

Р.Р. Давузов¹, Б.А. Какеев¹, И.Г. Кинванлун¹,
В.Н. Цыган², А.А. Дергунов²

Саркопения при хронической болезни почек: механизмы развития и возможности терапевтического воздействия

¹Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина, Бишкек

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлен обзор современной литературы о взаимоотношениях саркопии и хронической болезни почек. Саркопия рассматривается как распространенный клинический синдром с необратимыми последствиями, такими как ухудшение самообслуживания и качества жизни, ведущими к инвалидизации (падениям и переломам, сахарному диабету 2 типа, остеопорозу, сердечно-сосудистым заболеваниям и их осложнениям и др.), увеличению риска ятрогенных осложнений, госпитализации и развития летального исхода. Этот процесс ассоциирован со старением, но часто встречается при некоторых заболеваниях и в молодом возрасте. Саркопия является одной из основных причин смертности в пожилом и старческом возрасте. Данная патология достаточно редко диагностируется, несмотря на то, что вносит существенный вклад в течение заболевания, особенно в старшей возрастной группе. Саркопия как компонент коморбидности практически всегда сопровождает развернутые и терминальные стадии хронических заболеваний, таких как хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологические заболевания, цирроз печени, сахарный диабет, ревматоидный артрит, хроническая болезнь почек и др. Саркопия и хроническая болезнь почек тесно взаимосвязаны общими патофизиологическими механизмами развития, что осложняет течение, диагностику и лечение заболевания. В течение последних десятилетий проблема саркопии активно исследуется, в связи с чем были изучены ее социальные и экономические аспекты. В то же время мероприятия, направленные на лечение и профилактику саркопии, недостаточно изучены и могут существенно затрудняться и ограничиваться в связи с наличием сопутствующей патологии, а также с возрастными особенностями организма.

Ключевые слова: саркопия, хроническая болезнь почек, мышечная масса, воспаление, цитокины, работоспособность, физические упражнения, миостатин, витамин D.

В Кыргызстане проблема хронической болезни почек (ХБП) занимает особое место, поздняя диагностика и отсутствие нефробиопсии выводят проблему на актуальный уровень современной медицины. Многочисленные клинико-эпидемиологические исследования продемонстрировали, что при ХБП регистрируется высокий уровень воспаления, тяжесть которого зависит от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Тогда как противовоспалительная терапия с одновременным подавлением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приводит к торможению прогрессирования ХБП [5]. Среди возможных потенциальных механизмов ускорения нефросклероза немаловажную роль играет саркопия.

Актуальность саркопии у лиц с высоким риском ХБП обобщены в ранее опубликованной нами работе [2]. Многие заболевания, как острые, так и хронические, сопровождаются прогрессирующей потерей массы тела. Результатом этого может быть развитие воспалительных процессов, недостаточное питание или истощение. Согласно определению, предложенному Европейским обществом по клиническому питанию ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), недостаточным питанием называется состояние, при котором в результате не-

достаточного поступления в организм или усвоения в нем питательных веществ отмечаются изменения в компонентном составе организма, в частности снижение «тощей» массы тела, приводящие к нарушению физических и психических функций организма, ухудшающие клинический исход заболевания [15]. Компонентный состав организма в упрощенном виде состоит из двух частей – жировой массы и так называемой «тощей», или безжировой, массы [6]. С помощью новых технических достижений стало возможным оценить изменения отдельных компонентов состава организма, а также его влияние на течение и исход заболеваний. Также было показано, что изменения в «тощей» и мышечной массе тела у больных часто опережают снижение общей массы тела. В настоящее время в оценке тяжести, динамике течения и прогнозе заболевания имеет значение наличие и степень выраженности мышечного истощения (саркопии) у больных [7]. Термин «саркопия» (от греческих слов *sarx* – мясо, плоть и *penia* – недостаток, снижение) был предложен профессором из Соединенных Штатов Америки Ирвином Розенбергом (Irwin Rosenberg) в 1988 г. [27]. В настоящее время термин «саркопия» получил более широкое толкование и перестал рассматриваться как сугубо гериатрическая

проблема. В зависимости от причины выделяют первичную (возраст-ассоциированную) и вторичную саркопению [18]. Вторичная саркопения может быть обусловлена низкой физической активностью, нарушением питания и многими хроническими заболеваниями, в том числе ХБП [21]. При ХБП саркопения является сопутствующей примерно у 37% пациентов, находящихся на гемодиализе [20], а её распространенность на ранних стадиях ХБП составляет 11,9%, на 2 и 3А стадиях – 34,5%, на 3В, 4 или 5 стадиях – 65,5%. У 44% пациентов ХБП мышечная масса уменьшается, а у 69% пациентов снижается мышечная производительность [29].

Основные механизмы саркопении в контексте ХБП «вращаются» вокруг потери мышечной массы. Это головоломка «яйцо или курица», так как неизвестно, вызывает ли снижение физической активности мышечную потерю или потеря мышечной массы приводит к снижению физической активности. Независимо от инициирующего фактора потеря мышечной массы при ХБП может объясняться дисбалансом белкового гомеостаза, то есть повышенным катаболизмом и снижением синтеза мышц [23]. Показано, что «нормальное» старение нарушает регенерацию скелетных мышц, которая заключается в образовании новых миофибрилл из бездействующих сателлитных клеток в скелетных мышцах [10]. ХБП также связана с нарушением регенерации (снижение активации клеток и экспрессии миогенных регуляторных факторов) [9]. Показано, что на регенерацию и размер мышц влияет миостатин – отрицательный регулятор массы скелетных мышц. В крови пациентов, страдающих ХБП, содержание миостатина повышено и может быть целью фармакологических вмешательств [23].

Гипогонадизм при ХБП связан с уменьшением мышечной массы и силы [14, 16] и также является мишенью для терапевтического и профилактического вмешательства. Нарушения регенерации и повышенный катаболизм, часто встречающиеся при ХБП, объясняются рядом факторов: накоплением уремических токсинов, хроническим воспалением, резистентностью к инсулину, гормональным дисбалансом, недоеданием, дефицитом витамина D, окислительным стрессом и повышенным процессом убиквитинирования [8]. Дефицит витамина D может активировать путь убиквитин-протеасомы, приводящий к деградации белка и, следовательно, к атрофии скелетных мышц [12].

РААС активируется при ХБП и в свою очередь ухудшает регенерацию мышц, увеличивает протеолитические пути убиквитин-протеасомы [19, 28]. Последний разлагает и переваривает убиквитинированные белки посредством активации вильчатой головки в рабдомиосаркоме (FOXO1). Было показано, что при ХБП FOXO1 играет роль в атрофии мышц и может стать потенциальной терапевтической мишенью в будущих научных и клинических исследованиях [33].

Пациенты, страдающие ХБП, часто имеют сопутствующие заболевания, в том числе кардиомиопатию, которые имеют общие механизмы развития с саркопенией, такие как окислительный стресс, выброс грелина, лептина и цитокинов [17]. Y. Rong et al. [26] показали положительную связь между саркопенией и повышением уровня в сыворотке крови интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-10 (IL-10). M. Yilmaz et al. [34] выявили корреляционную связь между ХБП и повышением уровня IL-6 и IL-10 в сыворотке крови, что позволяет обнаружить сходство в повышении IL-6 и IL-10 у пациентов, страдающих саркопенией и ХБП.

Клинико-прогностическая роль саркопении была изложена также в работе М.З. Гасанова и др. [1]. Авторы указывают на то, что белок mTOR (*target of rapamycin*) можно рассматривать в качестве перспективного молекулярного маркера диагностики ранних нарушений белкового обмена у пациентов, страдающих ХБП, а также в качестве дополнительного показателя оценки тяжести саркопении.

Учитывая неоспоримый факт, что креатинин сыворотки крови тесно зависит от массы скелетных мышц, его уровень для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием таких уравнений, как MDRD или (CKD)-EPI, не является подходящим показателем первичного исхода, когда субъекты демонстрируют изменение массы тела во время исследования [24, 4]. Снижение массы скелетных мышц, связанное с потерей массы тела, может увеличить СКФ [25]. Потеря массы тела на 8% увеличивает СКФ на 8,9 мл/мин за счет снижения креатинина в сыворотке [30]. Точно также голодание во время поста Рамадан увеличивает СКФ, вероятно, из-за потери мышечной массы [11]. Следовательно, снижение мышечной массы может быть неверно трактовано как улучшение почечной функции при определении СКФ по MDRD или CKD-EPI [3].

Физические упражнения играют важную роль в развитии ХБП, что подтверждается обратной зависимостью между физической нагрузкой и частотой ХБП. Риск ХБП снижается на 22% для каждого метаболического эквивалента увеличения физической нагрузки как одной из причин истощения мышц при саркопении, которое часто связано с хроническим заболеванием и старением организма [22, 13]. Таким образом, увеличение физической активности может снизить риск возникновения саркопении и ХБП, замедлить, предотвратить или даже улучшить состояние скелетных мышц у данной категории пациентов.

Важным моментом в разработке терапевтических подходов к больным, страдающим саркопенией, в том числе и при ХБП, является возможность влияния на миостатин. Миостатин – это миокин и ингибитор роста скелетных мышц [32]. В мышечной модели нефрэктомии инъекции подкожных миостатиновых антител (5мг/кг) оказывают множественное благо-

приятное воздействие на скелетные мышцы, включая снижение расщепления белка, усиление синтеза белка и улучшение функции сателлитных клеток [23].

Применение витамина D улучшает физическую активность, измеряемую с помощью пробы подъема по лестнице, времени, затраченного на подъем, ходьбу и скорость ходьбы у пациентов, страдающих ХБП, в том числе и на додиализных стадиях [31]. Однако глобальные исследования по применению витамина D при саркопении пока крайне немногочисленны.

В целом ХБП при саркопении приводит к отрицательному балансу между разрушением и ростом скелетных мышц. Дисфункция скелетно-мышечной системы при ХБП, в том числе слабость, белково-энергетическая недостаточность, динапения и саркопения, требует особого подхода в диагностике почечной дисфункции. Несмотря на небольшое количество существующих терапевтических возможностей, направленных на предотвращение потери мышечной ткани или увеличение ее массы с последующим повышением функциональной активности скелетных мышц при ХБП с помощью физических упражнений и новых фармакологических способов лечения, исследования в этом направлении должны продолжаться.

Литература

- Гасанов, М.З. Молекулярные аспекты патогенеза саркопении при хронической болезни почек: интегративная роль mTOR / М.З. Гасанов // Нефрология. – 2018. – Т. 22, № 5. – С. 9–16.
- Давузов, Р.Р. Саркопенический синдром: современный взгляд на проблему (обзор литературы) / Р.Р. Давузов [и др.] // Вестн. КРСУ. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 104–108.
- Муркамилов, И.Т. Изучение возможностей использования расчетных методов оценки скорости клубочковой фильтрации в зависимости от нозологического типа социальных заболеваний / И.Т. Муркамилов [и др.] // Клиническая нефрология. – 2019. – № 1. – С. 32–41.
- Муркамилов, И.Т. Содержание цистатина С плазмы крови и его взаимосвязь с аугментационным индексом и центральным артериальным давлением у пациентов терапевтического профиля / И.Т. Муркамилов [и др.] // Клин. нефрология. – 2018. – № 3. – С. 31–40.
- Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 720 с.
- Николаев, Д.В. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д.В. Николаев [и др.]. – М.: Наука, 2009. – 392 с.
- Хорошилов, И.Е. Саркопения у больных: возможности диагностики и перспективы лечения / И.Е. Хорошилов // Лечащий врач. – 2017. – № 8. – С. 36–40.
- Avin, K.G. Bone is not alone: the effects of skeletal muscle dysfunction in chronic kidney disease / K.G. Avin, R.N. Moorthi // Current Osteoporosis Reports. – 2015. – Vol. 13, № 3. – P. 173–179.
- Avin, K.G. Skeletal muscle regeneration and oxidative stress are altered in chronic kidney disease / K.G. Avin [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 8. – P. 13–71.
- Barberi, L. Age-dependent alteration in muscle regeneration: the critical role of tissue niche / L. Barberi [et al.] // Biogerontology. – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 273–292.
- Bernieh, B. Fasting Ramadan in chronic kidney disease patients: clinical and biochemical effects / B. Bernieh [et al.] // Saudi J Kidney Dis Transplant: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation. Saudi Arabia. – 2010. – Vol. 21, № 5. – P. 898–902.
- Bhat, M. Vitamin D deficiency-induced muscle wasting occurs through the ubiquitin proteasome pathway and is partially corrected by calcium in male rats / M. Bhat [et al.] // Endocrinology. – 2013. – Vol. 154, № 11. – P. 4018–4029.
- Bowen, T.S. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training / T.S. Bowen, G. Schuler, F. Adams // J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle. – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 197–207.
- Carrero, J.J. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease / J.J. Carrero [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 184–190.
- Cederholm, T. Diagnostic criteria for malnutrition – an ESPEN Consensus Statement / T. Cederholm [et al.] // Clin. Nutr. – 2015. – Vol. 34, № 3. – P. 335–340.
- Cigarran, S. Endogenous testosterone, muscle strength, and fat-free mass in men with chronic kidney disease / S. Cigarran [et al.] // J. Ren. Nutr. – 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 89–95.
- Collamati, A. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies / A. Collamati [et al.] // J Geriatr Cardiol. – 2016. – Vol. 13, № 7. – P. 615–624.
- Cruz-Jentoft, A.J. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis / A.J. Cruz-Jentoft [et al.] // report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. – 2010. – Vol. 39, № 4. – P. 412–423.
- Graziani, G. Abnormal hemodynamics and elevated angiotensin II plasma levels in polydipsic patients on regular hemodialysis treatment / G. Graziani [et al.] // Kidney Int. – 1993. – Vol. 44. – P. 107–114.
- Kim, J.K. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease / J.K. Kim [et al.] // Clin Nutr. – 2014. – Vol. 33, № 1. – P. 64–68.
- Kizilarslanoglu, M.C. Sarcopenia in critically ill patients / M.C. Kizilarslanoglu [et al.] // J. Anesth. – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 884–890.
- Kokkinos, P. Exercise capacity and risk of chronic kidney disease in US veterans: a cohort study / P. Kokkinos [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2015. – Vol. 90, № 4. – P. 461–468.
- Moorthi, R.N. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease / R.N. Moorthi, K.G. Avin // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2017. – Vol. 26, № 3. – P. 219–228.
- Patel, S.S. Serum creatinine as a marker of muscle mass in chronic kidney disease: results of a cross-sectional study and review of literature / S.S. Patel [et al.] // J. Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 19–29.
- Rogacev, K.S. Bardoxolone methyl, chronic kidney disease, and type 2 diabetes / K.S. Rogacev, J.T. Bittenbring, D. Fliser // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 365, № 18. – P. 1745–1746.
- Rong, Y. Study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory cytokine IL-6, anti-inflammatory cytokine IL-10 / Y. Rong [et al.] // BMC Geriatr. – 2018. – Vol. 18. – 308 p.
- Rosenberg, I.H. Sarcopenia: origins and clinical relevance / I.H. Rosenberg // Clin Geriatr Med. – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 337–339.
- Sanders, P.M. Angiotensin II directly induces muscle protein catabolism through the ubiquitin–proteasome proteolytic pathway and may play a role in cancer cachexia / P.M. Sanders, S.T. Russell, M.J. Tisdale // Br. J. Cancer. – 2005. – Vol. 93, № 4. – P. 425–434.
- Souza, V.A. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors / V.A. Souza [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12, № 4. – P. 0176230.
- Straznicky, N.E. Exercise augments weight loss induced improvement in renal function in obese metabolic syndrome individuals / N.E. Straznicky [et al.] // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29, № 3. – P. 553–564.

31. Taskapan, H. Vitamin D and muscle strength, functional ability and balance in peritoneal dialysis patients with vitamin D deficiency / H. Taskapan [et al.] // Clin. Nephrol. – 2011. – Vol. 76, № 2. – P. 110–116.
32. Thomas, M. Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation / M. Thomas [et al.] // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275, № 51. – P. 40235–40243.
33. Xu, J. Transcription factor FoxO1, the dominant mediator of muscle wasting in chronic kidney disease, is inhibited by micro-RNA-486 / J. Xu [et al.] // Kidney Int. – 2012. – Vol. 82, № 4. – P. 401–411.
34. Yilmaz, M.I. Relationship between IL-10 levels and cardiovascular events in patients with CKD / M.I. Yilmaz [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2014. – Vol. 9, № 7. – P. 1207–1216.

R.R. Davuzov, B.A. Kakeev, I.G. Kinvanlun, V.N. Tsygan, A.A. Dergunov

Sarcopenia in chronic kidney disease: development mechanisms and opportunities of therapeutic exposure

Abstract. *A review of the current literature on the relationship of sarcopenia and chronic kidney disease is presented. Sarcopenia is considered as a common clinical syndrome, with irreversible consequences, such as deterioration of self-care and quality of life, leading to disability (falls and fractures, type 2 diabetes, osteoporosis, cardiovascular diseases and their complications, etc.), an increased risk of iatrogenic complications, hospitalization and the development of death. This process is associated with aging, but is often found in certain diseases and at a young age. Sarcopenia is one of the leading causes of mortality in the elderly and senile. This pathology is rarely diagnosed, despite the fact that it makes a significant contribution during the course of the disease, especially in the older age group. Sarcopenia as a component of comorbidity almost always accompanies advanced and terminal stages of chronic diseases such as chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, cancer, liver cirrhosis, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, chronic kidney disease, etc. Sarcopenia and chronic kidney disease closely interconnected by common pathophysiological mechanisms of development, which complicates the course, diagnosis and treatment of the disease. Over the past decades, the problem of sarcopenia has been actively investigated, in connection with which its social and economic aspects have been studied. At the same time, measures aimed at the treatment and prevention of sarcopenia are not well understood and can be significantly difficult and limited due to the presence of concomitant pathology, as well as age-related characteristics of the body.*

Key words: sarcopenia, chronic kidney disease, muscle mass, inflammation, cytokines, working capacity, exercise, myostatin, vitamin D.

Контактный телефон: +996-551-113-363; e-mail: stiller.wc@mail.ru