



Антюх К.Ю.¹, Григоренко Е.А.^{1,2} ✉, Шептулина А.Ф.^{3,4}, Драпкина О.М.^{3,4},
Митьковская Н.П.^{1,2}

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Национальный медицинский исследовательский центр терапии
и профилактической медицины, Москва, Россия

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Остеосаркопеническое ожирение у пациентов с болезнями системы кровообращения: эпидемиология, клиническое значение, современные подходы к диагностике

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Антюх К.Ю. – сбор и обработка материала, написание текста; Григоренко Е.А. – сбор и обработка материала, редактирование; Шептулина А.Ф. – сбор и обработка материала, редактирование; Драпкина О.М. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Митьковская Н.П. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование.

Подана: 10.08.2023

Принята: 28.08.2023

Контакты: alegri@tut.by

Резюме

Остеосаркопеническое ожирение в ассоциации с болезнями системы кровообращения остается предметом изучения и научных дискуссий, несмотря на опубликованные результаты завершенных клинических исследований, проведенных в последние годы. В развитии и прогрессировании как остеосаркопенического ожирения, так и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий принимают участие системное воспаление, оксидативный стресс, инсулинорезистентность. Наличие снижения костной массы и функции, избытка жировой ткани в организме, уменьшения количества мышц, нарушения мышечной функции и снижения мышечной силы свидетельствует о существовании взаимосвязи между остеосаркопеническим ожирением и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В обзорной статье изложены современные представления об эпидемиологии, этиологии, современных подходах к диагностике остеосаркопенического ожирения у пациентов с болезнями системы кровообращения, а также возможных патогенетических механизмах его развития.

Ключевые слова: саркопения, ожирение, остеопения, инсулинорезистентность, воспаление, миокины, сердечно-сосудистые заболевания

Karina Yu. Antyukh¹, Elena A. Grigorenko^{1,2} ✉, Anna F. Sheptulina^{3,4}, Oxana M. Drapkina^{3,4},
Natalia P. Mitkovskaya^{1,2}

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Osteosarcopenic Obesity in Patients with Diseases of the Circulation System: Epidemiology, Clinical Significance, Modern Approaches to Diagnosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Karina Yu. Antyukh – material collection and processing, writing the text; Elena A. Grigorenko – material collection and processing, editing of the text; Anna F. Sheptulina – material collection and processing, editing of the text; Oxana M. Drapkina – concept and design of the study, editing of the text; Natalia P. Mitkovskaya – concept and design of the study, analysis of the data obtained, editing of the text.

Submitted: 10.08.2023

Accepted: 28.08.2023

Contacts: alegri@tut.by

Abstract

Osteosarcopenic obesity in association with circulatory system sites requires study and scientific debate, despite the published years of completed research conducted in recent studies. Systemic inflammation, oxidative stress, and insulin resistance are involved in the development and progression of both osteosarcopenic obesity and adverse cardiovascular events. The presence of impaired bone mass and function, excess adipose tissue in consumption, an increase in the number of muscles, impaired muscle function and deterioration in muscle strength, an increase in the relationship between osteosarcopenic obesity and the cardiovascular system. The review article presents modern ideas about the epidemiology, etiology, modern approaches to the diagnosis of osteosarcopenic obesity in patients with dangerous circulatory systems, as well as possible pathogenetic mechanisms of its development.

Keywords: sarcopenia, obesity, osteopenia, insulin resistance, inflammation, myokines, cardiovascular disease

■ ВВЕДЕНИЕ

С позиций доказательной медицины выявление взаимосвязей и новых патогенетических механизмов при коморбидных заболеваниях лежит в основе персонифицированного подхода к профилактике, диагностике и лечению. Развитие болезней системы кровообращения (БСК) во многом определяет продолжительность и качество жизни населения. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) ввиду высокой распространенности, увеличивающейся с возрастом, в большинстве клинических случаев являются неотъемлемой составляющей коморбидности. Увеличение средней продолжительности жизни в свою очередь ведет к росту числа заболеваний, связанных со старением организма, и развитию сопутствующих возрастных изменений

периферических тканей [1, 2]. Диспансерное наблюдение за коморбидным пациентом, имеющим остеосаркопеническое ожирение (ОСО), невозможно регламентировать клиническими протоколами, разработанными для определенных нозологических форм БСК: оно требует индивидуального подхода, учитывающего общность этиопатогенеза сочетанных заболеваний, величину индекса коморбидности, современные лечебно-диагностические и профилактические возможности, наиболее приемлемые с позиции оценки «риск – польза».

Цель настоящей работы – провести аналитический обзор научно-исследовательских данных по эпидемиологии, этиопатогенезу, диагностике и особенностям клинического течения ОСО у пациентов с БСК; охарактеризовать современное состояние проблемы и определить перспективы развития дальнейших исследований.

Термин «саркопения» стал широко использоваться в медицине с 2010 года. Определение саркопении и критерии ее диагностики разрабатывались под эгидой трех медицинских сообществ – Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых пациентов (European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP), Международной рабочей группы по изучению саркопении (International Working Group on Sarcopenia – IWGS) и Европейского общества по клиническому питанию и обмену веществ (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism – ESPEN). В 2010 г. был принят первый консенсус, определивший саркопению как «синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей скелетной мышечной массы и силы, который приводит к повышению риска развития таких неблагоприятных событий, как смерть и снижение качества жизни» [1, 3]. В 2018 году под эгидой The European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2) вторым согласительным консенсусом была изменена формулировка определения саркопении. На первый план было выдвинуто положение, уменьшающее диагностическую ценность факта потери мышечной массы и увеличивающее значимость утраты мышечной силы, поскольку она точнее позволяет предсказать развитие неблагоприятного исхода [4].

Саркопения редко существует изолированно и обычно сочетается с другими нарушениями состава тела – сниженной костной массой (остеосаркопения), повышенной жировой массой (саркопеническое ожирение (СО)) либо и тем и другим одновременно (остеосаркопеническое ожирение) [5]. СО и ОСО – наиболее опасные метаболические нарушения с точки зрения прогноза, ассоциированные с высоким уровнем смертности и увеличением индекса коморбидности.

■ ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТЕОСАРКОПЕНИЧЕСКОГО ОЖИРЕНИЯ

ОСО – это мультифакториальный синдром, включающий в себя три патологических состояния: снижение костной массы и костной функции; потеря силы и массы мышц; увеличение объема жировой ткани или его перераспределение, проявляющееся инфильтрацией мышечных и костных структур жировой тканью [6]. Доказательств общности патофизиологических механизмов в развитии этих состояний становится все больше, хотя причинно-следственная связь между ними еще не установлена. Приводит ли сочетание саркопении, остеопороза (остеопении) и ожирения к повышенному риску возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, еще предстоит доказать.

Ожирение является многофакторным заболеванием, приводящим к избыточному накоплению жира в организме и возникающим преимущественно из-за дисбаланса между потреблением и расходом энергии. Увеличение жировых отложений может проявляться либо в виде избыточного веса / ожирения, либо в виде перераспределения жира в висцеральных органах и/или его инфильтрации в кости и мышцы. Накопление липидов и их производных внутри мышечных клеток и между ними, вызывая митохондриальную дисфункцию, нарушая β -окисление жирных кислот и усиливая продукцию активных форм кислорода (АФК), приводит к развитию липотоксичности и резистентности к инсулину, а также к усилению секреции некоторых прогестеронов. Жировая ткань секретирует провоспалительные цитокины, способствуя формированию инфильтрации воспалительными клетками, включая макрофаги. В свою очередь, секретируемые мышцами цитокины и гормональные нарушения усиливают атрофию жировой ткани, поддерживая хроническое воспаление и создавая порочный круг локальной гиперлипидемии, резистентности к инсулину и системного воспаления, тем самым способствуя развитию саркопенического ожирения [7, 8, 32].

Скелетные мышцы играют центральную роль в регуляции обмена веществ. В физиологических условиях мышцы имеют способность к восстановлению после активных внешних и внутренних воздействий. Однако с возрастом, а также на фоне хронических воспалительных заболеваний данные свойства, скелетная мышечная масса и ее функции снижаются. Это приводит к утрате функциональной способности, ухудшению качества жизни, ограничению подвижности в связи с потерей мышечной массы и развитием фиброза [9, 10]. Играя значимую роль в энергетическом гомеостазе, мышцы могут быть вовлечены в патогенез ожирения из-за их влияния на развитие резистентности к инсулину, расход энергии и системное воспаление.

Мышечная, жировая и костная ткани имеют общее происхождение из мезенхимальных стволовых клеток, которые дают начало миоцитам, адипоцитам и остеобластам, что объясняет существование между ними системной перекрестной связи, физических и функциональных взаимодействий. Предполагается, что некоторые возрастные изменения костной микросреды и нарушенные перекрестные связи между костями и мышцами вносят существенный вклад в потерю прочности костей и их массы. Саркопения и остеопороз имеют схожие факторы риска, патофизиологические механизмы развития, подходы к диагностике и лечению, что обусловлено наличием взаимосвязи мио- и остеогенеза. Кроме того, кости и мышцы тесно взаимодействуют друг с другом не только механически, но и метаболически [5, 8].

Значимую роль в патогенезе ОСО играет системное воспаление. Известно, что на развитие ОСО оказывает влияние снижение инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), уровня гормона роста (ГР), половых гормонов, витамина D, инсулинорезистентность [12]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1), приводит к потере мышечной массы. Хроническое воспаление в существующих жировых отложениях и других тканях лежит в основе развития дисфункции жировой ткани, включая нарушение адипогенеза, которое способствует формированию инсулинорезистентности и метаболических заболеваний [32].

Установлено, что высокие концентрации провоспалительных цитокинов связаны как с системной, так и с локальной липотоксичностью в отношении клеток скелетной мускулатуры. Предполагается, что гипертрофированные адипоциты продуцируют

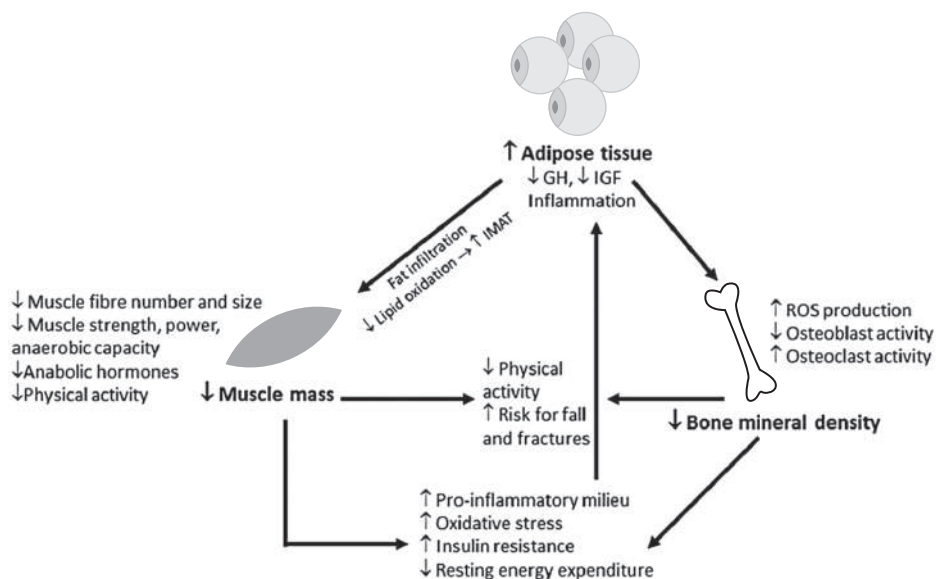


Рис. 1. Взаимодействие между костями, мышцами и жировой тканью [11]

Примечания: GH – гормон роста; IGF – инсулиноподобный фактор роста 1; IMAT – внутримышечная жировая ткань; ROS – активные формы кислорода.

Fig. 1. The interplay between bone, muscle and adipose tissue [11]

адипокины (лептин, остеопоэтин, хемерин, резистин и др.), активируя клетки иммунной системы (макрофаги M1-типа, тучные клетки, Th1-, Th17-, Th22-клетки), способные к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, и таким образом вызывают местное воспаление [2]. Повышенное высвобождение жирных кислот и нерегулируемая продукция адипокинов способствуют усугублению провоспалительного порочного круга. Вероятно, системное воспаление в мышечной и жировой ткани служит ключевым механизмом запуска и развития ОСО.

Поскольку сывороточные уровни провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, С-реактивный белок (СРБ), ФНО-α, увеличиваются с возрастом, активация провоспалительного пути может способствовать деградации мышц и снижению синтеза белка. В недавнем популяционном перекрестном исследовании было обнаружено, что более высокая концентрация СРБ в сыворотке крови у пожилых мужчин независимо связана с более низкой мышечной силой и физической работоспособностью [37]. В ряде исследований установлена связь между повышением уровня ИЛ-6 и наличием слабости. Полученные результаты свидетельствуют о том, что поддержание более низких уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, таких как СРБ, может способствовать повышению мышечной силы и улучшению неблагоприятных исходов, связанных с саркопенией [38].

Установлено, что тестостерон, инсулин и ИФР-1 являются активаторами синтеза мышечного белка и костной массы, снижая деградацию костно-мышечной

структуры. Гормональные изменения связаны с неблагоприятными изменениями мышечной массы, мышечной функции и нарушениями функциональных возможностей миоцитов. Стоит подчеркнуть, что эстрогены оказывают многогранное влияние на костную ткань и минеральный обмен. Эстрадиол ингибирует синтез и активность остеокластов. Увеличение резорбции кости сопровождается потерей костной ткани и ухудшением ее микроархитектоники. У женщин в менопаузе снижение уровня эстрогенов и повышение уровня фолликулостимулирующего гормона и андрогенов приводило к повышенному отложению висцеральной жировой ткани и уменьшению безжировой массы, способствуя формированию СО [39]. Тестостерон стимулирует миобласты, ингибирует миостатин, увеличивает количество сателлитных клеток, которые участвуют в восстановлении миоцитов, инициирует синтез белка за счет увеличения использования аминокислот, а также увеличивает экспрессию рецепторов андрогенов в клетках скелетных мышц [40]. Следовательно, тестостерон увеличивает мышечную массу и концентрацию ИФР-1, снижая уровень провоспалительных цитокинов [41]. При ожирении уровень тестостерона в сыворотке крови снижается в ответ на повышение активности ароматазы, что приводит к гипогонадотропному гипогонадизму [41]. Гипогонадный статус способствует развитию СО и висцеральному ожирению за счет повышения уровней ФНО- α и ИЛ-6 [43]. Установлено, что более низкий уровень тестостерона ассоциирован со снижением силы и массы скелетных мышц. ГР представляет собой одноцепочечный полипептидный гормон, который секретируется передней долей гипофиза в ответ на стимуляцию гипоталамуса, а его дефицит вызывает увеличение жировой ткани, снижение мышечной и костной массы [2, 14, 15].

Помимо снижения уровня половых гормонов, одним из ключевых факторов уменьшения минеральной плотности костной ткани (МПК) является дефицит витамина D, который возникает в результате недостатка солнечного света, неадекватного питания, а также при различных заболеваниях [4]. Имеются данные, что снижение сывороточной концентрации витамина D ассоциировано с уменьшением репаративных возможностей мышечной ткани, избыточным накоплением жировой ткани, неблагоприятным влиянием на секрецию инсулина, инсулинорезистентностью, угнетением его антиоксидантного и противовоспалительного действия [2].

Скелетная мускулатура участвует в регуляции метаболических процессов в других органах и тканях, описаны мультисистемные эффекты мышечной массы посредством контролируемого высвобождения миокинов. В связи с этим была предложена концепция «мышцы – секреторный орган» [16]. Миокины представляют собой биологически активные вещества (гуморальные цитокины) и факторы роста скелетных мышц, которые выполняют физиологические и патологические функции в различных отдаленных органах, включая энергетический обмен, регуляцию метаболизма глюкозы и костной ткани. Аналогичным образом – остеокины: высвобождаются из костных клеток и участвуют в регуляции мышечно-скелетного гомеостаза.

В качестве одного из важнейших миокинов в изучении СО рассматривают ИЛ-6, который секретируется мышцами при физической нагрузке и влияет на метаболизм углеводов и костной ткани, увеличивая биодоступность липидов и глюкозы посредством стимуляции липолиза и гликогенолиза в скелетных мышцах, а также повышая жизнеспособность бета-клеток поджелудочной железы и секрецию инсулина. Быстрая выработка ИЛ-6 и короткий период его циркуляции в крови при физическом

напряжении положительно влияет на рост мышечной массы. С другой стороны, повышение уровня ИЛ-6 связано с развитием ожирения и инсулинорезистентности [49]. Другой цитокин, интерлейкин-15 (ИЛ-15), также экспрессируется в скелетных мышцах и вносит свой вклад в метаболизм липидов, обеспечивая взаимодействие между мышечной и жировой тканью. Показано, что уровень интерлейкина-8 (ИЛ-8), который участвует в процессах ангиогенеза, возрастает при увеличении физической активности [4, 16–18].

Одним из активно изучаемых миокинов является миостатин, ингибирование передачи сигналов которого может стать мишенью для лечения как саркопении, так и остеопороза. Миостатин относится к суперсемейству трансформирующих факторов роста, секретируемых в скелетных мышцах [49]. Известно, что выработка миостатина усиливается при иммобилизации, инфекциях, травме и других патологических состояниях [19]. Миостатин обладает антиостеогенным действием, приводит к снижению роста и дифференцировке мышечной ткани. В настоящее время ведутся экспериментальные и клинические исследования по использованию препаратов, блокирующих действие миостатина, в лечении ОСО [4].

Другой миокин, иризин, по оценкам ряда исследователей, способен через собственные рецепторы трансформировать свойства белой жировой ткани, придавая ей качества бурой жировой ткани. Такой эффект не только обеспечивает положительные метаболические воздействия, но и увеличивает длину теломер. В связи с этим некоторые исследователи рассматривают иризин как «миокин молодости и жизни» [17, 20].

Стоит отметить, что миокины, вероятно, играют важную роль в гомеостазе всего организма. Таким образом, сдвиги в их производстве/синтезе/передаче сигналов могут приводить к возникновению некоторых метаболических, сердечно-сосудистых

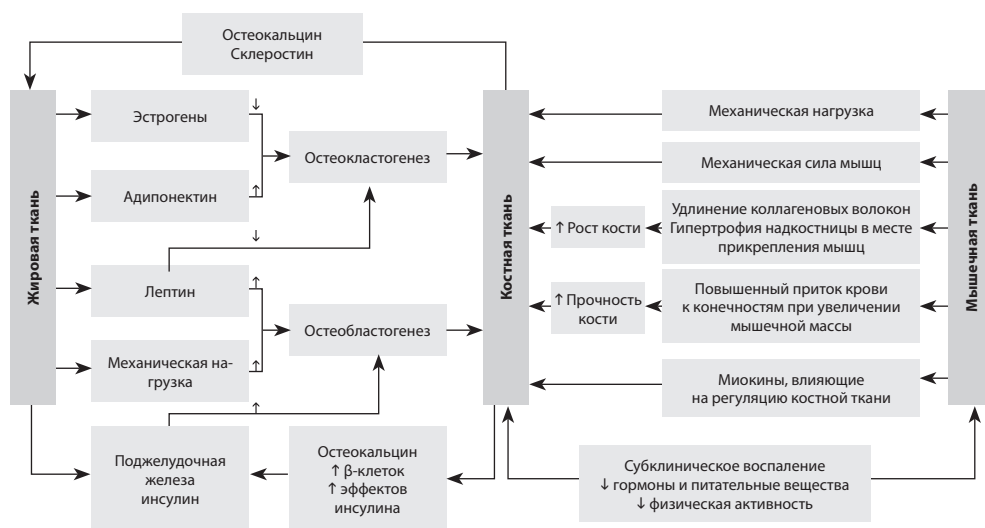


Рис. 2. Возможные взаимосвязи между жировой, костной и мышечной тканью у лиц старческого возраста [4]

Fig. 2. Possible relationships between adipose, bone and muscle tissue in elderly patients [4]

и почечных заболеваний [36]. Увеличение провоспалительных цитокинов, а также гормональные нарушения, приводящие к избыточному накоплению жировой ткани, потере мышечной и костной ткани, в конечном итоге влияют на клинические исходы, увеличивая риск падений и переломов. При ОСО дисбаланс цитокинов приводит к метаболическим сдвигам и повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

■ **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОСТЕОСАРКОПЕНИИ**

Отсутствие общепризнанных диагностических критериев ОСО влияет на диагностику данного состояния, достоверную оценку его распространенности и исходов, разработку стратегии профилактики и лечения. Таким образом, достижение консенсуса по определению диагностических критериев ОСО является неотложной, но нерешенной клинической задачей [21].

За прошедшие после первой встречи EWGSOP десять лет были изучены многие аспекты саркопении. В рекомендациях EWGSOP2 сделан акцент на том, что основным

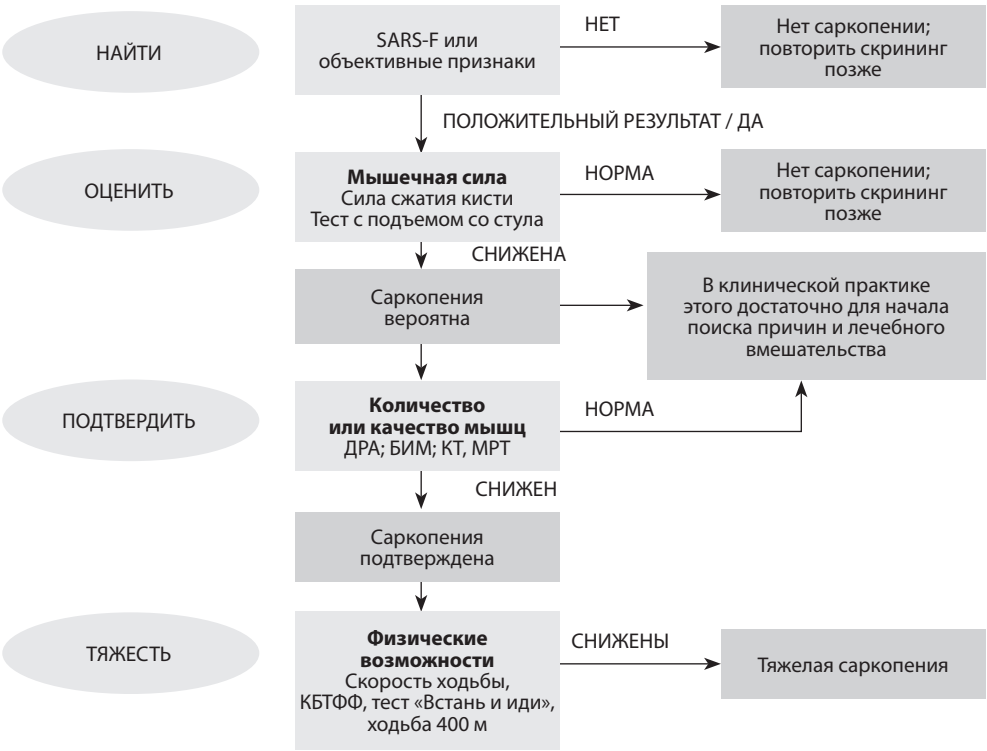


Рис. 3. Алгоритм диагностики саркопении (EWGSOP2) [3]

Примечания: ДРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; БИМ – биоимпедансный анализ; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; КБТФФ – краткая батарея тестов физического функционирования.

Fig. 3. Diagnostic algorithm for sarcopenia (EWGSOP2) [3]

критерием при постановке диагноза «саркопения» является снижение мышечной силы, поскольку именно этот показатель достоверно ассоциирован с неблагоприятным прогнозом и в настоящее время выступает наиболее надежным маркером при оценке мышечной функции. Согласно рекомендациям, для диагностики саркопении целесообразно применять определенный набор диагностических критериев EWGSOP2, который включает 4 этапа: Find (найти) – Assess (оценить) – Confirm (подтвердить) – Severity (тяжесть) (FACS).

На первом этапе как инструмент скрининга EWGSOP2 рекомендует использовать опросник SARC-F, состоящий из пяти пунктов: оценивается мышечная сила, нуждаемость в помощи при ходьбе, оценка нарушений равновесия (падения), подъем со стула и по лестнице. Диагностически значимым считается результат ≥ 4 баллов. Для оценки состояния мышц вторым шагом проводят тесты на определение мышечной силы и функции. Мышечная сила оценивается по силе сжатия кисти с помощью динамометра или теста вставания со стула (в качестве диагностического параметра выступает время, необходимое пациенту, чтобы встать со стула 5 раз без помощи рук) [1]. Для исследования состава тела и оценки качественных характеристик мышечной ткани в клинической практике используют биоимпедансный анализ (БИА) или двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (ДРА) для подсчета индекса аппендикулярной мышечной массы (ИАММ), который определяется по соотношению суммарной тощей массы верхних и нижних конечностей (кг) к росту (м^2) (см. таблицу). Тяжесть саркопении оценивается с помощью анализа физической активности (тест «Встань и иди», ходьба на 400 м или краткая батарея тестов физического функционирования (Short Physical Performance Battery (SPPB)), включающая измерение времени, затраченного на прохождение 4 м, пятикратное вставание со стула и определение возможностей пациента удержать равновесие в течение 10 секунд). В качестве альтернативных методов исследования костной, мышечной и жировой

Критерии диагностики саркопении, предлагаемые различными международными сообществами [2]

Criteria for the diagnosis of sarcopenia proposed by various international communities [2]

Критерии	Мышечная масса	Определение мышечной силы	Другие функциональные тесты
EWGSOP (Европейская рабочая группа по изучению саркопении) [3]	Для мужчин ИАММ $\leq 7,26 \text{ кг/м}^2$	Для мужчин $< 30 \text{ кг}$	SPPB-тест ≤ 8
	Для женщин ИАММ $\leq 5,50 \text{ кг/м}^2$	Для женщин $< 20 \text{ кг}$	Скорость ходьбы $< 0,8 \text{ м/с}$
IWGS (Международная рабочая группа по изучению саркопении) [22]	Для мужчин ИАММ $\leq 7,23 \text{ кг/м}^2$	Не учитывалась	Скорость ходьбы $< 1,0 \text{ м/с}$
	Для женщин ИАММ $\leq 5,67 \text{ кг/м}^2$		
FNIH (Фонд Национального института здоровья) [23]	Для мужчин ИММИМТ $< 0,789$	Для мужчин $< 26 \text{ кг}$	Не учитывались
	Для женщин ИММИМТ $< 0,512$	Для женщин $< 16 \text{ кг}$	
AWGS (Азиатская рабочая группа по саркопении) [24]	Для мужчин ИАММ $\leq 7,0 \text{ кг/м}^2$	Для мужчин $< 26 \text{ кг}$	Скорость ходьбы $< 0,8 \text{ м/с}$
	Для женщин ИАММ $\leq 5,7 \text{ кг/м}^2$	Для женщин $< 18 \text{ кг}$	

Примечания: ИАММ – индекс аппендикулярной мышечной массы с поправкой на квадрат роста пациента; ИММИМТ – индекс мышечной массы с поправкой на ИМТ; SPPB-тест – Short Physical Performance Battery (краткая батарея тестов физического функционирования); FNIH – Foundation for the National Institutes of Health (Фонд Национального института здоровья); AWGS – Asian Working Group for Sarcopenia (Азиатская рабочая группа по саркопении).

ткани рассматривают магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ).

В зависимости от количества критериев, выявленных у пациента, саркопению разделяют на пресаркопению, саркопению и тяжелую саркопению [3, 20].

Диагностика остеопороза (остеопении) проводится с использованием диагностических критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основанных на количественной оценке МПК как определяющем факторе прочности кости. Оценка данного показателя осуществляется с помощью ДРА при сканировании поясничного отдела позвоночника в зоне L1-L4 и/или проксимального отдела бедра с измерением МПК (г/см^2) и Т-критерия (количество стандартных отклонений (SD) выше или ниже среднего показателя пика костной массы у молодых). Значение Т-критерия 2,5 SD и менее в одной из исследуемых зон соответствует клиническому диагнозу «остеопороз» у женщин в пери- и постменопаузе и у мужчин старше 50 лет; критерии ВОЗ: от +2,5 до -1 – норма; от -1 до -2,5 – низкая костная масса (остеопения); -2,5 и ниже – остеопороз; -2,5 и ниже с наличием в анамнезе одного и более переломов – тяжелый остеопороз.

Клинический диагноз «остеопороз» может быть выставлен при меньших значениях Т-критерия, а также без рентгеноденситометрии при условии наличия в анамнезе низкотравматических переломов типичной локализации (вертебральные, проксимальный отдел бедра) в возрасте старше 50 лет.

У лиц младше 50 лет клинический диагноз идиопатического или вторичного остеопороза может быть установлен на основании сочетания низкотравматических переломов и данных денситометрии (Z-критерий менее -2,0 SD и (или) Т-критерий менее -2,5 SD). В иных случаях при значении Z-критерия -2,0 SD по данным денситометрии результаты следует интерпретировать как «минеральная плотность костной массы ниже возрастной нормы» [35].

В 2022 г. Европейское общество по клиническому питанию и обмену веществ (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) и Европейская ассоциация по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity, EASO) опубликовали первые консенсуальные рекомендации по определению и диагностике саркопенического ожирения (СО).

Первым этапом оценки лиц с подозрением на СО является скрининг, включающий в себя два параметра: высокие значения индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ) в сочетании с суррогатными маркерами саркопении (клинические симптомы и признаки или результаты заполнения опросников (например, SARS-F для пожилых людей)). В отношении ИМТ авторы рекомендаций предложили использовать пороговые значения, указанные ВОЗ с учетом расы: $>25 \text{ кг/м}^2$ для представителей монголоидной расы и $>30 \text{ кг/м}^2$ для представителей европеоидной расы. Что касается ОТ, то в качестве пограничных для представителей европеоидной расы рекомендуется использовать значения, установленные NIH (Национальными институтами здравоохранения США): $\geq 90 \text{ см}$ для мужчин и $\geq 80 \text{ см}$ для женщин), а для представителей монголоидной расы – значения, полученные в исследовании Misra A. et al. (2006): $\geq 78 \text{ см}$ для мужчин и $\geq 72 \text{ см}$ для женщин [2, 21, 25–27]. Важно отметить, что для дальнейшего продолжения алгоритма диагностического поиска необходимо наличие двух критериев одновременно.

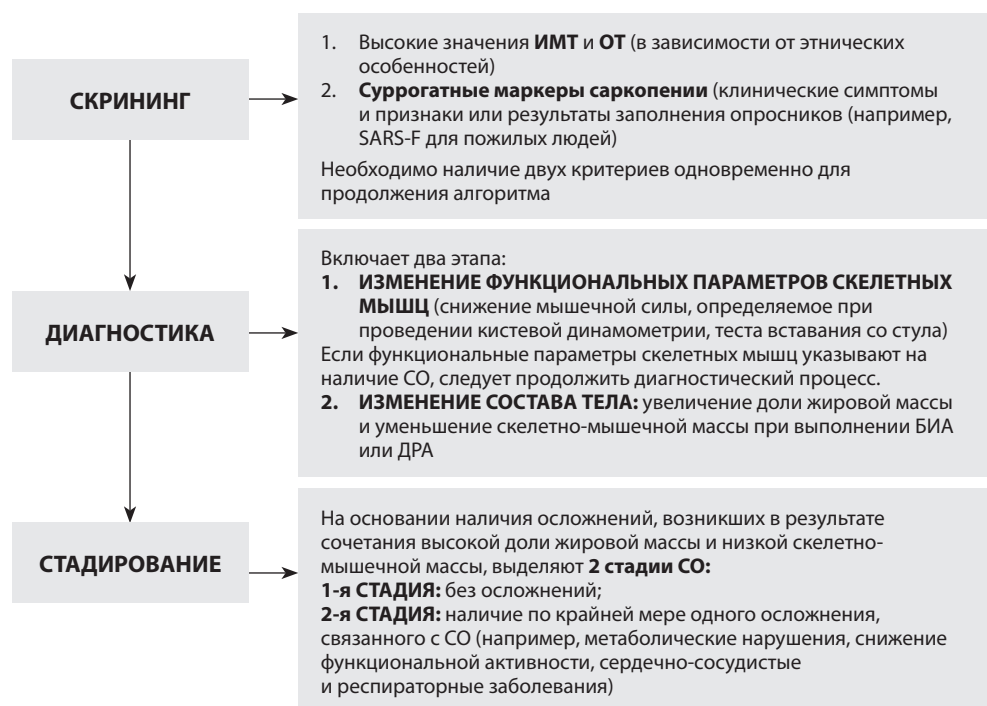


Рис. 4. Алгоритм диагностики саркопенического ожирения (Donini L., et al. (2022)) [21]

Примечание: SARS-F – A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia.

Fig. 4. Diagnostic procedure for the assessment of sarcopenic obesity (Donini L., et al. (2022)) [21]

Верификация наличия СО всегда должна следовать за положительным результатом скрининга и проводиться в два этапа. Для постановки диагноза необходимо наличие изменений функциональных параметров скелетных мышц (снижение мышечной силы, определяемое при проведении кистевой динамометрии, теста вставания со стула) и состава тела (увеличение доли жировой массы и уменьшение скелетно-мышечной массы на основании данных ДРА или БИА). При наличии возможности следует использовать КТ (например, у пациентов, которым проводят КТ по другим диагностическим показаниям, как это часто бывает при онкологических заболеваниях).

При установлении диагноза СО третьим этапом является стадирование, основанное на наличии осложнений и направленное на стратификацию риска в зависимости от тяжести заболевания.

Стадия I: отсутствие осложнений, связанных с изменением состава тела и функциональных параметров скелетных мышц.

Стадия II: наличие как минимум одного осложнения, связанного с изменением состава тела и функциональных параметров скелетных мышц (например, метаболические нарушения, снижение функциональной активности, сердечно-сосудистые и респираторные заболевания). Алгоритм диагностики СО приведен на рис. 4 [21].

■ ОСТЕОСАРКОПЕНИЧЕСКОЕ ОЖИРЕНИЕ И БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Системное воспаление, являющееся ключевым патогенетическим механизмом в развитии ОСО, также связано со старением и риском возникновения хронических заболеваний, дислипидемии, сахарного диабета и артериальной гипертензии [29]. Воспалительная реакция организма является защитным механизмом в раннем, молодом и среднем возрасте, но в пожилом и старческом возрасте равновесие смещается в сторону реализации негативных эффектов воспаления на фоне возрастной коморбидности [6]. Перераспределение жира в висцеральных органах и дисрегуляция секреторного профиля жировой ткани приводит к синтезу различных провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ и СРБ), продукции адипокинов, формированию хронической воспалительной микросреды, развитию патологических изменений в сосудистой стенке. Происходит изменение реактивности сосудов за счет утолщения гладкомышечного слоя и изменения функции эндотелия, усиления оксидативного стресса и повышения жесткости сосудистой стенки.

Оксидативный стресс сопровождается повышенной экспрессией провоспалительных медиаторов, таких как хемокины, молекулы адгезии, цитокины. Накопление «стареющих» клеток в сосудистой стенке и повреждение эндотелиальных клеток, возникающее при воспалении, являются патоморфологической основой для развития и прогрессирования атеросклероза. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) проникают в субэндотелиальное пространство, захватываются и накапливаются макрофагами. Избыток окисленного холестерина ЛПНП, импортированный в макрофаги, приводит к формированию пенистых клеток, которые откладываются под эндотелием артерий, образуя атеросклеротические бляшки. Впоследствии увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, которые вызывают и поддерживают воспалительную реакцию, потенцирующую прогрессирующее течение атеросклероза на фоне окислительной модификации ЛПНП и трансформации макрофагов в пенистые клетки [6, 30, 31].

Утолщение комплекса интима-медиа (ТИМ) и повышенная жесткость артерий являются ключевыми аспектами возрастных изменений сосудистой системы, приводящими к снижению способности гладкомышечных сосудов расширяться и сужаться в ответ на изменения давления [33, 34]. Артериальная жесткость связана с эндотелиальной дисфункцией, развитие которой всегда предшествует возникновению артериальной жесткости. В клиническом исследовании пациенты с СО имели более высокие ТИМ сонных артерий и уровень маркеров оксидативного стресса по сравнению с пациентами с саркопенией без ожирения и/или без саркопении [43]. Среди пациентов с инфарктом миокарда у лиц с висцеральным ожирением уровень провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 и СРБ, был повышен по сравнению с пациентами без висцерального ожирения [44]. Британское региональное исследование здоровья показало, что пожилые люди с саркопеническим ожирением имели самую высокую сердечно-сосудистую смертность [45].

В свою очередь, инсулинорезистентность, возникшая в результате ОСО, приводит к повреждению эндотелия, ремоделированию гладкой мускулатуры, что лежит в основе развития ССЗ и атеросклероза. Такие процессы, как хроническое воспаление, гиперинсулинемия, приводящие к снижению функции митохондрий, активности оксида азота (NO) в кардиомиоцитах, характерны не только для СО, но и для хронической сердечной недостаточности (ХСН). В клиническом исследовании пациенты

с ХСН и саркопенией и/или ожирением имели более высокий индекс коморбидности и худший прогноз в сравнении с лицами без ОСО [46]. Даже в отсутствие сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и СД уровень инсулина в плазме крови натошак был связан с неблагоприятными изменениями эхокардиографических показателей, свидетельствующими о высоком риске развития систолической дисфункции и прогрессирования сердечной недостаточности [47]. Кроме того, у пациентов с ХСН была обнаружена резистентность клеток миокарда и скелетных мышц к адипонектину [48]. Эти данные свидетельствуют о том, что в результате хронического воспаления и окислительного стресса опосредованная СО инсулинорезистентность, запуская ишемический каскад, сопровождается формированием гипертрофии гладкомышечной части сосудистой стенки, повреждение эндотелия, развитие атеросклероза и ССЗ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сведения о научных результатах и практическом опыте, полученные в различных отраслях медицинской деятельности, указывают на то, что сочетание остеосаркопенического ожирения с болезнями системы кровообращения ассоциировано с высоким риском развития неблагоприятных исходов. Негативное влияние остеосаркопенического ожирения на течение сердечно-сосудистой патологии требует дальнейшего изучения процессов костно-мышечного и жирового взаимодействия.

Динамическое наблюдение за коморбидным пациентом кардиологического профиля, имеющим остеосаркопеническое ожирение, невозможно регламентировать клиническими протоколами, разработанными для определенных нозологических форм: оно требует индивидуального подхода, учитывающего общность этиопатогенеза сочетанных заболеваний, величину индекса коморбидности, современные лечебно-диагностические и профилактические возможности, наиболее приемлемые с позиции оценки «риск – польза».

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Grigor'eva I., Raskina T., Letaeva M. Sarcopenia: features of pathogenesis and diagnosis. *Fundamentalnaya i klinicheskaya medicina*. 2019;4(4):105–116. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116. (in Russian)
2. Berns S., Sheptulina A., Mamutova E. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathogenesis and diagnostic criteria. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3576. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3576. (in Russian)
3. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034. (in Russian)
4. Topolyanskaya S. Sarcopenia, obesity, osteoporosis and old age. *Sechenov Medical Journal*. 2020;11(4):23–35. doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.4.23-35. (in Russian)
5. Shostak N., Muradyanc A., Kondrashov A. Sarcopenia and cross syndromes – significance in clinical practice. *Klinicist*. 2016;10(3):10–14. doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-10-14. (in Russian)
6. Krivoshepova K., Masenko V., Bazdyrev E., Barbarash O. Osteosarcopenic obesity in cardiovascular patients. Controversial and open issues. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2787. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2787 (in Russian)
7. Sheptulina A., Antyukh K., Kiselev A. Possible Mechanisms Linking Obesity, Steroidogenesis, and Skeletal Muscle Dysfunction. *Life*. 2023;13:1415. doi: 10.3390/life13061415.
8. Bauer J.M., Cruz-Jentoft A.J., Fielding R.A. Is There Enough Evidence for Osteosarcopenic Obesity as a Distinct Entity? A Critical Literature Review. *Calcif Tissue Int*. 2019;105(2):109–124. doi: 10.1007/s00223-019-00561-w.
9. Blau H.M., Cosgrove B.D., Ho A.T. The central role of muscle stem cells in regenerative failure with aging. *Nat Med*. 2015;21(8):854–862. doi: 10.1038/nm.3918.
10. Lavrshcheva YU., YAKovenko A., Rumyantsev A. Prevalence of sarcopenia in patients with rheumatological pathology. *Terapevticheskij arhiv*. 2021;93(5):568–572. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200788. (in Russian)
11. Ormsbee M.J., Prado C.M., Ilich J.Z. Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle, and fat on health. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(3):183–92. doi: 10.1007/s13539-014-0146-x.
12. Antyukh K., Grigorenko E., Sheptulina A. Osteosarcopenia and arterial hypertension: current approaches to the problem. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*. 2023;7(1):1868–1875. (in Russian)

13. Kawao N., Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *J Cell Biochem*. 2015;116(5):687–695. doi: 10.1002/jcb.25040
14. Polito A., Barnaba L., Ciarapica D. Osteosarcopenia: A Narrative Review on Clinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5591. doi: 10.3390/ijms23105591.
15. Ali S., Garcia J.M. Sarcopenia, Cachexia and Aging: Diagnosis, Mechanisms and Therapeutic Options – A Mini-Review. *Gerontology*. 2014;60(4):294–305. doi: 10.1159/000356760.
16. Lee K., Shin Y., Huh J. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. *Korean J Radiol*. 2019;20(2):205–217. doi: 10.3348/kjr.2018.0479.
17. Masik N., Kalandey K. Association between sarcopenia and hypertension, ways of mutual influence on clinical course in the elderly (literature review). *Pain, Joints, Spine*. 2019;9(2):120–127. doi: 10.22141/2224-1507.9.2.2019.172123.
18. Coriev T., Belaya ZH., Rozhinskaya L. The role of myokines in interstitial interaction and regulation of metabolism: literature review. *Osteoporoz i osteopatii*. 2016;19(1):28–34. doi: 10.14341/osteo2016128-34. (in Russian)
19. Kaji H. Effects of myokines on bone. *Bonekey Rep*. 2016;5(5):826. doi: 10.1038/bonekey.2016.48.
20. Rana K.S., Arif M., Hill E.J. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age (Dordr)*. 2014;36(2):995–1001. doi: 10.1007/s11357-014-9620-9.
21. Donini L.M., Busetto L., Bischoff S.C. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022;15:321–35. doi: 10.1159/000521241.
22. Fielding R.A., Vellas B., Evans W.J. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(4):249–56. doi: 10.1016/j.jamda.2011.01.003.
23. Studenski S.A., Peters K.W., Alley D.E. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(5):547–58. doi: 10.1093/gerona/glu010.
24. Chen L.K., Woo J., Assantachai P. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(3):300–7.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
25. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363(9403):157–63. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15268-3
26. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report. *National Institutes of Health*. 1998;6(6):464.
27. Misra A., Vikram N.K., Gupta R. Waist circumference cutoff points and action levels for Asian Indians for identification of abdominal obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(1):106–11. doi: 10.1038/sj.jco.0803111.
28. Drapkina O., Budnevsky A., Ovsyannikov E. Sarcopenic obesity: patterns and paradoxes. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(1):73–78. doi: 10.17116/profmed20212401173. (in Russian)
29. Han P., Yu H., Ma Y. The increased risk of sarcopenia in patients with cardiovascular risk factors in Suburb-Dwelling older Chinese using the AWGS definition. *Sci Rep*. 2017;7(1):9592. doi: 10.1038/s41598-017-08488-8.
30. Franceschi C., Garagnani P., Vitale G. Inflammaging and 'garbaging'. *Trends Endocrinol. Metab*. 2017;28(3):199–212. doi: 10.1016/j.tem.2016.09.005.
31. Haybar H., Shahrazi S., Rezaeeyan H. Endothelial Cells: From Dysfunction Mechanism to Pharmacological Effect in Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Toxicol*. 2019;19(1):13–22. doi: 10.1007/s12012-018-9493-8.
32. Li C.W., Yu K., Shyh-Chang N. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(2):781–794. doi: 10.1002/jcsm.12901.
33. Angulo J., El Assar M., Álvarez-Bustos A. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox Biol*. 2020;35:101513. doi: 10.1016/j.redox.2020.101513.
34. Kotsis V., Stabouli S., Karafillis I. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J. Hypertens*. 2011;29:1847–1853. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834a4d9f
35. *Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with osteoporosis (adult population)"* (approved by the Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 06/21/2021 No. 85). (in Russian)
36. Angulo J., El Assar M., Álvarez-Bustos A. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox Biol*. 2020;35:101513. doi: 10.1016/j.redox.2020.101513.
37. Meng Y., Wu H., Yang Y. Relationship of anabolic and catabolic biomarkers with muscle strength and physical performance in older adults: a population-based cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:202. doi: 10.1186/s12891-015-0654-7
38. Velissaris D., Pantzaris N., Konari I. C-reactive protein and frailty in the elderly: a literature review. *J. Clin. Med*. 2017;9:461–465. doi: 10.14740/jocmr2959w
39. Abdunour J., Doucet E., Brochu M. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: A Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause*. 2012;19:760–767. doi: 10.1097/gme.0b013e328240f6f3
40. Kadi F. Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. *Br. J. Pharmacol*. 2008;154:522–528. doi: 10.1038/bjp.2008.118
41. Nettleship J., Pugh P., Channer K. Inverse relationship between serum levels of interleukin-1 β and testosterone in men with stable coronary artery disease. *Horm. Metab*. 2007;39:366–371. doi: 10.1055/s-2007-976543
42. Hong So-hyeon, Kyung Mook Choi. Sarcopenic Obesity, Insulin Resistance, and Their Implications in Cardiovascular and Metabolic Consequences. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(2):494. doi: 10.3390/ijms21020494
43. Bellanti F., Romano A.D., Lo Buglio A. Oxidative stress is increased in sarcopenia and associated with cardiovascular disease risk in sarcopenic obesity. *Maturitas*. 2018;109:6–12. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.12.002.
44. Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y. Relationship key factor of inflammation and the development of complications in the late period of myocardial infarction in patients with visceral obesity. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2017;17:36. doi: 10.1186/s12872-017-0473-x.
45. Atkins J.L., Whincup P.H., Morris R.W. Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: A population-based cohort study of older men. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2014;62:253–260. doi: 10.1111/jgs.12652.
46. Suzuki T., Palus S., Springer J. Skeletal muscle wasting in chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2018;5:1099–1107. doi: 10.1002/ehf2.12387
47. Banerjee D., Biggs M.L., Mercer L. Insulin resistance and risk of incident heart failure: Cardiovascular Health Study. *Circ. Heart Fail*. 2013;6:364–370. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000022.
48. Sente T., Van Berendonck A.M., Hoymans V.Y. Adiponectin resistance in skeletal muscle: Pathophysiological implications in chronic heart failure. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7:261–274. doi: 10.1002/jcsm.12086
49. Tsoiriev T., White Z.E., Rozhinskaya L. The role of myokines interstitial interaction and regulation of metabolism: a review of literature. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(1):28–34. doi: 10.14341/osteo2016128-34. (in Russian)