscle*. 2019. Т. 10. № 1. С. 188–198.

133. Sánchez-Sánchez J. L. и др. Association of physical behaviours with sarcopenia in older adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *The Lancet Healthy Longevity*. 2024. Т. 5. № 2. С. e108–e119.

134. Sandek A. и др. Altered Intestinal Function in Patients With Chronic Heart Failure // *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. Т. 50. № 16. С. 1561–1569.

135. Scott D. и др. Associations Between Dietary Nutrient Intake and Muscle Mass and Strength in Community- Dwelling Older Adults: The Tasmanian Older Adult Cohort Study // *J American Geriatrics Society*. 2010. Т. 58. № 11. С. 2129–2134.

136. Shafiee G. и др. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies // *J Diabetes Metab Disord*. 2017. Т. 16. № 1. С. 21.

137. Shahar D. R. и др. Adherence to Mediterranean Diet and Decline in Walking Speed over 8 Years in Community- Dwelling Older Adults // *J American Geriatrics Society*. 2012. Т. 60. № 10. С. 1881–1888.

138. Shen Y. и др. Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta- analysis // *J cachexia sarcopenia muscle*. 2023. Т. 14. № 3. С. 1199–1211.

139. Silva R. и др. Mediterranean Diet and Musculoskeletal-Functional Outcomes in Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis // *The Journal of nutrition, health and aging*. 2018. Т. 22. № 6. С. 655–663.

140. Smith G. I. и др. Omega-3 polyunsaturated fatty acids augment the muscle protein anabolic response to hyperinsulinaemia–hyperaminoacidaemia in healthy young and middle-aged men and women // *Clinical Science*. 2011. Т. 121. № 6. С. 267–278.

141. Smith G. I. и др. Fish oil–derived n–3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015. Т. 102. № 1. С. 115–122.

142. Smith G. I. The Effects of Dietary Omega-3s on Muscle Composition and Quality in Older Adults // *Curr Nutr Rep*. 2016. Т. 5. № 2. С. 99–105.

143. Sokolova A. V. и др. Effect of metformin therapy on muscle mass and strength in patients with and without diabetes. Meta-analysis of 15 studies // *Russ J Cardiol*. 2021. Т. 26. № 3. С. 4331.

144. Stepensky D. и др. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis of the Glucose-Lowering Effect of Metformin in Diabetic Rats Reveals First-Pass Pharmacodynamic Effect // *Drug Metabolism and Disposition*. 2002. Т. 30. № 8. С. 861–868.

145. Stokes T. и др. Recent Perspectives Regarding the Role of Dietary Protein for the Promotion of Muscle Hypertrophy with Resistance Exercise Training // *Nutrients*. 2018. Т. 10. № 2. С. 180.

146. Storer T. W. и др. Effects of Testosterone Supplementation for 3-Years on Muscle Performance and Physical Function in Older Men // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016. С. jc.2016-2771.

147. Szwiega S. и др. Dietary leucine requirement of older men and women is higher than current recommendations // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021. Т. 113. № 2. С. 410–419.

148. Thomson R. L. и др. Muscle strength gains during resistance exercise training are attenuated with soy compared with dairy or usual protein intake in older adults: A randomized controlled trial // *Clinical Nutrition*. 2016. Т. 35. № 1. С. 27–33.

149. Ticinesi A. и др. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia // *Nutrients*. 2019. Т. 11. № 7. С. 1633.

150. Tieland M. и др. Protein Supplementation Improves Physical Performance in Frail Elderly People: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2012. Т. 13. № 8. С. 720–726.

151. Tkacheva O. N. и др. Clinical guidelines on frailty // *Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny*. 2020. № 1. С. 11–46.

152. Tuerhongjiang G. и др. Interplay Between Gut Microbiota and Amino Acid Metabolism in Heart Failure // *Front. Cardiovasc. Med*. 2021. Т. 8. С. 752241.

153. Van Krimpen S. J. и др. The Effects of Pro-, Pre-, and Synbiotics on Muscle Wasting, a Systematic Review—Gut Permeability as Potential Treatment Target // *Nutrients*. 2021. Т. 13. № 4. С. 1115.

154. Van Vliet S., Burd N. A., Van Loon L. J. The Skeletal Muscle Anabolic Response to Plant- versus Animal-Based Protein Consumption // *The Journal of Nutrition*. 2015. Т. 145. № 9. С. 1981–1991.

155. Wall B. T. и др. Aging Is Accompanied by a Blunted Muscle Protein Synthetic Response to Protein Ingestion // *PLoS ONE*. 2015. Т. 10. № 11. С. e0140903.

156. Walton R. G. и др. Metformin blunts muscle hypertrophy in response to progressive resistance exercise training in older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial: The MASTERS trial // *Aging Cell*. 2019. Т. 18. № 6.

157. Wang H. и др. The Effects of Gliclazide, Metformin, and Acarbose on Body Composition in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus // *Current Therapeutic Research*. 2013a. Т. 75. С. 88–92.

158. Wang H. и др. The Effects of Gliclazide, Metformin, and Acarbose on Body Composition in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus // *Current Therapeutic Research*. 2013b. Т. 75. С. 88–92.
159. Welch A., Skinner J., Hickson M. Dietary Magnesium May Be Protective for Aging of Bone and Skeletal Muscle in Middle and Younger Older Age Men and Women: Cross-Sectional Findings from the UK Biobank Cohort // *Nutrients*. 2017. Т. 9. № 11. С. 1189.
160. Wolfe R. R., Miller S. L., Miller K. B. Optimal protein intake in the elderly // *Clinical Nutrition*. 2008. Т. 27. № 5. С. 675–684.
161. Wu H. и др. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug // *Nat Med*. 2017. Т. 23. № 7. С. 850–858.
162. Wulschleger S., Loewith R., Hall M. N. TOR Signaling in Growth and Metabolism // *Cell*. 2006. Т. 124. № 3. С. 471–484.
163. Xie H. и др. The association of dietary inflammatory potential with skeletal muscle strength, mass, and sarcopenia: a meta-analysis // *Front. Nutr*. 2023. Т. 10. С. 1100918.
164. Xu Z. и др. The effectiveness of leucine on muscle protein synthesis, lean body mass and leg lean mass accretion in older people: a systematic review and meta-analysis // *Br J Nutr*. 2015. Т. 113. № 1. С. 25–34.
165. Yamada M. и др. Synergistic effect of bodyweight resistance exercise and protein supplementation on skeletal muscle in sarcopenic or dynapenic older adults // *Geriatrics Gerontology Int*. 2019. Т. 19. № 5. С. 429–437.
166. Yarasheski K. E. и др. Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1995. Т. 268. № 2. С. E268–E276.
167. Ye H. и др. Do dietary supplements prevent loss of muscle mass and strength during muscle disuse? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Front. Nutr*. 2023. Т. 10. С. 1093988.
168. Yoshimura Y. и др. Interventions for Treating Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017. Т. 18. № 6. С. 553.e1-553.e16.
169. Yoshimura Y. и др. Protein supplementation alone or combined with exercise for sarcopenia and physical frailty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2025. Т. 131. С. 105783.
170. Yukino-Iwashita M. и др. Short-Chain Fatty Acids in Gut–Heart Axis: Their Role in the Pathology of Heart Failure // *JPM*. 2022. Т. 12. № 11. С. 1805.
171. Zbeida M. и др. Mediterranean diet and functional indicators among older adults in non-Mediterranean and Mediterranean countries // *The Journal of nutrition, health and aging*. 2014. Т. 18. № 4. С. 411–418.
172. Zhang J., Yu Y., Wang J. Protein Nutritional Support: The Classical and Potential New Mechanisms in the Prevention and Therapy of Sarcopenia // *J. Agric. Food Chem*. 2020. Т. 68. № 14. С. 4098–4108.

173. Zhang Y. и др. From Nutrient to MicroRNA: a Novel Insight into Cell Signaling Involved in Skeletal Muscle Development and Disease // *Int. J. Biol. Sci.* 2016. Т. 12. № 10. С. 1247–1261.

174. Zhao X. и др. Associations of physical activity intensity, frequency, duration, and volume with the incidence of sarcopenia in middle-aged and older adults: a 4-year longitudinal study in China // *BMC Geriatr.* 2024. Т. 24. № 1. С. 258.

175. Ziaaldini M. M. и др. Biochemical Pathways of Sarcopenia and Their Modulation by Physical Exercise: A Narrative Review // *Front. Med.* 2017. Т. 4. С. 167.

Список сокращений

- АД – артериальное давление
 АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
 БИА – биоэлектрический импедансный анализ (Bioelectrical Impedance Analysis)
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ДРА/DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-Energy X-ray Absorptiometry)
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
 ИЛ-10/IL-10 – интерлейкин 10 (Interleukin 10)
 ИЛ-6/IL-6 – интерлейкин 6 (Interleukin 6)
 ИМС – индекс массы скелетных мышц
 ИМТ – индекс массы тела
 ИС – индоксилсульфат
 иСММ – индекс скелетной мышечной массы
 КТ – компьютерная томография
 КЦЖК/SCFAs / VFAs – короткоцепочечные жирные кислоты (Short-Chain Fatty Acids / Volatile Fatty Acids)
 ЛПНП – липопротеины низкой плотности
 ЛПС – липополисахариды
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 МС – метаболический синдром
 МТТ – тетразолиевый краситель МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид)
 НАДФН – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид фосфат (NADPH)
 ОАТ2 – органический анион-транспортирующий полипептид 2 (Organic Anion Transporter 2)
 ОАТ7 – органический анион-транспортирующий полипептид 7 (Organic Anion Transporter 7)
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ПГН – пептидогликан
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 рРНК – рибосомальная РНК
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
 СД – сахарный диабет
 СИИВ/SII – системный индекс иммуновоспаления (Systemic Immune-Inflammation Index)
 СН – сердечная недостаточность
 СРБ – С-реактивный белок (русская аббревиатура CRP)
 ТМА – триметиламин

ТМАО/ТМАО – триметиламин N-оксид (Trimethylamine N-oxide)

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФНО- α /TNF- α – фактор некроза опухоли альфа (Tumor Necrosis Factor alpha)

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ACSA – анатомическая площадь поперечного сечения (Anatomical Cross-Sectional Area)

ASC – адаптерный белок speck-like, ассоциированный с апоптозом (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)

ASM – аппендикулярная скелетная мышечная масса (Appendicular Skeletal Muscle Mass)

AWGS – Азиатская рабочая группа по саркопении

BCM – клеточная масса тела (Body Cell Mass)

BIA – биоимпедансный анализ (Bioelectrical Impedance Analysis)

BMI – индекс массы тела (Body Mass Index)

BMP-7 – костный морфогенетический белок 7 (Bone Morphogenetic Protein-7)

BMR – базальный уровень метаболизма (Basal Metabolic Rate)

CAECs – эндотелиальные клетки сонных артерий (Carotid Artery Endothelial Cells)

CLRs – рецепторы лектинов C-типа (C-type Lectin Receptors)

CRP – С-реактивный белок (C-reactive protein)

CSA – площадь поперечного сечения мышцы (Cross-Sectional Area)

DAMP – молекулярные паттерны, связанные с повреждением (Damage-Associated Molecular Patterns)

DHEA-S – дегидроэпиандростерон-сульфат (Dehydroepiandrosterone sulfate)

DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray Absorptiometry)

EFOV – ультразвуковая визуализация в режиме расширенного поля зрения (Extended Field-of-View)

EI – эхогенность / интенсивность эхосигнала (Echo Intensity)

ET-a – эндотелин-a (Endothelin-a)

EWGSOP – Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей

EWGSOP2 – Пересмотренный европейский консенсус 2019 года по определению и диагностике саркопении

FFM – безжировая масса тела (Fat-Free Mass)

FL – длина фасцикулы (Fascicle Length)

FNIH – Фонд Национальных институтов здоровья (Foundation for the National Institutes of Health)

FWC – отрицательный свободный водный клиренс (Free Water Clearance)

GCPR (правильно GPCR) – рецепторы, связанные с G-белком (G-protein-coupled receptors)

GPR41, GPR43, Olfr78 – рецепторы, сопряжённые с G-белками (G-protein coupled receptors)

- GS – скорость походки (Gait Speed)
- HAECs – эндотелиальные клетки аорты человека (Human Aortic Endothelial Cells)
- HIF-1 α / HIF-2 α – гипоксия-индуцируемый фактор 1 альфа / 2 альфа (Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha / 2-alpha)
- HS – сила рукопожатия (Handgrip Strength)
- hs-CRP – высокочувствительный С-реактивный белок (high-sensitivity C-reactive protein)
- HVT – толщина половинного ослабления (Half Value Thickness)
- iC4 – изобутановая кислота (изомасляная кислота)
- IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1 (Insulin-like Growth Factor 1)
- IL-10 – интерлейкин 10
- IL-15 – интерлейкин 15 (Interleukin 15)
- IL-18 – интерлейкин 18
- IL-1 β – интерлейкин 1 бета (Interleukin 1 beta)
- IL-6 – интерлейкин 6 (Interleukin 6)
- IPAQ – международный опросник по физической активности (International Physical Activity Questionnaire)
- IWGS – Международная рабочая группа по саркопении
- Lf – длина фасцикулы (Fascicle Length)
- LL – длина конечности (Limb Length)
- MAL – MyD88-adaptor-like protein
- MAMP – молекулярные паттерны, связанные с микробами (Microbe-Associated Molecular Patterns)
- MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы (Mitogen-Activated Protein Kinases)
- MCC950 – селективный ингибитор инфламмасомы NLRP3, так же известный, как CP-456773 или CRID3
- MCT1/Slc16a1 – транспортер моно-карбонатов 1/Solute carrier family 16 member 1
- MMI – индекс мышечной массы (Muscle Mass Index)
- MNA – оценка нутритивного статуса (Mini Nutritional Assessment)
- MSRA-5 / MSRA-7 – анкеты по риску саркопении у пожилых: Mini Sarcopenia Risk Assessment (5 или 7 пунктов)
- MT – толщина мышцы (Muscle Thickness)
- Muc5 – муцин 5
- MV – объем мышцы (Muscle Volume)
- MyD88 – адаптерный белок Myeloid differentiation primary response 88
- NF- κ B – ядерный фактор каппа-Б (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
- NFBM – возможно, авторская или редкая аббревиатура (уточните контекст – нет общепринятой расшифровки)
- NKCC1 – натрий-калий-хлоридный симпортер 1 (Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter 1)
- NLRP3 – nod-подобный рецептор с доменом пирина 3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3)

NLRP3 – NOD-подобный рецептор с пириновым доменом 3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3)

NLRs – Nod-подобные рецепторы (NOD-like Receptors)

NOD1/NOD2 – NOD-подобные рецепторы 1 и 2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 1/2)

NTproBNP – N-концевой фрагмент про-В-тип натрийуретического пептида (N-terminal pro-brain natriuretic peptide)

OLA – общелимфоцитарный антиген (общий лейкоцитарный антиген, также может быть CD45)

OP-1 – остеогенный белок 1 (Osteogenic Protein-1), другое название BMP-7

PA – угол пеннации (Pennation Angle)

PAMPs – молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (Pathogen-Associated Molecular Patterns)

PCD – программируемая клеточная смерть (Programmed Cell Death)

PCSA – физиологическая площадь поперечного сечения (Physiological Cross-Sectional Area)

Phase Angle – фазовый угол (отражает целостность клеточных мембран и общее состояние организма)

PPAR γ – активируемый пролифератором пероксисом рецептор гамма (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma)

PRRs – рецепторы, распознающие паттерны (Pattern Recognition Receptors)

RLRs – RIG-I-подобные рецепторы (Retinoic acid-inducible gene I-like Receptors)

ROS – активные формы кислорода (Reactive Oxygen Species)

RRx-001 – экспериментальный молекулярный ингибитор с противовоспалительным действием (точный механизм действия в отношении NLRP3 всё ещё изучается)

SARC-Calf – модифицированная версия SARC-F с учетом окружности голени (Calf circumference)

SARC-F – опросник для быстрой оценки риска саркопении (Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs, Falls)

SARCO-GS – опросник «Sarcopenia Geriatric Scale»

SarQoL – опросник качества жизни при саркопении (Sarcopenia Quality of Life)

SDRPS-OA – шкала восприятия риска саркопении у пожилых людей (Sarcopenia Disease Risk Perception Scale for Older Adults)

SMCT1/Slc5a8 – натрийзависимый транспортер монокарбонатов 1 / Solute carrier family 5 member 8

SMM – масса скелетных мышц (Skeletal Muscle Mass)

SO – саркопеническое ожирение (Sarcopenic Obesity)

SPPB – тест краткой физической работоспособности (Short Physical Performance Battery)

STAR – сонографический коэффициент коррективки бедра (Sonographic Thigh Adjustment Ratio)

TBW – общее содержание воды в организме (Total Body Water)

TGF- β – трансформирующий ростовой фактор бета (Transforming Growth Factor beta)

TLR – Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors)
TLR2 – Toll-подобный рецептор 2 (Toll-like receptor 2)
TLR4 – Toll-подобный рецептор 4 (Toll-like receptor 4)
TLRs – Toll-подобные рецепторы (Toll-like Receptors)
TMAO – триметиламин-N-оксид (Trimethylamine N-oxide)
TNF- α – фактор некроза опухоли альфа (Tumor Necrosis Factor alpha)
TRAF6 – TNF receptor-associated factor 6
TRAM – TRIF-related adaptor molecule
TRIF – TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β
UT-A1 – мочевинопереносчик A1 (Urea Transporter A1)
UT-A3 – мочевинопереносчик A3 (Urea Transporter A3)
UT-B1 – мочевинопереносчик B1 (Urea Transporter B1)
VSMCs – сосудистые гладкомышечные клетки (Vascular Smooth Muscle Cells)
 α C5 – 2-метилбутановая кислота (изовалериановая кислота)
 β C5 – 3-метилбутановая кислота

Благодарности

Настоящая книга стала возможной благодаря поддержке, научному сотрудничеству и профессионализму коллег, чьё участие оставило значимый след в её создании.

Выражаю глубокую благодарность Институту физиологии и Институту фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговскому Университету) за вклад в организацию и реализацию научных исследований.

Особая признательность:

Профессору Камкину Андрею Глебовичу, д.м.н., директору Института физиологии, заведующему кафедрой физиологии – за поддержку исследовательской инициативы, предоставление научной базы и создание условий для междисциплинарного взаимодействия, столь необходимого в изучении возрастных синдромов.

Доценту Митрохину Вадиму Михайловичу, к.б.н., доценту кафедры физиологии, старшему научному сотруднику НИЛ электрофизиологии – за активное участие в проекте, научные консультации и поддержку при интерпретации физиологических данных, а также за преданность академической традиции точности и строгости.

Профессору РАН Негребецкому Вадиму Витальевичу, д.х.н., директору Института фармации и медицинской химии, заведующему кафедрой химии, научному руководителю Университетской школы «ХимБиоПлюс» – за блестящее научное руководство, за вклад в организацию аналитических исследований и поддержку междисциплинарного подхода к проблеме саркопении.

Шмиголь Татьяне Анатольевне, к.б.н., заместителю директора Института фармации и медицинской химии, заведующему отделом медицинской химии и токсикологии, ведущему научному сотруднику научно-испытательного центра – за высокий профессионализм, участие в лабораторных этапах исследования и неоценимую помощь в интерпретации биохимических данных.

Голубеву Ярославу Владимировичу, младшему научному сотруднику научно-испытательного центра ИФМХ – за проведение аналитических измерений, техническое сопровождение экспериментов и добросовестную работу на всех этапах проекта.

Климовой Анастасии Вячеславовне, ассистенту кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 Института клинической медицины – за участие в клинических обследованиях пациентов, сбор и структурирование клинико-функциональных данных, а также за неизменную точность и инициативу.

Настоящая работа не могла бы быть осуществлена без вашей интеллектуальной поддержки, научной компетентности и неустанной преданности нашему общему делу. Ваш вклад в формирование исследовательской концепции, проведение междисциплинарного анализа и развитие научного сотрудничества представляется исключительно ценным. Искренне благодарим за высокий уровень профессионализма, конструктивное взаимодействие и стремление к научному совершенству.

Об авторах

Арутюнов Григорий Павлович – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Директор института клинической медицины, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). Заслуженный врач РФ. Лауреат государственной премии. Награжден Почетными грамотами Департамента здравоохранения города Москвы, Премией правительства РФ в области науки и техники.

Драгунов Дмитрий Олегович – к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). Заведующий ОМО по терапии ГБУ «НИИ-ОЗММ» ДЗМ.

Соколова Анна Викторовна – к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). Ведущий специалист ОМО по терапии ГБУ «НИИОЗММ» ДЗМ.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ САРКОПЕНИИ

Арутюнов Г.П.,
Соколова А.В.,
Драгунов Д.О.

Формат 70x100 1/16

Гарнитура Times

Усл.-п. л. Уч.-изд. л.

Тираж 300 экз.

Издатель – Российская академия наук

Верстка и печать – УНИД РАН

Отпечатано в экспериментальной цифровой типографии РАН

Издается по решению Научно-издательского совета
Российской академии наук (НИСО РАН) от 13.02.2025 № 19
и распространяется бесплатно