

© А.В.Смирнов, Р.В.Голубев, Н.Ю.Коростелева, А.Ш.Румянцев, 2017
УДК 616.61-008.64-036.12 -06 : 611.73-007.23
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-9-29

А.В. Смирнов^{1,2}, Р.В. Голубев¹, Н.Ю. Коростелева¹, А.Ш. Румянцев^{2,3}

СНИЖЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ: ФОКУС НА САРКОПЕНИИ

¹Научно-исследовательский институт нефрологии Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ³кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

A.V. Smirnov^{1,2}, R.V. Golubev¹, N.Yu. Korosteleva¹, A.Sh. Rumyantsev^{2,3}

DECLINE OF PHYSICAL PERFORMANCE IN PATIENTS RECEIVING RENAL REPLACEMENT THERAPY: FOCUS ON SARCOPENIA

¹Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, ²Department of propedeutic of internal diseases, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, ³Department of faculty therapy, Saint Petersburg State University, Russia

РЕФЕРАТ

Саркопения является важной причиной снижения физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию. Обсуждаются критерии диагностики, механизмы ее развития и методы коррекции.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, саркопения, физические тренировки.

ABSTRACT

The sarcopenia is an important cause of reduced physical performance in patients receiving renal replacement therapy. Discusses diagnostic criteria, mechanisms of development and methods of correction.

Key words: chronic kidney disease; hemodialysis, sarcopenia, exercise training.

Определение понятия саркопении

Термин «саркопения», означающий в буквальном переводе с греческого языка уменьшение массы скелетной мускулатуры, ввел в обращение I.H. Rosenberg в 1989 году. [1]. Впоследствии определение саркопении было дополнено понятием о снижении мышечной силы (мощности) – динапении, поскольку зависимость между массой мышцы и ее работоспособностью не является линейной, и снижение силы мышц не всегда обусловлено уменьшением мышечной массы. Так, у пациентов молодого возраста, получающих лечение хроническим гемодиализом, функциональные показатели работоспособности мышц оказались достоверно хуже, чем в контрольной группе здоровых лиц, в то время как показатель мышечной массы был одинаков [2]. Динамика патологических изменений также может различаться: снижение мышечной

силы может происходить быстрее, чем уменьшение мышечной массы, и наоборот. Учитывая это обстоятельство, а также то, что понятие о функции мышц включает в себя не только способность к сокращению, но и поддержание гомеостаза глюкозы и аминокислот, терморегуляцию, ауто-, пара- и эндокринные взаимодействия посредством продукции миокинов (см. ниже), в последнее время было предложено использовать альтернативный термин: дефицит функции скелетной мускулатуры (skeletal muscle function deficit, SMFD) [3]. Однако общепринятым термином остается саркопения, подтверждением чего является включение саркопении как самостоятельного синдрома в Международную классификацию болезней (ICD-10-CM) под кодом M62.84 в 2016 году.

В настоящее время принято определение саркопении, разработанное Европейской рабочей группой по изучению саркопении у пожилых людей (EWGSOP). В соответствии с ним под саркопенией понимают синдром, характеризую-

Голубев Р.В. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: (812) 338-69-14; E-mail: romvladgol@gmail.com

щийся прогрессирующей генерализованной потерей массы, силы и работоспособности (выносливости) скелетной мускулатуры, что ведет к увеличению рисков неблагоприятных исходов, таких как низкое качество жизни, инвалидизация и смерть [4]. Диагноз саркопении требует обязательного наличия первого критерия (снижение массы мышц), который может сочетаться с одним из двух последующих – снижением мышечной силы или работоспособности. Данное определение позволяет классифицировать саркопению по степени тяжести: пресаркопения – имеется только снижение массы мышц; саркопения – снижение массы мышц сочетается с наличием одного из двух последующих критериев; тяжелая саркопения – присутствуют все три критерия [4].

Существуют ряд синдромов, в большей или меньшей степени совпадающих с понятием саркопении. К таковым в первую очередь относится кахексия – комплексный метаболический синдром, обусловленный наличием тяжелого заболевания и характеризующийся уменьшением мышечной массы чаще всего в сочетании с потерей жировой ткани [5]. Кахексия обычно ассоциирована с воспалением, анорексией и повышенным катаболизмом. Таким образом, у большинства больных с кахексией имеется саркопения, но не все пациенты с саркопенией кахектичны.

В англоязычной литературе широко используется термин «frailty», которому в отечественной литературе соответствует «синдром старческой астении». Как следует из названия, это гериатрический синдром, отвечающий, как минимум, трем из нижеследующих характеристик: преднамеренная потеря массы тела, истощение, слабость, низкая физическая активность и сниженная скорость ходьбы. Согласно одному из последних определений, старческая астения – ассоциированный с возрастом синдром, характеризующийся угасанием совокупности физиологических функций и снижением резервов организма, приводящий к увеличению риска неблагоприятных исходов (госпитализация, инвалидность, смерть) при воздействии даже незначительных по силе стрессорных факторов [6]. Понятия старческой астении и саркопении тем самым также частично перекрываются: у большинства пожилых астеничных людей имеется саркопения, и некоторые пожилые люди с саркопенией астеничны. Примечательно, что некоторые авторы рассматривают старческую астению как вторичный по отношению к саркопении синдром [7].

Использование термина «недостаточность питания» (malnutrition) в строгом смысле ограни-

чено ситуациями, когда имеется вызванная той или иной причиной (анорексия, гастроинтестинальная обструкция, нарушение переваривания, мальабсорбция) недостаточность поступления в организм питательных веществ [8].

Понятие о белковоэнергетической недостаточности (БЭН) было сформулировано в начале XXI века как одновременное истощение запасов белка и энергии в организме пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), приводящее к снижению не только мышечной массы, но и массы жировой ткани, и, в конечном счете, к кахексии [9]. Так как скелетная мускулатура является самым крупным резервуаром белковых запасов организма, понятие саркопении тесно связано с БЭН. Однако термин «БЭН» в строгом понимании, во-первых, может быть использован только в применении к нефрологическим больным, и, во-вторых, является более широким понятием, чем саркопения.

Наиболее близким к понятию «саркопения» в рассматриваемом нами контексте является термин «уремическая миопатия». Уремическая миопатия впервые описана в 1967 году, причем авторы выделяли два ее паттерна: первый – тесно ассоциированный с невропатией и преимущественным поражением дистальной скелетной мускулатуры и второй – с преимущественным поражением проксимальных мышц [10]. Преимуществом данного термина является то, что он подчеркивает связь между поражением мышц и уремией. По этой причине в настоящее время ряд авторов используют термин «уремическая саркопения» [11].

Указанные понятия и синдромы являются частично перекрывающимися. Например, у пациента старческого возраста, страдающего онкологическим заболеванием и получающего лучевую и заместительную почечную терапию, кахектический фенотип может быть обусловлен как собственно кахексией, так и недостаточностью питания (анорексия, мальабсорбция вследствие лучевого поражения кишечника), белково-энергетической недостаточностью на фоне лечения гемодиализом, а также исходной астенией. При этом у данного больного неизбежно будет присутствовать снижение мышечной массы и функции, т.е. саркопения. Таким образом, преимущественное использование того или иного термина должно определяться конкретной клинической ситуацией.

Методы диагностики саркопении

В соответствии с принятым определением для диагностики саркопении необходима оценка как размеров (диаметр, площадь поперечного сече-

ния, объем) и массы мышц, так и функции скелетной мускулатуры.

Референтным методом определения мышечной массы является нейтронный активационный анализ, сущность которого заключается в изучении состава вещества на основе активации его атомных ядер при помощи внешнего излучения. Данный метод используется в медицинских исследованиях с 80-х годов XX века, однако количество нейтронных облучателей во всем мире не превышает нескольких десятков, что значительно ограничивает его клиническое применение [12].

Существенно более широко применяют компьютерную и магнито-резонансную томографию (КТ и МРТ), которые позволяют определить площадь поперечного сечения и объем мышц данного региона, а также плотность мышцы и содержание в ней жира. Данные методы обладают высокой точностью, однако являются сравнительно дорогостоящими, а также сопряжены с лучевой нагрузкой (КТ) или противопоказаны пациентам, имеющим имплантированные металлические предметы (МРТ).

Биоимпедансометрия (БИМ) основана на различии электропроводности жировой ткани и обезжиренной (тощей) массы тела. БИМ обладает приемлемой точностью, сравнительно малозатратна и удобна в применении. Существуют несколько режимов БИМ: одночастотный, мультичастотный и биоимпедансная спектроскопия, когда используется весь набор частот от 0 до 1000 кГц [12]. Однако необходимо помнить, что при БИМ непосредственно оценивается только распределение жидкости в организме (общее количество воды, внутри- и внеклеточная вода), а все остальные показатели являются расчетными. В силу этого у пациентов с выраженным истощением или, наоборот, ожирением погрешность измерения может существенно возрасти. На точность влияют также условия проведения измерений, например, положение электродов, значение комнатной температуры и температуры тела пациента. У гипергидратированных больных мышечная масса при БИМ завышается, поэтому у больных, получающих лечение гемодиализом, измерения рекомендуется проводить в течение 2 ч после сеанса диализа, а у пациентов на перитонеальном диализе – со слитым диализатом [12, 13]. БИМ позволяет рассчитать широко используемый в исследованиях индекс массы скелетной мускулатуры (ИМСМ, SMMI): отношение расчетной общей массы скелетной мускулатуры тела в килограммах к квадрату роста в метрах, а также индекс тощей массы

тела (ИТМТ, LBMI): отношение тощей массы тела (масса тела без жировой и костной ткани, т.е. масса скелетной мускулатуры, паренхиматозных органов и общего количества воды в организме) к квадрату роста.

«Золотым стандартом» определения размеров, массы мышц и диагностики саркопении в настоящее время является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА). Метод основан на измерении интенсивности пропущенного через ткани организма потока рентгеновских лучей, которая меняется в зависимости от толщины, плотности и химического состава данной ткани. ДРА первоначально применяли только для оценки минеральной плотности костей, но по мере совершенствования методики стало возможным использовать ДРА и для определения жировой и мышечной массы тела. Лучевая нагрузка при использовании ДРА не превышает таковую при стандартной рентгенографии легких. ДРА используют в качестве эталона для проверки расчетных формул на основе антропометрических показателей, калиперометрии и биоимпедансометрии [12]. Результаты ДРА, как и биоимпедансометрии, зависят от степени гидратации организма.

Данные ДРА позволяют рассчитать показатель аппендикулярной массы скелетной мускулатуры (АММ), т.е. сумму тощей массы верхних и нижних конечностей, которая достаточно точно совпадает с их мышечной массой. Обычно используют АММ, нормализованный по индексу массы тела (ИМТ), т.е. отношение АММ к ИМТ. На основе АММ рассчитывается так называемый индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры (АСМИ, ASMI) – отношение АММ (в кг) к квадрату роста в метрах. Индексы на основе АММ наиболее четко коррелируют с данными функциональных тестов (скоростью ходьбы, результатами тестов на удержание равновесия и частотой падений), и некоторые авторы предлагают использовать их как основной и единственный показатель при скрининге саркопении [14].

В настоящее время активно разрабатываются методики ультразвуковой диагностики саркопении, однако, несмотря на совершенствование аппаратуры и программного обеспечения, пока что фактор оператора оказывает существенное влияние на репрезентативность результатов [15].

Использование антропометрических и калиперометрических показателей ввиду их значительной погрешности не рекомендовано EWGSOP для диагностики саркопении, хотя некоторые из них, например, окружность мышц плеча или голени,

часто используются в локальных исследованиях [4].

Первоначальные тонкие изменения в мышцах, обуславливающие нарушение их функции, могут не сопровождаться снижением мышечной массы и, соответственно, не диагностироваться инструментальными методами [17]. Поэтому необходимы функциональные тесты, которые могут служить для измерения различных показателей: силы, мощности, работоспособности (выносливости) мышц. Наиболее точным методом является применение изокинетических динамометров, но это достаточно громоздкая и дорогостоящая аппаратура. Поэтому в клинических исследованиях обычно используют кистевые динамометры. Измерение силы хвата кисти при соблюдении стандартных условий измерения показало хорошую корреляцию с силой мышц ног и величиной окружности голени [13]. Однако у больных на гемодиализе использование кистевых динамометров может быть затруднено наличием артериовенозной фистулы и специфических осложнений, например синдрома запястного канала.

В силу доступности и простоты методик в клинических условиях для диагностики саркопении наиболее часто применяют сочетание биоимпедансометрии и измерения силы хвата [18].

EWGSOP рекомендует использовать так называемый короткий комплексный тест физической работоспособности (short physical performance battery, SPPB), включающий в себя тесты на удержание равновесия, подъем со стула и скорость ходьбы [19]. Альтернативой ему могут являться другие тесты, позволяющие оценить силу и работоспособность мышц, например, проба с подъемом по лестнице или тест с 6-минутной ходьбой [13].

В настоящее время не существует надежного биомаркера саркопении, несмотря на то, что идентифицированы целый ряд молекул, принимающих непосредственное участие в метаболизме мышечной ткани. Так, известными «позитивными», ассоциированными с повышенной или нарастающей мышечной массой маркерами являются костные морфогенетические белки (BMPs), нейротрофический фактор мозга (BDNF), фоллистатин, иризин, а «негативными» – TGF- β , миостатин, активины, GDF-15. На роль маркеров мышечной функции претендовали также С-терминальный фрагмент актина с молекулярной массой 14 кДа и мышцеспецифичный тропонин Т [6]. Имеющиеся к настоящему времени результаты исследований этих маркеров мышечного метаболизма, а также

n-терминального пропептида проколлагена III не позволяют однозначно рекомендовать их в качестве достоверного маркера массы и силы мышц [13]. Наилучшую корреляцию с функциональными показателями мышц (скорость походки) продемонстрировали интерлейкин-6 (IL-6) и рецептор 2 фактора некроза опухоли (TNFR2), однако эти биомаркеры тесно связаны с воспалительным процессом. Поэтому, во-первых, их валидность может быть нарушена наличием активного воспаления, а, во-вторых, они отражают преимущественно воспалительную природу саркопении, в то время как саркопения является полиэтиологичным синдромом [20]. Поэтому на сегодняшний день лабораторная диагностика саркопении представляется возможной только при использовании достаточно широкой панели биомаркеров [21].

Таким образом, необходимо отметить, что на сегодняшний день не существует общепринятых критериев диагноза саркопении как в общей популяции, так и у больных с ХБП в особенности (табл. 1). Это существенным образом сказывается на результатах научных исследований. Так, по данным разных авторов, частота саркопении у больных на гемодиализе колебалась от 4 до 74% в зависимости от выбранного метода измерения и референтных значений [12]. P. Kittiskulnam et al. показали, что в одной и той же группе пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом, распространенность саркопении может составлять от 12,2 до 37,3% у мужчин и от 2,3 до 25,5% у женщин в зависимости от принятых критериев оценки [22]. Для нашей страны дополнительной сложностью является отсутствие популяционных исследований, подобных Национальным исследованиям здоровья и питания (NHANES) и, соответственно, отсутствие референтных значений для различных ее регионов. Стандартизации по возрасту, полу и этнической принадлежности недостаточно, поскольку имеют место отчетливые региональные особенности. К примеру, в исследовании PURE, которое включало измерение силы хвата у 140 тысяч людей в 17 странах, выявлены достоверные различия этого показателя между регионами [12].

Возможным практическим выходом является оценка динамики изменения мышечной массы. Одним из уже предложенных критериев является снижение массы мышц на 5% за три месяца или на 10% за 6 месяцев независимо от использованного метода [22]. Суррогатным показателем риска саркопении у больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), особенно у паци-

ентов с анурией, может также служить динамическое снижение уровня креатинина сыворотки и, в большей степени, повышение отношения додиализного уровня мочевины к креатинину в крови (индекс H. Oksa) [23–25].

Распространенность и этиология саркопении

Распространенность саркопении в общей популяции четко коррелирует с возрастом. В организме здорового молодого человека скелетные мышцы составляют примерно 40% от массы тела и содержат около 50% от общего количества белка [25]. Мышечная масса, как правило, начинает прогрессивно снижаться с шестого десятилетия жизни. К 70-летнему возрасту площадь поперечного сечения мышц обычно уменьшается примерно на треть, а мышечная сила – на 40% [26]. При этом

потеря мышечной массы чаще всего происходит незаметно для пациента, так как не сопровождается снижением массы тела, поскольку компенсируется пропорциональным увеличением массы жировой ткани.

Помимо возрастных изменений, саркопения тесно связана с дисфункцией почек и заместительной почечной терапией, что вполне укладывается в рамки концепции ускоренного старения больных, получающих ЗПТ [27]. Хроническая болезнь почек является фактором риска развития саркопении, и по мере прогрессирования ХБП выявляемость саркопении увеличивается. По данным K. Hirai et al., у пациентов с ХБП С1 саркопения выявляется в 4,3% случаев, при ХБП С2 – в 6,3%, при ХБП 3–5 стадии саркопения имеется у 15,4% больных [28]. У больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом (ГД), распро-

Таблица 1

Критерии, методы оценки и референтные значения диагноза саркопении

Группа исследователей	Критерий	Метод оценки	Референтные значения
Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (EW-GSOP)	Низкая мышечная масса	Индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры (АСМИ) по данным ДРА или индекс массы скелетной мускулатуры (ИМСМ) по данным БИМ	АСМИ и ИМСМ: снижение более чем на 2 стандартных отклонения от средних значений лиц молодого (18–39 лет) возраста или следующие границы: АСМИ – М: $\leq 7,26 \text{ кг/м}^2$; Ж: $\leq 5,5 \text{ кг/м}^2$ ИМСМ – М: тяжелая саркопения $\leq 8,5 \text{ кг/м}^2$; умеренная – $8,51–10,75 \text{ кг/м}^2$; норма $\geq 10,76 \text{ кг/м}^2$ Ж: тяжелая саркопения $\leq 5,75 \text{ кг/м}^2$; умеренная – $5,76–6,75 \text{ кг/м}^2$; норма $\geq 6,76 \text{ кг/м}^2$
	Низкая мышечная сила и/или функция	Сила хвата Скорость ходьбы	М: $< 30 \text{ кг}$; Ж: $< 20 \text{ кг}$ $< 0,8 \text{ м/с}$
	Низкая мышечная масса	Не уточнен	Снижение мышечной массы более чем на 2 стандартных отклонения от средних значений у лиц молодого возраста соответствующего пола и этнической принадлежности
Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма (ESPEN)	Низкая мышечная сила и/или функция	Скорость ходьбы или функциональные тесты, используемые в гериатрии	Скорость походки $< 0,8 \text{ м/с}$ по данным 4-минутного теста с ходьбой
	Низкий индекс тощей массы тела	АСМИ по данным ДРА или индекс тощей массы тела (ИТМТ) по данным БИМ или ДРА	АСМИ или ИТМТ < 20 перцентиль для здоровых молодых людей или АСМИ – М: $\leq 7,23 \text{ кг/м}^2$; Ж: $\leq 5,67 \text{ кг/м}^2$
Международная рабочая группа по саркопении (IWGS)	Низкая мышечная функция	Скорость ходьбы или функциональные тесты, используемые в гериатрии	Скорость ходьбы $< 1 \text{ м/с}$ по данным 4-минутного теста с ходьбой
Фонд национальных институтов здоровья США (FNIH)	Низкая мышечная масса	Аппендикулярная масса скелетной мускулатуры (АММ), нормализованная по индексу массы тела по данным ДРА	АММ, нормализованная по индексу массы тела – М: $< 0,789$; Ж: $< 0,512$
	Низкая мышечная сила	Сила хвата	М: $< 26 \text{ кг}$; Ж: $< 16 \text{ кг}$
Общество по изучению саркопении, кахексии и истощающих заболеваний (ISSCWD)	Низкая мышечная масса	Мышечные индексы по данным ДРА, КТ, МРТ, УЗИ или БИМ	Снижение более чем на 2 стандартных отклонения от средних значений у лиц молодого возраста соответствующего пола и этнической принадлежности
	Ограничение подвижности	Скорость ходьбы	$< 1 \text{ м/с}$ или дистанция $< 400 \text{ м}$ при 6-минутном тесте

страненность саркопении существенно выше, чем на додиализной стадии, достигая, по некоторым данным, 1/3 от общей популяции диализных больных [29]. Риск развития и выявляемость саркопении среди больных на ГД увеличиваются с возрастом пациента. Согласно данным Ren et al., саркопению имели 13,7% пациентов в общей группе (15% у мужчин и 11,8% среди женщин), 18% больных старше 50 лет и 33,3% больных старше 60 лет [18]. По данным другого исследования, у пожилых больных на ГД распространенность саркопении достигает 45–63%.

Помимо возраста, факторами риска саркопении у больных на ГД являются продолжительность диализного лечения, наличие сахарного диабета и низкий уровень креатинина и неорганического фосфата в крови [18].

Потеря мышечной массы у больных на гемодиализе может достигать 1–3 кг в год [30]. Однако мышечная дисфункция у больных, получающих ЗПТ, связана не только с потерей мышечной массы, но и с нарушением сократительной способности мышц [12]. По данным N. Isoyama et al., распространенность саркопении у больных на ГД (средний возраст 53 года) составила 20%; при этом снижение массы мышц по данным ДРА выявлено у 24% пациентов, а снижение мышечной силы (силы хвата кисти) – у 15% [31].

Саркопения ухудшает качество жизни больных на ГД и увеличивает вероятность госпитализации [32]. Показано, что наличие дисфункции мышц (по результатам функциональных тестов) при ХБП связано с увеличением риска переломов [33]. Саркопения и уменьшение мышечной силы (по результатам измерения силы хвата, скорости походки, 6-минутного теста) являются неза-

висимыми предикторами смертности у больных с ХБП, в том числе получающих ЗПТ. При этом более значимым фактором риска смерти является снижение функциональных показателей (сила кистевого хвата, скорость походки), а не мышечной массы [22, 31, 34, 47]. Поэтому крайне важной является диагностика саркопении на ранних стадиях, еще до появления отчетливых клинических симптомов.

Этиология саркопении, в том числе у больных, получающих заместительную почечную терапию, является многофакторной (табл. 2).

Снижение аппетита является частой проблемой у больных, получающих ЗПТ. Причинами анорексии могут быть изменения вкуса, вызванные уреимией гастроинтестинальные нарушения, депрессия. У большинства больных с ХБП повышен уровень лептина (см. ниже), являющегося ингибитором аппетита [11]. У больных на перитонеальном диализе (ПД) к этому добавляются механические проблемы, связанные с присутствием диализата в брюшной полости, и повышение нагрузки глюкозой.

Наиболее частыми причинами снижения физической активности у больных, получающих ЗПТ, являются анемия, остеопатия и сопутствующие заболевания/осложнения, в первую очередь сердечная недостаточность и другие кардиоваскулярные поражения. Наличие сердечной недостаточности не только уменьшает мобильность пациентов, но и приводит к нейрогуморальным нарушениям, в том числе повышению уровня глюкокортикостероидов и ангиотензина в крови. Катаболический эффект глюкокортикостероидов хорошо известен. Ангиотензин II в эксперименте усиливает протеолиз в мышцах посредством

Таблица 2

Этиология саркопении у больных, получающих заместительную почечную терапию

Снижение потребления белка и энергии	Анорексия
	Диетические ограничения
	Расстройства пищеварения
	Депрессия
Снижение физической активности	Анемия
	Минеральные и костные нарушения
Гормональные нарушения	Повышение уровня катаболических гормонов
	Снижение уровня/резистентность к анаболическим гормонам
Хронический воспалительный стресс	
Метаболический ацидоз	
Уремические токсины	
Катаболический эффект диализа	
Митохондриальная дисфункция	
Периферическая нейропатия и нарушения нервно-мышечной передачи	
Коморбидность	

активации трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) [11]. Показано также, что под влиянием ангиотензина II уменьшается пул сателлитных клеток – моноядерных миогенных стволовых клеток, расположенных на поверхности мышечного волокна под его базальной мембраной [35]. Сателлитные клетки активируются в ответ на повреждение или физические упражнения и начинают делиться, превращаясь сначала в фибробласт, а затем в зрелую мышечную клетку. Активация сателлитных клеток сопровождается экспрессией белка MyoD, а при их дифференцировке происходит экспрессия миогенина [36, 37]. У мышей с ХБП отмечена уменьшенная экспрессия MyoD и миогенина в ответ на повреждение мышц [38]. Помимо этого, активация ренин-ангиотензиновой системы поддерживает и усиливает оксидативный стресс вследствие стимуляции NADPH-оксидаз. Оксидативное повреждение белков миофибрилл снижает их чувствительность к кальцию, уменьшая их способность к сокращению [39]. Применение лосартана улучшало восстановление мышцы после повреждения, что подтверждает роль активации ренин-ангиотензиновой системы в генезе саркопении [40].

Костно-мышечная система функционирует как единое целое, и при наличии костного поражения неизбежно страдают и мышцы. Поэтому диализная остеопатия является важным фактором развития саркопении. С другой стороны – саркопении предрасполагает пациента к сидячему образу жизни, что способствует прогрессированию остеопороза. Тесные взаимоотношения мышечной и костной тканей прослеживаются на протяжении всего периода жизни. Существует линейная зависимость между тощей массой тела и минеральной плотностью костей в разных возрастных группах [41]. При этом складывается впечатление, что именно состояние мышц определяет темп роста и инволюции костей. В пубертатном периоде увеличение мышечной массы опережает нарастание массы костей, в то время как в старости динамика этих показателей обратная [42]. Взаимодействие костей и мышц далеко не ограничивается механическими нагрузками, хотя физическая активность является главным модулятором локомоторной системы. Во время физических нагрузок мышца выделяет субстанции, обладающие эндокринными свойствами – миокины. Термин «миокин» – гормон, высвобождаемый мышцей в кровоток и оказывающий эффект на другие ткани – предложил В.К. Pedersen в 2003 году [43]. Со временем данный термин стал трактоваться более свободно и

означать любой секретируемый мышцей белок, не обязательно поступающий в циркуляцию и обладающий не только эндокринным, но и паракринным или аутокринным свойствами. Мышцы продуцируют и секретируют целый ряд активно влияющих на костную ткань молекул, в том числе инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), интерлейкины-6 и -15, остеоглицин, протеины FAM5C и Tmem119. В свою очередь, остеобласты и остециты продуцируют простагландин E2, склеростин, остеокальцин и белок Wnt3a, которые модулируют метаболизм мышечной ткани [44]. По аналогии с миокинами в настоящее время введено в обращение понятие об остекинах. Учитывая тесную взаимосвязь и общность патогенеза остеопороза и саркопении, в настоящее время широко используют термин «остеосаркопении» [45].

Важнейшим гормоном, оказывающим влияние как на мышцы, так и кости, является витамин D. Хорошо известно, что дефицит витамина D приводит к уменьшению не только минеральной плотности костей, но и мышечной силы. Витамин D оказывает на костно-мышечную систему как прямое (воздействуя на рецепторы витамина D, активация которых стимулирует пролиферацию миоцитов), так и не прямое (путем влияния на гомеостаз кальция, фосфатов и секрецию паратгормона) действие [46–49]. Дефицит витамина D у людей с нормальной функцией почек приводит к удлинению фазы релаксации мышечного сокращения независимо от уровня кальция, фосфата и паратгормона в крови [11]. При биопсии мышц у этих пациентов выявляются такие же изменения, как при ХБП: атрофия волокон 2-го типа, отложение гранул гликогена и липофусцина [11, 25]. В эксперименте применение агонистов рецепторов витамина D увеличивает экспрессию промиогенных факторов и подавляет экспрессию миостатина (см. ниже) [50].

Мышечная ткань находится в тесной метаболической связи с жировой тканью. При истощении собственных запасов гликогена и липидов мышцы могут увеличить поступление источников энергии, необходимых для сокращения, либо путем увеличения транслокации транспортеров глюкозы на мембране миоцитов, либо за счет интенсификации липолиза в других тканях. С другой стороны – адипокины, гормоны жировой ткани способны прямо или косвенно влиять на метаболизм мышц. Вероятно, имеет место взаимная регуляция уровня миокинов и адипокинов: так, использование «ложного» циркулирующего рецептора миостатина Ас-

tRIB (препарат ACE-031) приводило к 51% росту уровня адипонектина и 28% снижению лептина [51]. При этом известно, что при ХБП содержание лептина в крови, как правило, повышается, а адипонектина – понижается [52, 53]. Сочетание саркопении с ожирением, нередко встречающееся у пациентов мужского пола, получающих ЗПТ, считают наиболее неблагоприятным метаболическим паттерном саркопении, поскольку его наличие существенно увеличивает риск смерти [21, 25]. Предполагается, что увеличение массы общей или абдоминальной жировой ткани приводит к увеличению секреции провоспалительных цитокинов и нарушению баланса системы адипокины–миокины–остеокины, что, в конечном итоге, приводит к атрофии костей и мышц, снижению физической активности и дальнейшему прогрессированию ожирения. Поскольку саркопения непосредственно связана с остеопенией и остеопорозом, ряд авторов предложили термин «остеосаркопеническое ожирение» [41]. Имеются данные о том, что витамин D ингибирует адипогенез и модулирует воспалительный ответ жировой ткани. Низкий уровень витамина D в крови ассоциирован с риском остеосаркопенического ожирения в общей популяции [49]. Ожирение и связанные с ним метаболические изменения могут привести к формированию миостеатоза – жировой инфильтрации мышечной ткани в виде отложений жира в толще мышцы или накопления жировых капель внутри миоцитов. Причиной миостеатоза может быть увеличенный транспорт жирных кислот в мышцы, нарушение утилизации жирных кислот миоцитами (например вследствие дисфункции митохондрий), процесса дифференцировки сателлитных клеток с образованием адипоцитов. Показана связь миостеатоза как с нарушением механических свойств мышц (снижение силы сокращения), так и с метаболическими нарушениями (развитие и прогрессирование инсулинрезистентности и воспалительного стресса) [15].

В общем смысле саркопения обусловлена дисбалансом катаболизма и анаболизма белков скелетных мышц. Известны четыре протеолитические системы, участвующие в процессе катаболизма мышечных белков: лизосомальная (аутофагическая), каспазная, кальпаиновая и убиквитин-протеасомная. Показано, что активность аутофагии с возрастом снижается [27]. Предполагается, что активация убиквитин-протеасомной системы (УПС) также не является основным механизмом развития старческой саркопении, поскольку как экспрессия убиквитиновых E3-лигаз MuRF-1

и MAFbx, так и общая пептидазная активность УПС существенно не изменяются к старости [26]. Экспрессия кальпаинов (кальций-зависимых цистеиновых протеаз), напротив, в пожилом возрасте увеличивается.

В отличие от старческой саркопении у больных с ХБП активацию убиквитин-протеасомной системы рассматривают как одну из основных причин истощения скелетных мышц. Убиквитин, белок с молекулярной массой 8,5 кДа, способен с помощью убиквитинлигаз ковалентно присоединяться к лизиновым остаткам белка-мишени. Белки, помеченные полиубиквитиновыми цепями, в дальнейшем подвергаются деградации с помощью протеасом [54, 55]. Воспаление, оксидативный стресс и дефицит витамина D активируют убиквитин-протеасомную систему [48, 56]. При этом известно, что уже на ранних стадиях ХБП повышается содержание в крови таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α). Показано также, что мышечная масса у больных на ГД обратно коррелирует с содержанием в циркуляции IL-6 и СРБ [57]. Провоспалительные цитокины способствуют развитию атрофии мышц не только за счет активации катаболизма, но и вследствие замедления анаболических процессов. Цитокины (TNF- α , интерлейкины-6 и -1 β) активируют фактор транскрипции NF κ B и ингибируют Akt/mTOR-сигнальный путь, что приводит к уменьшению синтеза и увеличению деградации белков мышц [58]. У больных с ХБП отмечено повышенное содержание и других маркеров активации УПС: фрагмента актина с молекулярной массой 14 кДа и убиквитинизированного С-концевого фрагмента актина [11, 59]. Показано, что апрегуляция УПС и каспазы-3 происходит и под влиянием ангиотензина II [35, 59, 60]. УПС активируется также в условиях метаболического ацидоза и ретенции уремических токсинов. Индолы, белковосвязанные уремические токсины (индоксилсульфат, индолилуксусная кислота, индоксилглюкуронид) являются лигандами арилгидрокарбонового рецептора, функционирующего как компонент убиквитинлигазного комплекса [61]. При этом диета с высоким содержанием белка, рекомендуемая больным, получающим ЗПТ, способствует увеличению образования и накоплению в организме индоксилсульфата [61]. Низкомолекулярные водорастворимые уремические токсины (например мочевины) не оказывают влияния на УПС, но способны индуцировать окислительный стресс.

Во время сеанса гемодиализа происходит интенсификация протеолиза в мышцах. Применение изотопных методик (исследование метаболизма аминокислот, меченных изотопами) показало, что во время ГД общий уровень протеолиза увеличивается на 10%, а уровень протеолиза в мышцах – на 133% [62]. Точные механизмы этого явления требуют уточнения, однако хорошо известно, что во время процедуры гемодиализа происходят потеря аминокислот и активация воспалительных реакций.

Ключевым анаболическим гормоном является инсулин, который стимулирует гипертрофию мышц путем повышения секреции инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). Предполагается, что анаболический эффект системы инсулин/IGF-1 заключается в большей степени в замедлении протеолиза, чем в стимуляции синтеза белка [63]. Инсулинорезистентность является хорошо известным метаболическим нарушением, развивающимся уже на ранних стадиях ХБП [64, 65]. Более высокая степень инсулинорезистентности у больных на ГД, не страдающих сахарным диабетом, коррелирует с более выраженным протеолизом [66]. Показано, что при ХБП развивается не только инсулинорезистентность, но и резистентность к IGF-1, что подавляет действие гормона роста (соматотропина), поскольку IGF-1 вырабатывается в печени под действием соматотропина и опосредует его эффекты [11, 67]. Саркопения может усугублять течение сахарного диабета, поскольку мышечная ткань потребляет большое количество глюкозы и снижение мышечной массы может привести к нарушениям метаболизма углеводов. Больные с сахарным диабетом 2-го типа, получающие лечение ГД, имеют большую скорость потери мышечной массы, чем недиабетики [68]. Применение росиглитазона, агониста рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR γ), снижающего инсулинорезистентность, подавляло протеолиз в мышцах лабораторных животных [69].

Существует предположение о том, что уремия, провоспалительные цитокины, метаболический ацидоз, ангиотензин II действуют по общему механизму, нарушая функционирование системы инсулин/IGF-1 через PI3-киназа/Akt-сигнальный путь [63].

Физиологическим антагонистом IGF-1 является миостатин, белок из семейства TGF- β , источниками которого являются скелетная мускулатура, миокард и жировая ткань. Миостатин индуцирует апоптоз миоцитов и ингибирует дифференциацию

миобластов в миоциты. Существует концепция, которая рассматривает миостатин и IGF-1 как работающие в едином механизме «тормоз» и «акселератор» миогенеза [70]. У мышей, нокаутных по миостатину, увеличивается количество быстрых мышечных волокон, активно использующих анаэробный гликолиз, и уменьшается количество медленных, использующих кислородный метаболизм. Мышечная масса у таких животных возрастает на 25% по сравнению с обычными (wild-type) мышами, но удельная (на 1 грамм мышечной ткани) мышечная сила снижается на 50% [71]. Ингибция миостатина (либо мембранных рецепторов активина IVB, с которыми связывается миостатин, инициируя общий для TGF-семейства SMAD-зависимый механизм трансдукции сигнала), приводит к интенсификации β -окисления жирных кислот, биогенезу митохондрий, образованию бурого жира и гликогена, увеличению термогенеза, повышению чувствительности тканей к инсулину [72]. При этом не вполне ясно, связано ли повышение чувствительности к инсулину непосредственно с действием миостатина или оно обусловлено ростом мышечной массы. Уровень миостатина закономерно снижается с возрастом и повышается при бездействии мышц и воспалении [73]. Физическая нагрузка снижает уровень циркулирующего миостатина [51]. Терапия витамином D или агонистами рецепторов витамина D также приводит к ингибции экспрессии миостатина [48].

Значимым эффектом миостатина является его влияние на хрящевую ткань и сухожилия, являющиеся важнейшей частью локомоторной системы. Введение миостатина существенно подавляло пролиферацию в культуре хондроцитов [44]. Хрящевые клетки, в свою очередь, секретируют ряд регуляторных молекул, в том числе хондрокин Dickkopf-1 (DKK-1), который принимает активное участие в ремоделировании костной ткани. Хондроцитарные факторы транскрипции Sox5 и Sox6 модулируют процессы формирования сухожилий, передающих усилие с мышцы на кость [44].

Уровень циркулирующего миостатина закономерно повышается по мере снижения скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина [73, 74]. Причина этого не вполне ясна, хотя известно, что TNF- α стимулирует экспрессию миостатина, а при ХБП происходит нарастание уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов [73].

Сведения относительно роли и значения миостатина у больных, получающих ЗПТ, на сегодня

няшний день представляются неоднозначными. У больных на ГД уровень циркулирующего миостатина оказался ниже, чем в контроле (практически здоровые люди), независимо от транспортных характеристик мембраны диализатора [75]. Однако при использовании высокопроницаемых (high-flux) диализных мембран возможно удаление миостатина: молекулярная масса активного димера миостатина составляет 25 кДа, а эти мембраны способны пропускать молекулы массой до 60 кДа. Это доказывается тем, что при диализе с применением высокопроницаемых мембран уровень миостатина в крови снижался на 36%, а при использовании мембран с обычной проницаемостью (low-flux) – повышался на 25% даже после коррекции на гемоконцентрацию [75]. Преддиализный уровень миостатина оказался ниже у больных, получавших диализ на мембранах high-flux, причем показатели силы кистевого хвата в этой группе были достоверно выше. Уровень циркулирующего миостатина у больных на ПД зависел также от возраста, пола, тощей массы тела и приема агонистов рецепторов витамина D [32]. Авторы указанных работ высказывают предположение, что уровень миостатина в крови у больных, получающих ЗПТ, зависит в первую очередь от массы скелетной мускулатуры. Таким образом, не вполне ясно, является ли миостатин существенным этиологическим фактором саркопении у этой группы больных, нуждающихся в коррективке в сторону понижения, или, напротив, повышение уровня циркулирующего миостатина может быть благоприятным признаком, отражающим увеличение мышечной массы. Во-вторых, в связи с этим определение референтных значений уровня миостатина в крови для всей популяции пациентов, получающих ЗПТ, представляется малоперспективной задачей и, по-видимому, более важна динамика этого показателя у каждого конкретного больного.

Другими представителями семейства TGF- β являются активины A и B. Повышение их уровня в крови также сопряжено с уменьшением мышечной массы, причем на экспериментальной модели показано, что их активность в этом отношении в 100 раз выше, чем у миостатина [21].

Антагонистом миостатина и активинов является фоллистатин. Предполагается, что фоллистатин инактивирует циркулирующие миостатин и активины путем их связывания, однако, по-видимому, фоллистатин регулирует миогенез и другими способами, поскольку увеличение экспрессии фоллистатина у мышей, нокаутных по миостатину, при-

водит к дополнительному существенному возрастанию массы мышц [76].

По мере снижения скорости клубочковой фильтрации наблюдается закономерное снижение содержания в крови еще одного миокина – иризина. Известные физиологические эффекты иризина противоположны действию миостатина: иризин способствует трансформации белого жира в бурый с последующим увеличением β -окисления жирных кислот, термогенеза за счет активации разобщающих белков (UCP), а также повышению чувствительности тканей к инсулину. Механизмы, лежащие в основе снижения уровня циркулирующего иризина при ХБП, в настоящее время неизвестны. Предположена связь с ретенцией уремических токсинов: имеются данные о том, что индоксилсульфат снижает выработку иризина в культуре клеток скелетной мускулатуры [77]. В популяционном исследовании, проведенном в Республике Корея и включившем 715 участников, выявлена корреляция между низкими уровнем циркулирующего иризина и показателями аппендикулярной мышечной массы и силы хвата кисти [78]. Уровень иризина в крови после сеанса гемодиализа снижается, что может свидетельствовать о потерях иризина с диализатом [79]. У больных на хроническом перитонеальном диализе показана позитивная корреляция уровня иризина в крови с величиной окружности предплечья и бедра [80]. Тем самым, низкий уровень иризина может являться еще одним этиологическим фактором саркопении.

Саркопения может быть связана с нарушением баланса половых гормонов. У мужчин, получающих ЗПТ, как правило, снижен уровень тестостерона, обладающего анаболическим свойством [81]. У женщин часто снижен уровень эстрогенов, также влияющих на мышечную силу: показано, что сила мышц у женщин максимальна в той фазе менструального цикла, когда концентрация эстрогенов в крови максимальна [11].

ХБП тесно ассоциирована с дисфункцией митохондрий. Митохондрии непосредственно участвуют не только в синтезе АТФ, но и в целом ряде других синтетических процессов, поэтому митохондриальная дисфункция приводит не только к энергетической, но и белковой недостаточности. Митохондриальная дисфункция стимулирует оксидативный стресс и апоптоз миоцитов. Исследование генома мононуклеаров в периферической крови у больных с ХБП 4–5 стадии, получающих как консервативное лечение, так и ЗПТ, выявило апрегуляцию 44 генов, 11 из которых (25%) ко-

дируют белки, участвующие в процессе окислительного фосфорилирования [82]. Активность 4-го комплекса дыхательной цепи у этих больных была достоверно ниже, чем у здоровых лиц из контрольной группы. Процедура гемодиализа приводит к усугублению дисфункции митохондрий: количество лимфоцитов в периферической крови, на мембране митохондрий которых отсутствует электрохимический потенциал, к концу сеанса гемодиализа существенно и достоверно возрастает [83]. Существенных аномалий митохондрий мышц у больных, получающих ЗПТ, при световой микроскопии не выявляется, однако при исследовании биоптатов отмечается снижение активности ряда митохондриальных ферментов (цитохром с-оксидазы, цитрат-синтазы) [84]. При электронной микроскопии биоптатов мышц у больных на ГД выявлены признаки активации митофагии в виде окружающих митохондрии структур с двойной мембраной, подобных аутофагосомам [85].

У больных с саркопенией показано наличие нарушений нервно-мышечной передачи, т.е. трансдукции потенциала действия с нерва на мышцу. Существует предположение о том, что это нарушение связано с активацией протеолиза белка агрина. Агрин синтезируется мотонейронами и играет ведущую роль в постсинаптической дифференцировке и формировании нервно-мышечного соединения. Агрин расщепляется нейротрипсином, протеазой синаптического происхождения, с образованием С-терминального фрагмента агрина (CAF) [86]. Показана обратная корреляция уровня циркулирующего CAF с показателями функции мышц и аппендикулярной мышечной массой у людей старческого возраста [87]. Литературных данных о содержании CAF в крови у больных, получающих ЗПТ, не обнаружено, однако хорошо известно, что периферическая нейропатия является частым осложнением у этих пациентов.

Одним из общих для старения и почечной дисфункции патофизиологических механизмов является ретенция конечных продуктов гликозилирования (КПГ). КПГ принимают непосредственное участие в развитии остеопатии. Кость содержит большое количество долгоживущих, метаболически инертных белков, таких как коллаген 1-го типа и, таким образом, предрасположена к накоплению КПГ-модифицированных дефектных протеинов. Помимо этого, КПГ активируют провоспалительные и прооксидативные сигнальные пути в клетках путем влияния на специфические

рецепторы КПГ (RAGE) или Толл-подобные рецепторы (TLR) 2-го и 4-го типов [88]. Высокий уровень циркулирующих КПГ ассоциирован с низкими показателями функциональных тестов (сила хвата кисти, скорость походки) у пожилых пациентов [89]. Предположительным механизмом негативного действия КПГ является подавление экспрессии остеоглицина, протеогликана, секретируемого мышечной тканью и стимулирующего дифференцировку остеобластов. В эксперименте витамин D (1,25-дигидроксивитамин D₃) восстанавливал экспрессию остеоглицина и костную минерализацию, нарушенную КПГ [89].

Таким образом, в генезе саркопении у больных, получающих ЗПТ, участвует целый комплекс метаболических нарушений. Вследствие этого выраженность саркопении может являться интегративным клиническим показателем интенсивности метаболического стресса у этих больных.

Методы коррекции саркопении

Саркопения является существенным фактором риска смерти у больных с хроническими заболеваниями. Так, наличие саркопении увеличивает риск годичной смертности с 10 до 15% у больных с хронической обструктивной болезнью легких и с 20 до 30% у больных с сердечной недостаточностью по сравнению с больными, у которых отсутствуют диагностические критерии саркопении [90]. У больных с гепатоцеллюлярной карциномой наличие саркопении снижает продолжительность жизни в 2 раза, со 123 до 66 нед [91]. У пациентов с ХБП низкие значения массы скелетной мускулатуры (по данным компьютерной томографии) связаны с увеличением риска смерти от общих причин, а также повышением риска развития инфаркта миокарда и инсульта [92]. С другой стороны – коррекция саркопении повышает выживаемость пациентов с онкопатологией и сердечной недостаточностью [93]. Таким образом, саркопения является модифицируемым фактором риска смертности, что обуславливает необходимость ее коррекции.

Главным элементом успешной коррекции саркопении у больных, получающих заместительную почечную терапию, является, безусловно, обеспечение адекватного диализного лечения. Адекватность ЗПТ при этом необходимо рассматривать не только как достижение целевых значений показателя Kt/V, но и с точки зрения воздействия на многочисленные этиологические факторы саркопении. Так, персистирующая гипергидратация и высокое артериальное давление приводят к разви-

тию или усугублению хронической сердечной недостаточности, являющейся одной из важнейших причин развития саркопении. Метаболический ацидоз, нарушения кальций-фосфорного обмена, анемия, белково-энергетическая недостаточность также относятся к числу факторов риска саркопении, как было указано выше. В соответствии с этим, коррекция данных осложнений терминальной почечной недостаточности является основой профилактики и лечения саркопении у больных, получающих ЗПТ. Увеличение продолжительности и в особенности частоты сеансов гемодиализа позволяет в определенной степени компенсировать основной недостаток гемодиализной терапии – прерывистость лечения – и обеспечить, как минимум, лучший контроль гидратации, артериального давления и гиперфосфатемии [94]. Однако до настоящего времени не проведено ни одного крупного рандомизированного исследования, посвященного влиянию дозы диализа и вида ЗПТ на развитие саркопении. При этом в ряде исследований не было выявлено преимуществ более высокой дозы диализа перед обычным режимом в отношении нутриционного статуса. Не было также найдено существенных различий при использовании высокопроницаемых и обычных диализных мембран [63]. По данным другого исследования, применение ежедневного режима гемодиализа не сопровождалось улучшением нутриционного статуса пациентов по сравнению со стандартным трехразовым диализом [95]. Отсутствуют сведения о сравнительных рисках саркопении у больных, получающих лечение гемодиализом и перитонеальным диализом. Данные о влиянии конвекционных методов ЗПТ на нутриционный статус и состояние мышц также неоднозначны. Таким образом, проблема влияния модальности и режима ЗПТ на риск развития саркопении требует дальнейшего изучения.

У больных на гемодиализе представляется обоснованным использование сукцинатсодержащих диализирующих растворов (СДР) как составной части профилактики и комплексного лечения саркопении. Сукцинат, поступающий в мышечную ткань из диализирующего раствора, снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле трикарбоновых кислот, увеличивая внутриклеточное накопление макроэргических соединений, что стимулирует увеличение физической активности пациентов и массы скелетной мускулатуры. В проведенных исследованиях не изучалось непосредственное влияние СДР на состояние мышц, однако полученные данные свидетельствуют

об уменьшении проявлений БЭН (повышение концентрации альбумина в крови) и улучшении физической работоспособности и качества жизни больных по результатам анкетирования при помощи опросника KDQOL-SF [96–98]. Показано, что применение СДР приводит к повышению уровня гемоглобина в крови, предположительно, вследствие стабилизации фактора, индуцируемого гипоксией (HIF) [99]. Стабилизация HIF активирует ангиогенез, в том числе в мышечной ткани, что в сочетании с увеличением концентрации гемоглобина способствует улучшению снабжения мышц кислородом.

У больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, предложено также использовать для коррекции саркопении включенный в состав диализирующего раствора креатин [100]. Креатин в виде фосфокреатина играет принципиальную роль в процессах рефосфорилирования АДФ до АТФ в скелетной мускулатуре, особенно в ходе коротких высокоинтенсивных мышечных усилий. Около 95% запасов креатина в организме (что составляет примерно 120 г для здорового человека с массой 70 кг) сосредоточено в скелетных мышцах. В течение 1 сут около 2% от этого количества дегидрируется с образованием креатинина и экскретируется с мочой. Запасы креатина восполняются за счет экзогенного поступления с пищей и эндогенного синтеза. Таким образом, супплементация креатином может увеличивать содержание фосфокреатина, повышать скорость ресинтеза АТФ и тем самым способствовать улучшению работоспособности мышц. Помимо этого, креатин является ингибитором миостатина, антиоксидантом и протектором функции митохондрий [101]. Креатин является одним из наиболее широко используемых в спортивной медицине фармаконутриентов, эффективность и безопасность применения которого доказана в многочисленных исследованиях [102]. Достоверных данных об использовании креатина с целью коррекции саркопении у больных, получающих ЗПТ, в настоящее время не имеется, однако предпринималась попытка применения креатина перорально в дозе 2 г/сут для коррекции гипергомоцистеинемии (в ходе синтеза креатина S-аденозилметионин метилирует гуанидинацетат с образованием креатина и S-аденозилгомоцистеина) [103]. Снижения уровня общего гомоцистеина в крови не получено, однако доказана безопасность супплементации креатином для этой группы пациентов: в частности, не обнаружено значимого нарастания азотемии.

Препараты эритропоэтина и стимуляторы

эритропоэза позволяют корректировать анемию, важный этиологический фактор саркопении. При этом, несмотря на то, что эритропоэтин активирует Акт-сигнальный путь, который считают главным позитивным регулятором синтеза белка, эритропоэтины, по-видимому, не оказывают активирующего действия на белковый синтез в мышцах, а также не усиливают анаболический эффект физических упражнений [104].

Ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) могут реализовать благоприятный эффект в отношении мышц посредством целого ряда механизмов, среди которых улучшение функции эндотелия и метаболической функции мышц, противовоспалительный эффект, стимуляция ангиогенеза. иАПФ и БРА улучшают биогенез митохондрий и повышают уровень IGF-1 [105, 106]. Опыт длительного приема иАПФ пожилыми людьми с артериальной гипертензией показал меньшую скорость снижения силы мышц и большую массу мышц нижних конечностей у этих пациентов по сравнению с принимавшими другие антигипертензивные препараты [107]. Учитывая плеiotропность действия иАПФ и БРА, складывается впечатление о том, что эти препараты должны являться обязательной частью лечения, направленного на профилактику и коррекцию саркопении у больных, получающих ЗПТ. Однако достоверные сведения относительно влияния иАПФ и БРА на массу и функцию мышц у больных с ХБП в настоящее время отсутствуют. Соответственно остается нерешенным вопрос о необходимости применения и режиме дозирования этих препаратов.

Учитывая множественность положительных эффектов витамина D в отношении костно-мышечной системы, препараты витамина D или агонисты рецепторов витамина D должны являться необходимой частью комплексной терапии саркопении. Помимо рутинно определяемых уровней кальция, фосфатов и паратгормона в крови, пациентам, получающим ЗПТ, нужен мониторинг уровня витамина D. В соответствии с рекомендациями KDIGO коррекцию дефицита витамина D у этих больных нужно проводить, используя подходы, рекомендованные для общей популяции [108]. Это означает, что больным, имеющим уровень витамина D в крови ниже 60 нмоль/л (30 нг/мл), необходимо назначение или увеличение дозирования препаратов витамина D [48]. Метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований показал, что назначение витамина D больным с сердечной недостаточностью приводит к повы-

шению массы и функции скелетной мускулатуры, понижая при этом уровень провоспалительных цитокинов в крови [109]. У больных, получающих лечение перитонеальным диализом и имеющих дефицит витамина D, назначение препаратов витамина D приводило к увеличению массы мышц [110].

Специфическая медикаментозная терапия саркопении у больных с ХБП на сегодняшний день находится в стадии активной разработки. Традиционно для коррекции кахексии и БЭН применяли анаболические стероиды. Так, введение 100 мг нандролонa в неделю в течение 24 нед у больных на гемодиализе привело к увеличению тощей массы тела в два раза [111]. Однако лечение стероидами сопряжено с целым рядом побочных эффектов: повышение риска сердечно-сосудистых осложнений, эректильная дисфункция, гинекомастия. Данные побочные явления отсутствуют или существенно менее выражены у препаратов из группы селективных модуляторов андрогенных рецепторов (SARM), один из которых энобосарм (Ostarine) в клинических исследованиях II–III фазы показал свою эффективность у пациентов с раковой кахексией. Однако применение энобосарма, как и лечение анаболиками, приводило к преимущественному увеличению мышечной массы, но не силы мышц [81, 93].

Существует опыт применения стимулятора аппетита мегестрола ацетата для борьбы с анорексией у больных с ХБП. Пероральное применение мегестрола ацетата по 160 мг в течение 2 мес привело к достоверному увеличению индекса массы тела и уровня альбумина сыворотки [112]. Однако мегестрол относится к группе стероидных прогестинов и имеет все характерные побочные эффекты этих препаратов, среди которых импотенция, гипогонадизм, повышенный риск тромбоэмболических осложнений. Таким образом, назначение стероидных препаратов, по-видимому, может осуществляться только по особым показаниям.

Введение рекомбинантного гормона роста больным на ГД приводило к значимому увеличению тощей массы тела [113, 114]. Однако длительное применение гормона роста также сопряжено с развитием осложнений, среди которых задержка жидкости, артралгии и усугубление инсулинорезистентности. Важным противопоказанием для назначения гормона роста является диабетическая ретинопатия. Период полувыведения нордитропина, наиболее широко применяемого препарата рекомбинантного человеческого гормона роста, составляет 7–10 ч, поэтому необходимы

ежедневные подкожные инъекции [115]. Помимо этого, применение препаратов соматотропина, как и анаболических стероидов, способствует увеличению мышечной массы, но не оказывает существенного влияния на функциональные показатели мышц [116]. Представляют интерес данные об использовании рилизинг-пептида гормона роста (GHRP-2), препарата, обычно используемого при диагностике эндокринных нарушений. Длительное интраназальное применение GHRP-2 у пациентов с нервной анорексией способствовало улучшению аппетита и увеличению массы тела при отсутствии каких-либо побочных эффектов [117]. Данные эффекты GHRP-2 связывают также с его действием в качестве агониста грелина. Грелин, пептидный гормон, продуцируемый клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка, не только возбуждает аппетит, но и стимулирует секрецию гормона роста, а также ингибирует продукцию лептина и провоспалительных цитокинов [109]. Имеется положительный опыт применения грелина для коррекции БЭН у больных, получающих ЗПТ, однако короткий период полувыведения и необходимость парентерального введения затрудняют его использование в клинической практике [118]. Разработаны ряд селективных агонистов рецепторов грелина для перорального применения, из которых анаморелин доведен до III фазы клинических исследований. Применение этого препарата у больных с раковой кахексией продемонстрировало увеличение аппетита, тощей массы тела и качества жизни, однако не сопровождалось улучшением функциональных показателей, в том числе силы хвата кисти [93].

Пациенты, получающие ЗПТ, как правило, имеют пониженный уровень L-карнитина в крови [119]. L-карнитин имеет небольшую молекулярную массу и практически не связывается с белками плазмы, поэтому активно выводится во время сеанса диализа. L-карнитин непосредственно участвует в транспорте жирных кислот в митохондрии, поэтому дефицит карнитина может приводить к снижению силы и работоспособности мышц. История применения L-карнитина у пациентов на ГД насчитывает уже несколько десятилетий, однако назначение карнитина даже в супрафизиологических дозах имело в лучшем случае лишь незначительный эффект. Поэтому в настоящее время L-карнитин не рассматривают как препарат первой линии борьбы с саркопенией [115].

Назначение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, в том числе эйкозапентаеновой кислоты, пациентам с прогрессирующей потерей мы-

шечной массы на фоне раковых заболеваний приводило к стабилизации и в ряде случаев увеличению тощей массы тела [120]. Эйкозапентаеновая кислота обладает противовоспалительными свойствами, ингибируя ядерный транскрипционный фактор NF κ B и уменьшая продукцию TNF- α [120, 121]. Smith et al. показали, что назначение эйкозапентаеновой кислоты не оказывало влияния на базальный уровень синтеза белка в мышцах, но существенно повышало синтез протеинов в условиях гипераминоацидемии и гиперинсулинемии [122].

Урсоловая кислота, пентациклическое три-терпеновое соединение, содержится во многих продуктах растительного происхождения, употребляемых в пищу (например в кожуре яблок), и, по-видимому, является активным компонентом ряда народных противодиабетических травяных сборов [123]. Экспериментально показано, что урсоловая кислота вызывает увеличение мышечной массы у лабораторных животных, причем эффект зависит от присутствия инсулина и IGF-1 [124]. Предполагается, что урсоловая кислота ингибирует тирозиновую фосфатазу PTP1B, что препятствует инактивации рецепторов инсулина и IGF-1 и способствует разветвлению анаболического эффекта этих гормонов [125].

Предлагалось применять в качестве средства для борьбы с потерей мышечной массы аминокислоты с разветвленной цепью или их производные, в частности, метаболит лейцина β -гидрокси- β -метилбутират. Применение этого препарата у больных на ГД в течение 6 мес, однако, не привело к изменениям в составе тела, силе мышц, плотности костей, физической активности и качества жизни [6, 30].

В настоящее время на стадии клинических испытаний находятся ряд препаратов, снижающих уровень циркулирующего миостатина или подавляющих его активность. Полученные данные неоднозначны. Применение препарата растворимого ложного (decoy) рецептора активина ActRIIB (ACE-031) у здоровых женщин в постменопаузе привело к значимому росту мышечной массы (на 3–5% через 1–2 мес), но не к увеличению мышечной силы [126]. Попытка применения рекомбинантных антител к миостатину (MYO-029) у пациентов с различными типами мышечной дистрофии не дала клинического эффекта [127]. Также ведутся разработки препаратов рекомбинантного фоллистатина и его производных [41]. Целесообразность прямой коррекции уровня циркулирующего миостатина путем применения ингибиторов

или блокаторов рецептора миостатина у больных на ГД требует дополнительного исследования.

Перспективным и активно разрабатываемым направлением медикаментозной терапии является применение препаратов направленного митохондриального действия. Имеются сведения об эффективности в отношении коррекции саркопении одного из препаратов этой группы, ингибитора циклофилина Debio-025. Циклофилин D – фермент из группы изомераз, присутствующий в митохондриальном матриксе и регулирующий проницаемость внешней мембраны митохондрий [125]. В эксперименте показано, что Debio-025 уменьшает вызванное избытком кальция набухание митохондрий и митоптоз, а также снижает уровень креатинкиназы в крови. 6-недельное введение Debio-025 мышам привело к значимому увеличению их мышечной силы [128].

В эксперименте показана эффективность ингибитора гистоновых деацетилаз AR-42 в плане коррекции раковой кахексии [129]. Гистоновые деацетилазы, в особенности относящиеся к 1-му классу, играют ключевую роль в регуляции активности транскрипционных факторов FoxO и NFκB, определяющих экспрессию мышцеспецифичных убиквитиновых E3-лигаз, атрогина-1 и MuRF-1 [130].

На сегодняшний день наилучшей стратегией профилактики и лечения саркопении у больных, получающих ЗПТ, представляется сочетание физических упражнений с адекватной нутриционной поддержкой [131]. При этом интенсификация питания сама по себе без сочетания с физическими нагрузками приводит к увеличению мышечной массы только у молодых людей с низкой коморбидностью, но малоэффективна у прочих пациентов [132]. Увеличение потребления пищи у больных с раковой кахексией вне сочетания с физическими упражнениями приводило к увеличению массы тела, но не массы мышц, и не оказывало влияния на показатели смертности, в то время как присоединение аэробных упражнений увеличивало продолжительность жизни этих пациентов [93].

Проведенный С. Beaudart et al. метаанализ 37 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных лечению саркопении у пожилых людей посредством физических упражнений в сочетании с различного рода нутриционной поддержкой, показал, что эффект физических нагрузок в виде увеличения массы скелетной мускулатуры был отмечен в 27 исследованиях из 34 (79%). Дополнительный эффект нутриентов в

этом отношении был зафиксирован только в 8 исследованиях (23,5%). Увеличение силы мышц под влиянием физических нагрузок продемонстрировано в 29 из 35 исследований (82,8%); диетическая супплементация усиливала этот эффект только в 8 случаях из 35 (22,8%). Наконец, увеличение мышечной работоспособности под влиянием физических упражнений было показано в 26 из 28 исследований (92,8%), в то время как диетическая поддержка оказала дополнительное положительное воздействие только в 4 случаях из 28 (14,3%) [133].

Показано, что при увеличении потребления белка с пищей активируется как синтез, так и деградация протеинов в организме. Важным моментом, однако, является то, что деградации при этом подвергаются преимущественно «старые» белки (например, гликозилированные, окисленные, нитрозилированные или КПГ-модифицированные) [132]. Таким образом, адекватное питание является безусловно необходимым элементом терапии, но центральное место в профилактике и лечении саркопении на сегодняшний день занимают физические нагрузки.

Эффект физических упражнений у больных на ГД в виде увеличения количества мышечных волокон и массы мышц был показан и подтвержден гистологически уже около двух десятилетий назад [134]. Физические упражнения способны противодействовать целому ряду этиологических факторов саркопении, в том числе воспалению активации УПС, ренин-ангиотензиновой системы, митохондриальной дисфункции. При физической нагрузке происходит стимуляция анаболических процессов в мышцах, снижается экспрессия миостатина и повышается экспрессия иризина [21]. К настоящему времени известно, что при физических нагрузках активируется целый ряд сигнальных путей в клетках (рисунок). Так, повышение внутриклеточного кальция активирует кальций/кальмодулинзависимую протеинкиназу II (CaMK II), механическое растяжение мышцы – митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK) и c-Jun-N-терминальную киназу (JNK), изменения соотношений NAD/NADH и АМФ/АТФ – сиртуины и АМФ-активируемую протеинкиназу (AMPK). В результате происходит стимуляция PPARα- и PGC1α-сигнальных путей, что приводит к индукции биогенеза митохондрий, увеличению утилизации жирных кислот и, в конечном итоге, гипертрофии и гиперплазии мышечной ткани [26, 125, 135]. В настоящее время существует представление о том, что факторы, стимулирующие рост

мышц, воздействуют через mTOR-сигнальный путь, в то время как развитие саркопении опосредовано другими сигнальными путями, в первую очередь NFκB и SMAD2/3-зависимыми [93]. Физические нагрузки оказывают влияние на оба процесса (см. рисунок).

Метаанализ 40 рандомизированных исследований, посвященных применению различных программ физических упражнений у пациентов на ГД (в 23 из них использовали аэробные или резистивные нагрузки непосредственно во время сеанса гемодиализа), продемонстрировал значимое увеличение силы мышц и дистанции, пройденной во время 6-минутного теста у этих пациентов. Экстраполяция полученных за 6-месячный период данных на последующие 3–4 года позволила предположить снижение риска смерти на 23% и снижение риска госпитализации на 8% [136].

Хорошо известно положительное влияние аэробных упражнений на кардиореспираторную систему [137, 138]. Однако анаболическим действием на мышцы в большей степени обладают

резистивные нагрузки. Инсулинорезистентность при диабете и метаболическом синдроме коррелирует с преобладанием «быстрых» мышечных волокон. Резистивные упражнения увеличивают количество «медленных» волокон, что способствует преодолению инсулинорезистентности [138]. Представляется целесообразным проводить резистивные упражнения непосредственно во время сеанса гемодиализа, когда скорость катаболизма в мышцах достигает пика. Существуют данные о том, что подобная схема приводит к увеличению силы и поперечного сечения мышц [139], а также повышению содержания в мышцах мРНК, IGF-1 и увеличению тощей массы тела [140]. Kirkman et al. в рандомизированном контролируемом исследовании показали, что применение интрадиализных резистивных упражнений приводит к достоверному увеличению объема и силы мышц даже без дополнительной нутритивной супплементации [141]. Важной особенностью этого исследования было постепенное возрастание нагрузок. Однако ряд других рандомизированных контро-

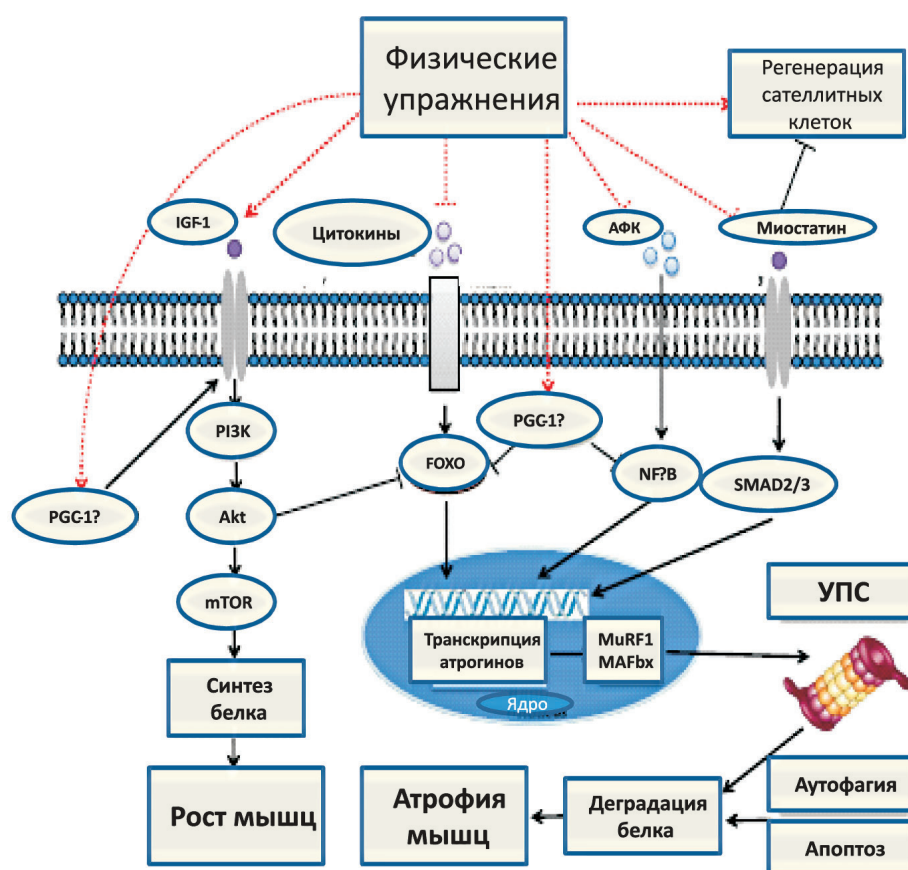


Рисунок. Сигнальные пути реализации эффекта физических упражнений (по T.S. Bowen et al., 2015).

АФК – активные формы кислорода; УПС – убикитин-протеасомная система; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; PGC-1α – коактиватор 1 альфа рецептора активатора пероксисом; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; FOXO – транскрипционный фактор семейства forkhead box класса O; NFκB – ядерный фактор транскрипции каппа-B; SMAD2/3 – транскрипционные модуляторы группы SMAD; Akt – протеинкиназа B; mTOR – протеинкиназная субъединица сигнальных комплексов mTORC1 и 2; MuRF1, MAFbx – убикитиновые E3-лигазы.

лируемых исследований по применению резистивных упражнений у больных на гемодиализе не дали однозначных результатов как в отношении размеров и массы мышц, так и в отношении мышечной силы [142, 143].

Таким образом, несмотря на то, что благоприятный эффект физических упражнений для пациентов, получающих заместительную почечную терапию, в настоящее время не подлежит сомнению, проблема выбора характера, интенсивности и регулярности физических нагрузок для этой категории пациентов требует дальнейшего изучения.

Заключение

Саркопения – синдром, характеризующийся прогрессирующей генерализованной потерей массы, силы и работоспособности скелетной мускулатуры, имеет широкую распространенность у больных, получающих заместительную почечную терапию. Этиология саркопении у больных, получающих диализное лечение, является многофакторной. Вследствие этого выраженность саркопении может служить интегративным клиническим показателем состояния этих больных, отражающим интенсивность метаболического стресса, коморбидность и наличие осложнений. Саркопения ухудшает качество жизни, увеличивает вероятность госпитализации и является независимым предиктором смертности у больных, получающих заместительную почечную терапию, что обуславливает необходимость ее коррекции. Диагностические критерии саркопении у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, требуют дальнейшего уточнения. С учетом полиэтиологичности саркопении лечебные мероприятия, направленные на ее коррекцию, должны быть разнонаправленными, однако центральным звеном профилактики и лечения саркопении на сегодняшний день представляются физические нагрузки в сочетании с адекватной нутриционной поддержкой. В связи с этим оценка уровня физической активности и лечебная физкультура должны являться обязательной частью курации больных, получающих заместительную почечную терапию.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rosenberg IH. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr* 1989; 50(5Suppl):1231–1235
2. Marcus RL, LaStayo PC, Ikizler TA et al. Low physical function in maintenance hemodialysis patients is independent of muscle mass and comorbidity. *J Ren Nutr* 2015; 25(4): 371–375. doi: 10.1053/j.jrn.2015.01.020
3. Correa-de-Araujo R, Hadley E. Skeletal muscle function deficits: a new terminology to embrace the evolving concepts of sarcopenia and age-related muscle dysfunction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69(5): 591–594. doi: 10.1093/gerona/glt208
4. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39(4): 412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034
5. Evans WJ, Morley JE, Argiles J et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27(6): 793–799. doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013
6. Argiles JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM et al. Skeletal muscle regulates metabolism via interorgan crosstalk: roles in health and disease. *JAMDA* 2016; 17(9): 789–796. doi: 10.1016/j.jamda.2016.04.019
7. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3): M146–M156
8. Jeejeebhoy KN. Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia: overlap of clinical features. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15(3):213–219. doi:10.1097/MCO.0b013e328352694f
9. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein energy-wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18(3): 254–262. doi:10.1097/MCO.0000000000000171
10. Serratrice G, Toga M, Roux H et al. Neuropathies, myopathies and neuromyopathies in chronic uremic patients. *Presse Med* 1967; 75(37): 1835–1838
11. Fahl IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(9): 1655–1665 doi: 10.1093/ndt/gft070
12. Carrero JJ, Johansen KL, Lindholm B et al. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016; 90(1): 53–66. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.025
13. Beaudart C, McCloskey E, Bruyere O et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatrics* 2016; 16(1):170. doi:10.1186/s12877-016-0349-4
14. Dawson-Hughes B, Bishoff-Ferrari H. Considerations concerning the definition of sarcopenia. *Osteoporos Int* 2016; 27(11): 3139–3144. doi: 10.1007/s00198-016-3674-8
15. Correa-de-Araujo R, Harris-Love MO, Milikovic I et al. The need for standardized assessment of muscle quality in Skeletal Muscle Function Deficit and other aging-related muscle dysfunctions: a symposium report. *Front Physiol* 2017; 8: 87. doi: 10.3389/fphys.2017.00087
16. Stenvinkel P, Carrero JJ, von Walden F et al. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(7): 1070–1077. doi: 10.1093/ndt/gfv122
17. Ren H, Gong D, Jia F et al. Sarcopenia in patients undergoing maintenance hemodialysis: incidence rate, risk factors and its effect on survival risk. *Renal Failure* 2016; 38(3): 364–371. doi: 10.3109/0886022X.2015.1132173
18. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994; 49(2): M85–M94
19. Peterson MJ, Thompson DK, Pieper CF et al. A novel analytic technique to measure associations between circulating biomarkers and physical performance across the adult life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71(2): 196–202. doi: 10.1093/gerona/glv007
20. Curcio F, Ferro G, Basile C et al. Biomarkers in sarcopenia: a multifactorial approach. *Exp Gerontol* 2016; 85: 1–8. doi: 10.1016/j.exger.2016.09.007
21. Kittiskulnam P, Chertow GM, Carrero JJ et al. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2017; [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.024

23. Oksa H, Pasternack A, Pasanen M. Serum urea-creatinine ratio as a prognostic index in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1987; 27(3):125-130
24. Tufan F, Yildiz A, Dogan I et al. Urea to creatinin ratio: a forgotten marker of poor nutritional state in patients undergoing hemodialysis treatment. *Aging Male* 2015; 18(1): 49-53. doi: 10.3109/13685538.2014.908281
25. Greenhall GHB, Davenport A. Screening for muscle loss in patients established on peritoneal dialysis using bioimpedance. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71(1): 70-75. doi: 10.1038/ejcn.2016.202
26. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015; 6(4): 197-207. doi: 10.1002/jcsm.12034
27. Kooman JP, Broers NJ, Usvyat L et al. Out of control: accelerated aging in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(1): 48-54. doi: 10.1093/ndt/gfs451
28. Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and physical inactivity in patients with chronic kidney disease. *Nephrourol Mon* 2016; 8(3):e37443. doi: 10.5812/numonthly.37443
29. Kim JK, Choi SR, Choi MJ et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clin Nutr* 2014; 33(1): 64-68. doi: 10.1016/j.clnu.2013.04.002
30. Fitschen PJ, Biruete A, Jeong J, Wilund KR. Efficacy of beta-hydroxy-betamethylbutyrate supplementation in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2016; doi: 10.1111/hdi.12440
31. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(10): 1720-1728. doi: 10.2215/CJN.10261013
32. Yamada S, Tsuruya K, Yoshida H et al. Factors associated with the serum myostatin level in patients undergoing peritoneal dialysis: potential effects of skeletal muscle mass and vitamin D receptor activator use. *Calcif Tissue Int* 2016; 99(1): 13-22. doi: 10.1007/s00223-016-0118-6
33. Jamal SA, Leiter RE, Jassal V et al. Impaired muscle strength is associated with fractures in hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2006; 17(9): 1390-1397. doi:10.1007/s00198-006-0133-y
34. Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. Resistance exercise: an effective strategy to reverse muscle wasting in hemodialysis patients? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5(3): 177-180. doi: 10.1007/s13539-014-0160-z
35. Avin KG, Moorthi RN. Bone is not alone: the effects of skeletal muscle dysfunction in chronic kidney disease. *Curr Osteoporos Rep* 2015; 13(3): 173-179. doi: 10.1007/s11914-015-0261-4
36. Shefer G, Van de Mark DP, Richardson JB, Yablonka-Reuveni Z. Satellite-cell pool size does matter: defining the myogenic potency of aging skeletal muscle. *Dev Biol* 2006; 294(1): 50-66. doi: 10.1016/j.ydbio.2006.02.022
37. Motohashi N, Asakura A. Muscle satellite cell heterogeneity and self-renewal. *Front Cell Dev Biol* 2014; 2:1. doi: 10.3389/fcell.2014.00001
38. Wang XH, Du J, Klein JD et al. Exercise ameliorates chronic kidney disease-induced defects in muscle protein metabolism and progenitor cell function. *Kidney Int* 2009; 76(7): 751-759. doi: 10.1038/ki.2009.260
39. Rubattu S, Mennuni S, Testa M et al. Pathogenesis of chronic cardiorenal syndrome: is there a role for oxidative stress? *Int J Mol Sci* 2013; 14(11): 23011-23032. doi: 10.3390/ijms141123011
40. Burks TN, Andres-Mateos E, Marx R et al. Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia. *Sci Transl Med* 2011; 3(82): 82ra37. doi: 10.1126/scitranslmed.3002227
41. Reginster JY, Beaudart C, Buckinx F, Bruyere O. Osteoporosis and sarcopenia: two diseases or one? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19(1): 31-36. doi: 10.1097/MCO.0000000000000230
42. Girgis CM. Therapies for musculoskeletal disease: can we treat two birds with one stone? *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12(2): 142-153. doi: 10.1007/s11914-014-0204-5
43. Pedersen BK, Steenberg A, Fisher C et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil* 2003; 24(2-3): 113-119
44. Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco M-J et al. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev* 2015; 21: 55-70. doi: 10.1016/j.arr.2015.03.002
45. Sjöblom S, Suuronen J, Rikkinen T et al. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. *Maturitas* 2013; 75(2): 175-180. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.03.016
46. Vogt BP, Borges MC, Goes CR, Caramori JC. Handgrip strength is an independent predictor of all-cause mortality in maintenance dialysis patients. *Clin Nutr* 2016; 35(6): 1429-1433. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.020
47. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001; 33(1):19-24
48. Girgis CM, Baldock PA, Downes M. Vitamin D, muscle and bone: integrating effects in development, aging and injury. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 410: 3-10. doi: 10.1016/j.mce.2015.03.020
49. Kim J, Lee Y, Kye S et al. Association of serum vitamin D with osteosarcopenic obesity: Korea National Health and Nutrition Survey 2008-2010. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/jcsm.12154
50. Garcia LA, King KK, Ferrini MG et al. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology* 2011; 152(8): 2976-2986. doi: 10.1210/en.2011-0159
51. Buehring B, Binkley N. Myostatin – the holy grail for muscle, bone and fat? *Curr Osteoporos Res* 2013; 11(4): 407-414. doi: 10.1007/s11914-013-0160-5
52. Briffa JF, McAinch AJ, Poronnik P, Hryciw H. Adipokines is a link between obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305(12): F1629-F1636. doi: 10.1152/ajprenal.00263.2013
53. Nashar K, Egan BM. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7:421-435. doi: 10.2147/DMSO.S45183
54. Lee D, Shook RP, Drenowatz C, Blair SN. Physical activity and sarcopenic obesity: definition, assessment, prevalence and mechanism. *Future Sci OA* 2016; 2(3): FSO127. doi: 10.4155/fsoa-2016-0028
55. Jackman RW, Kandarian SC. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287(4): C834-C843. doi: 10.1152/ajpcell.00579.2003
56. Enoki Y, Watanabe H, Arake R et al. Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogin-1. *Sci Rep* 2016; 6:32084. doi: 10.1038/srep32084
57. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(2): 295-302
58. Mitch WE, Price SR. Mechanisms activated by kidney disease and the loss of muscle mass. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(6): 1337-1342. doi: 10.1053/ajkd.2001.29249
59. Du J, Wang H, Miereles C et al. Activation of caspase-3 is an initial step triggered accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *J Clin Invest* 2004; 113(1):115-123. doi: 10.1172/JCI200418330
60. Boivin MA, Battah SI, Dominic EA et al. Activation of caspase-3 in the skeletal muscle during hemodialysis. *Eur J Clin Invest* 2010; 40(10): 903-910. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02347.x
61. Sallée M, Dou L, Cerini C et al. The aryl hydrocarbon receptor-activating effect of uremic toxins from tryptophan metabolism: a new concept to understand cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Toxins* 2014; 6(3): 934-949. doi:10.3390/toxins6030934
62. Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR et al. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282(1): E107-E116

63. Nitta K, Tsuchiya K. Recent advances in the pathophysiology and management of protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Ren Replacement Ther* 2016; 2:4. doi: 10.1186/s41100-016-0015-5
64. Mak RH, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992; 61(4): 377-382
65. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 311(6): F1087-F1108. doi: 10.1152/ajprenal.00340.2016
66. Siew ED, Pupim LB, Majchrzak KM et al. Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71(2): 146-52. doi: 10.1038/sj.ki.5001984
67. Rabkin R, Sun DF, Chen Y et al. Growth hormone resistance in uremia, a role for impaired JAK/STAT signaling. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(3): 313-318. doi: 10.1007/s00467-004-1713-8
68. Pupim LB, Flakoll PJ, Majchrzak KM et al. Increased muscle protein breakdown in chronic hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2005; 68(4): 1857-65. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00605.x
69. Wang XH, Hu J, Du J, Mitch WE. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology* 2006; 147(9): 4160-4168. doi: 10.1210/en.2006-0251
70. Chien YH, Han DS, Hwu WL et al. Myostatin and insulin-like growth factor 1: potential therapeutic biomarkers for pompe disease. *PLoS One* 2013; 8(8): e71900. doi: 10.1371/journal.pone.0071900
71. Amthor H, Macharia R, Navarrete R et al. Lack of myostatin results in excessive muscle growth but impaired force generation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(6): 1835-1840. doi: 10.1073/pnas.0604893104
72. Breitbart A, Auger-Messier M, Molkentin JD, Heineke J. Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300(6): H1973-H1982. doi: 10.1152/ajpheart.00200.2011
73. Zhang L, Rajan V, Lin E et al. Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. *FASEB J* 2011; 25(5): 1653-1663. doi: 10.1096/fj.10-176917
74. Yano S, Nagai A, Isomura M et al. Relationship between blood myostatin levels and kidney function: Shimane CoHRE study. *PLoS One* 2015; 10(10): e0141035. doi: 10.1371/journal.pone.0141035
75. Han DS, Chen YM, Lin SY et al. Serum myostatin levels and grip strength in normal subjects and patients on maintenance hemodialysis. *Clin Endocrinol* 2011; 75(6): 857-863. doi: 10.1111/1365-2265.2011.04120.x
76. Lee SJ. Quadrupling muscle mass in mice by targeting TGF-beta signaling pathways. *PLoS One* 2007; 2(8): e789. doi: 10.1371/journal.pone.0000789
77. Wen MS, Wang CY, Lin SL et al. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2013; 8(5): e64025. doi: 10.1371/journal.pone.0064025
78. Chang JS, Kim TH, Nguyen TT et al. Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: a cross-sectional community-based study. *Geriatr Gerontol Int* 2017; [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/ggi.13030
79. Ebert T, Focke D, Petroff D et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(4): 501-506. doi: 10.1530/EJE-13-1053
80. Lee MJ, Lee SA, Nam BY et al. Irisin, a novel myokine is an independent predictor for sarcopenia and carotid atherosclerosis in dialysis patients. *Atherosclerosis* 2015; 242(2): 476-482. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.002
81. Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A et al. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(1): 184-190. doi: 10.1093/ndt/gfq397
82. Granata S, Zaza G, Simone S et al. Mitochondrial dysregulation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *BMC Genomics* 2009; 10: 388. doi: 10.1186/1471-2164-10-388
83. Rai DS, Boivin MA, Dominic EA et al. Haemodialysis induces mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(12): 971-977. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01886.x
84. Adey D, Kumar R, McCarthy JT et al. Reduced synthesis of muscle proteins in chronic renal failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278(2): E219-E225
85. Gamboa JL, Billings FT, Bojanowski MT et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Physiol Rep* 2016; 4(9): e12780. doi: 10.14814/phy2.12780
86. Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Studenski SA, Ferrucci L. The neuromuscular junction: aging at the crossroad between nerves and muscle. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 208. doi: 10.3389/fnagi.2014.00208
87. Stout JR, Fragala MS, Hoffman JR et al. C-terminal agrin fragment is inversely related to neuromuscular fatigue in older man. *Muscle Nerve* 2015; 51(1): 132-133. doi: 10.1002/mus.24443
88. Sanguinetti R, Puddu A, Mach F et al. Advanced glycation end products play adverse proinflammatory activities in osteoporosis. *Mediators Inflamm* 2014; 975872. doi: 10.1155/2014/975872
89. Tanaka K, Kanazawa I, Yamaguchi T et al. Active vitamin D possesses beneficial effect on the interaction between muscle and bone. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 450(1): 482-487. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.05.145
90. Brunjes DL, Kennel PJ, Christian Schulze P. Exercise capacity, physical activity, and morbidity. *Heart Fail Rev* 2017; [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s10741-016-9592-1
91. Begini P, Gigante E, Antonelli G et al. Sarcopenia predicts reduced survival in patients with hepatocellular carcinoma at first diagnosis. *Ann Hepatol* 2017; 16(1): 107-114. doi: 10.5604/16652681.1226821
92. Harada K, Suzuki S, Ishii H et al. Impact of skeletal muscle mass on long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2017; [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.01.003
93. Crawford J. Clinical results in cachexia therapeutics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19(3): 199-204. doi: 10.1097/MCO.0000000000000274
94. O'Brien FJ, Fong KD, Sirich TL, Meyer TW. More dialysis has not proven much better. *Semin Dial* 2016; 29(6): 481-490. doi: 10.1111/sdi.12533
95. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010; 363(24): 2287-300. doi: 10.1056/NEJMoa1001593
96. Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Голубев РВ и др. Кардиопротективные эффекты сукцинатсодержащего диализирующего раствора. *Нефрология* 2012; 16(2): 69-78 [Smirnov AV, Nesterova OB, Golubev RV i dr. Kardioprotektivnye efekty suktcinatsoderzhashchego dializiruushchego rastvora. *Nephrology* 2012; 16(2): 69-78]
97. Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Суглобова ЕД и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности с использованием хронического гемодиализа и ацидосукцината. *Тер Арх* 2013; 85(1): 69-75 [Smirnov AV, Nesterova OB, Suglobova ED i dr. Kliniko-laboratornaia ocenka effektivnosti lecheniia bolnykh s terminalnoi stadiie pochechnoi nedostatochnosti s ispolzovaniem khronicheskogo gemodializa i atcidosuktcinata. *Ter Arkh* 2013; 85(1): 69-75]
98. Смирнов АВ, Васильева ИА, Нестерова ОБ и др. Качество жизни и когнитивные функции у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ с использованием сукцинатсодержащего диализирующего раствора. *Тер Арх* 2014; 86(6): 11-17 [Smirnov AV, Vasilyeva IA, Nesterova OB i dr. Kachestvo zhizni i kognitivnye funktsii u patien-tov s terminalnoi stadiie pochechnoi nedostatochnosti, poluchaiushchikh gemodializ s ispol'zovaniem suktcinatsoderzhashchego dializiruushchego rastvora. *Ter Arkh* 2014; 86(6): 11-17]
99. Смирнов АВ, Голубев РВ, Васильев АН и др. Гемодинамические эффекты содержащего сукцинат диализирующего раствора. *Тер Арх* 2015; 87(6): 56-61. doi: 10.17116/terarkh201587656-61 [Smirnov AV, Golubev RV, Vasilev AN i dr. Geminamicheskie e'fekty soderzhashchego suktcinat

- dializiruishchego rastvora. Ter Arkh 2015; 87(6): 56-61. doi: 10.17116/terarkh201587656-61]
100. Wallimann T, Riek U, Möddel M. Intradialytic creatin supplementation: a scientific rationale for improving the health and quality of life of dialysis patients. *Med Hypotheses* 2017; 99: 1-14. doi: 10.1016/j.mehy.2016.12.002
 101. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids* 2011; 40(5): 1271-1296. doi: 10.1007/s00726-011-0877-3
 102. Cooper R, Naclerio F, Allgrove J, Jimenez A. Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update. *J Int Soc Sports Nutr* 2012; 9(1): 33. doi: 10.1186/1550-2783-9-33
 103. Taes YE, Delanghe JR, De Bacquer D et al. Creatine supplementation does not decrease total plasma homocysteine in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66(6): 2422-2428. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.66019.x
 104. Lamon S, Zacharewicz E, Arentson-Lantz E et al. Erythropoietin does not enhance skeletal muscle protein synthesis following exercise in young and older adults. *Front Physiol* 2016; 7: 292. doi: 10.3389/fphys.2016.00292
 105. de Cavanagh EM, Piotrkowski B, Basso N et al. Enalapril and losartan attenuate mitochondrial dysfunction in aged rats. *FASEB J* 2003; 17(9): 1096-1098. doi: 10.1096/fj.02-0063fje
 106. Maggio M, Ceda GP, Lauretani F et al. Relation of angiotensin converting enzyme inhibitor treatment to insulin-like growth factor-1 serum levels in subjects. *Am J Cardiol* 2006; 97(10): 1525-1529. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.089
 107. Onder G, Penninx BWJH, Balkrishnan et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet* 2002; 359(9310): 926-930
 108. KDIGO CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: S1-S130. doi: 10.1038/ki.2009.188
 109. Collamati A, Marzetti E, Calvani R et al. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13(7): 615-624. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.004
 110. Taskapan H, Baysal O, Karahan D et al. Vitamin D and muscle strength, functional ability and balance in peritoneal dialysis patients with vitamin D deficiency. *Clin Nephrol* 2011; 76(2): 110-116
 111. Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK et al. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(8): 2307-2314. doi: 10.1681/ASN.2006010034
 112. Boccanfuso JA, Hutton M, McAllister B. The effects of megestrol acetate on nutritional parameters in a dialysis population. *J Ren Nutr* 2000; 10(1): 36-43. doi: 10.1053/JREN01000036
 113. Hansen TB, Gram J, Jensen PB et al. Influence of growth hormone on whole body and regional soft tissue composition in adult patients on hemodialysis. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Nephrol* 2000; 53(2): 99-107
 114. Feldt-Rasmussen B, Lange M, Sulowicz W et al. Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomised trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(7): 2161-2171. doi: 10.1681/ASN.2006111207
 115. Moledina DG, Wilson FP. Pharmacologic treatment of common symptoms in dialysis patients: a narrative review. *Semin Dial* 2015; 28(4): 377-383. doi: 10.1111/sdi.12378
 116. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options. *Gerontology* 2014; 60(4): 294-305. doi: 10.1159/000356760
 117. Haruta I, Fuku Y, Kinoshita K et al. One-year intranasal application of growth hormone releasing peptide-2 improves body weight and hypoglycemia in a severely emaciated anorexia nervosa patient. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015; 6(3): 237-241. doi: 10.1002/jcsm.12028
 118. Ashby DR, Ford HE, Winne KJ et al. Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin treatment. *Kidney Int* 2009; 76(2): 199-206. doi: 10.1038/ki.2009.114
 119. Zhang YM, Zhuo L, Hu J et al. Clinical significance of different carnitine levels for improving the prognosis of patients undergoing hemodialysis. *Ren Fail* 2016; 38(10): 1654-1658. doi: 10.1080/0886022X.2016.1229967
 120. Babcock TA, Helton WS, Espat NJ. Eicosapentaenoic acid (EPA): an anti-inflammatory ω -3 fat with potential clinical application. *Nutrition* 2000; 16(11-12): 1116-1118
 121. Magee P, Pearson S, Allen J. The omega-3 fatty acid, eicosapentaenoic acid (EPA), prevents the damaging effects of tumor necrosis factor (TNF)- α during murine skeletal muscle cell differentiation. *Lipids Health Dis* 2008; 7: 24. doi: 10.1186/1476-511X-7-24
 122. Smith GI, Atherton P, Reeds DN et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(2): 402-412. doi: 10.3945/ajcn.110.005611
 123. Wang ZH, Hsu CC, Huang CN, Yin MC. Antiglycative effects of oleoic acid and ursolic acid in kidney of diabetic mice. *Eur J Pharm* 2010; 628(1-3): 255-260. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.11.019
 124. Kunkel SD, Suneja M, Ebert SM et al. mPNA expression signatures of human skeletal muscle atrophy identify a natural compound that increases muscle mass. *Cell Metab* 2011; 13(6): 627-638. doi: 10.1016/j.cmet.2011.03.020
 125. Sakuma K, Yamaguchi A. Novel intriguing strategies attenuating to sarcopenia. *J Aging Res* 2012; doi: 10.1155/2012/251217
 126. Attie KM, Borgstein NG, Yang Y et al. A single ascending-dose study of muscle regulator ACE-031 in healthy volunteers. *Muscle Nerve* 2013; 47(3): 416-423. doi: 10.1002/mus.23539
 127. Krivickas LS, Walsh R, Amato AA. Single muscle fiber contractile properties in adults with muscular dystrophy treated with MYO-029. *Muscle Nerve* 2009; 39(1): 3-9. doi: 10.1002/mus.21200
 128. Wissing ER, Millay DP, Vuagniaux G, Molkentin JD. Debio-025 is more effective than prednisone in reducing muscular pathology in *mdx* mice. *Neuromuscul Disord* 2010; 20(11): 753-760. doi: 10.1016/j.nmd.2010.06.016
 129. Tseng YC, Kulp SK, Lai IL et al. Preclinical investigation of the novel histone deacetylase inhibitor AR-42 in the treatment of cancer-induced cachexia. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(12): djv274. doi: 10.1093/jnci/djv274
 130. Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease state. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(7): 1807-1819. doi: 10.1681/ASN.2006010083
 131. Yu SCY, Khaw KSF, Jadcak AD, Visvanathan R. Clinical screening tools for sarcopenia and its management. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2016; doi: 10.1155/2016/5978523
 132. Franch HA. Nutrition and muscle catabolism in maintenance hemodialysis: does feeding make muscle cells selective self-eaters? *J Ren Nutr* 2009; 19(1): 86-90. doi: 10.1053/j.jrn.2008.10.009
 133. Beaudart C, Dawson A, Shaw SC et al. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. *Osteoporos Int* 2017; [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s00198-017-3980-9
 134. Kouidi E, Albani M, Natsis K et al. The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(3): 685-699
 135. Baskin KK, Winders BR, Olson EN. Muscle as a «Mediator» of systemic metabolism. *Cell Metab* 2015; 21(2): 237-248. doi: 10.1016/j.cmet.2014.12.021
 136. Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G et al. Exercise in patients on dialysis: a multicenter, randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2016; [Epub ahead of print]. doi: 10.1681/ASN.2016030378
 137. Konstantinidou E, Koukouvou G, Kouidi E et al. Exercise

training in patient with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *J Rehabil Med* 2002; 34(1): 40-45

138. Chen C-T, Lin S-H, Chen J-S, Hsu Y-J. Muscle wasting in hemodialysis patients: new therapeutic strategies for resolving an old problem. *Sci World J* 2013;643954; doi: 10.1155/2013/643954

139. Johansen KL, Painter P. Exercise in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(1): 126-134. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.10.008

140. Kopple JD, Wang H, Casaburi R et al. Exercise in maintenance hemodialysis patients induces transcriptional changes in genes favoring anabolic muscle. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(11): 2975-2986. doi: 10.1681/ASN.2006070794

141. Kirkman DL, Mullins P, Junglee NA et al. Anabolic exercise in hemodialysis patients: a randomized controlled pilot study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5(3): 199-207. doi: 10.1007/s13539-014-0140-3

142. Cheema B, Abas H, Smith B et al. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(5): 1594-1601. doi: 10.1681/ASN.2006121329

143. Dong J, Sundell MB, Pupim LB et al. The effect of resistance exercise to augment long-term benefits of intradialytic oral nutritional supplementation in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2011; 21(2): 149-159. doi: 10.1053/j.jrn.2010.03.004

Сведения об авторах:

Голубев Роман Владимирович, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория почечной недостаточности, зав. лабораторией. Тел.: (812) 338-69-14; E-mail: romvladgol@gmail.com
Roman V. Golubev, MD, PhD
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Renal Insufficiency, head. Phone: (812) 338-69-14; E-mail: romvladgol@gmail.com

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, директор. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru
Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, director. Phone: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Коростелева Наталья Юрьевна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория почечной недостаточности. Тел.: (812) 338-69-14

Natalya Yu. Korosteleva, MD, PhD
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Renal Insufficiency. Phone: (812) 338-69-14

Проф. Румянцев Александр Шаликович
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru
Prof. Alexandr Sh.Rumyantsev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: Russia, 199106, Saint Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint Petersburg State University Department of Faculty Therapy. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University Department of propedeutic of internal diseases. Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 04.02.17 г.
Принята в печать: 06.06.17 г.