

Т.А. Гребенникова, Т.Т. Цориев,
Ю.Р. Воробьева, Ж.Е. Белая



Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

Остеосаркопения: патогенез, диагностика и возможности терапии

Остеосаркопения, выделенная как отдельный синдром относительно недавно, в 2009 г., представляет собой сочетание саркопии и остеопении или остеопороза. Остеосаркопения развивается преимущественно в пожилом возрасте, приводит к снижению качества жизни пациентов, повышению риска падений и патологических переломов у ослабленных пациентов. При этом пациенты с остеосаркопенией имеют худшие показатели физических функций по сравнению с лицами, страдающими лишь одним из компонентов синдрома. Важную роль в профилактике остеосаркопии играют образ жизни пациентов, соблюдение режима питания с потреблением адекватного количества белка, расширение физической активности, превентивное назначение препаратов кальция и витамина D. В статье суммированы данные о распространенности, патогенезе, факторах риска остеосаркопии, приведены диагностические критерии заболевания и подробно рассмотрены направления медикаментозной терапии.

Ключевые слова: остеосаркопения, остеопороз, остеопения, саркопения, падения, деносумаб

Для цитирования: Гребенникова Т.А., Цориев Т.Т., Воробьева Ю.Р., Белая Ж.Е. Остеосаркопения: патогенез, диагностика и возможности терапии. *Вестник РАМН.* 2020;75(3):240–249. doi: 10.15690/vramn1243.

240

Введение

Увеличение средней продолжительности жизни населения планеты приводит к повышению распространенности заболеваний, связанных со старением организма. Саркопения и остеопения/остеопороз представляют собой хронические заболевания, которые часто диагностируются у ослабленных пожилых пациентов.

Термин «саркопения» был предложен в 1988 г. для обозначения дефицита мышечной массы [1]. В 2009 г. создана Европейская рабочая группа по изучению саркопии у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP), которая в 2010 г. выпустила консенсус по диагностике заболевания, где саркопения рассматривалась в аспекте уменьшения не только мышечной массы, но и мышечной силы [2]. Спустя 10 лет с учетом имеющихся результатов исследований некоторые положения были пересмотрены. Так, было изменено само определение саркопии: «прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, которое связано с повышением вероятности неблагоприятных событий, включая падения, переломы, ограничение физических

возможностей и смерть» [3]. На первый план теперь выходит оценка именно мышечной силы как лучшего прогностического фактора неблагоприятных исходов.

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [4]. Дифференциальная диагностика между остеопенией и остеопорозом основывается на результатах остеоденситометрии, при которой значения T-критерия от $-1,0$ до $-2,5$ SD относятся к остеопении, а $-2,5$ SD и менее рассматриваются как остеопороз.

Саркопения и остеопения имеют общие факторы риска и механизмы развития, что связано с наличием взаимосвязи между мио- и остеогенезом. Концепция «костно-мышечной единицы» естественным образом предполагает, что нарушение функции одного из звеньев этого комплекса неизбежно сказывается на другом. В связи с этим геронтологами Нилом Бинкли и Бьорном Бюрингом в 2009 г. был предложен новый термин — «остеосаркопения», обозначающий сочетание проявлений обоих патологических состояний: низкотравмати-

T.A. Grebennikova, T.T. Tsoriev, Yu.R. Vorobyova, Zh.E. Belaya

The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russian Federation

Osteosarcopenia: Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutic Approaches

Osteosarcopenia was identified as a separate syndrome in 2009, and is defined as a combination of sarcopenia and osteopenia/osteoporosis. Osteosarcopenia develops mainly in old age, leads to a decrease in quality of life, an increased risk of falls and low-traumatic fractures. Patients with osteosarcopenia have worse indicators of physical functions, compared with people suffering from only one of the components of the syndrome. An important role in the osteosarcopenia prevention is played by the lifestyle of patients, Adherence to diet with the consumption of adequate amount of protein, physical activity and preventive prescription of calcium and vitamin D are important for osteosarcopenia prevention. The article summarizes data on the prevalence, pathogenesis and risk factors of osteosarcopenia, provides diagnostic criteria for the disease and discusses therapeutic approaches.

Keywords: osteosarcopenia, osteoporosis, osteopenia, sarcopenia, falls, denosumab.

For citation: Grebennikova TA, Tsoriev TT, Vorobyova YuR, Belaya ZhE. Osteosarcopenia: Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutic Approaches. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(3):240–249. doi: 10.15690/vramn1243.

ческие переломы, возникающие при падениях, которые происходят вследствие ослабленности возрастными изменениями скелетной мускулатуры [5]. Пожилые люди с остеосаркопенией имеют худшие показатели физических функций и больше подвержены переломам, кроме того, смертность у них выше по сравнению с лицами, страдающими лишь одним из компонентов синдрома [6]. Следовательно, для профилактики развития переломов необходима оценка мышечной силы и массы для исключения саркопении, а при выявлении остеосаркопении лечение должно быть направлено как на укрепление скелета, так и на развитие мышц.

Эпидемиология

Набор пика костной массы происходит к 30 годам, после чего отмечается постепенное снижение минеральной плотности костной ткани (МПК). Подсчитано, что с 30 до 70 лет потеря костной массы может составлять 30%, причем более серьезные изменения происходят у женщин в постменопаузе [7]. Согласно данным Национального исследования здоровья и питания III (NHANES III), в США насчитывается более 40 млн людей с остеопенией [8], подобная распространенность наблюдается и в России — около 20 млн человек [9]. В отличие от костной, мышечная масса достигает своего пика раньше — в возрасте около 25 лет. К 50 годам она уменьшается примерно на 5%, после чего ежегодная потеря составляет 1–2%, что в итоге к 80 годам приводит к уменьшению мышечной массы на 30% [10]. Предполагается, что распространенность саркопении с клинически значимыми проявлениями составляет 13% у лиц в возрасте 60–70 лет и 50% у лиц старше 80 лет [2]. EWGSOP было подсчитано, что распространенность данного заболевания среди населения составляет до 33% [11]. Таким образом, саркопения (отвечающая диагностическим критериям — см. раздел «Диагностика») в настоящее время затрагивает около 50 млн человек во всем мире и в течение следующих 40 лет может развиться у более чем 200 млн [2].

Остеосаркопения — недавно введенное понятие, поэтому сравнительно мало исследований, оценивающих ее эпидемиологию. В Италии было установлено,

что из 300 женщин с переломами у 58% имелась саркопения [12]. В другом исследовании, проведенном в Великобритании, было показано, что у женщин в постменопаузе распространенность саркопении составляла 25% среди пациенток с остеопенией и 50% — среди пациенток с остеопорозом [6].

Патофизиология

В развитии остеосаркопении главную роль, конечно, играют возрастные изменения в костной и мышечной тканях. Тем не менее имеются и другие факторы риска (табл. 1), которые могут усугублять течение остеосаркопении, поэтому их необходимо учитывать при подборе терапии [13]. Так, например, женский пол предрасполагает к развитию остеосаркопении. Это связано с тем, что мужчины к 30 годам набирают более высокий пик как костной (на 25%), так и мышечной (на 40%) массы, при этом мышечная сила мужчин на 60% больше по сравнению с женщинами. Более высокая МПК объясняется антропометрическими параметрами: мужчины в среднем на 8% выше женщин, их кости крупнее, что влияет на результаты денситометрического исследования [14]. Снижение уровня половых гормонов в пожилом возрасте как у женщин, так и мужчин является фактором развития остеосаркопении [15]. Так, тестостерон за счет воздействия на фибробласты посредством активации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и частичного влияния на дофаминергические рецепторы способствует повышению мышечной и соответственно костной массы [16]. Эстрогены также способствуют возрастанию МПК за счет увеличения преимущественно кортикальной костной ткани. Поэтому восполнение дефицита половых гормонов рассматривается в качестве одной из стратегий профилактики остеосаркопении.

Выделяют первичную остеосаркопению, связанную со старением организма, и вторичную вследствие наличия системных заболеваний (ХОБЛ, ВИЧ-инфекция и др.), которая может развиваться у лиц молодого возраста. К наиболее частым причинам вторичной остеосаркопении относятся прием глюкокортикоидных гормонов и сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа). Патогенетические

Таблица 1. Факторы риска остеосаркопении

Остеопороз (osteopenia)	Саркопения	Остеопороз + саркопения
Европеоидная или монголоидная раса. Низкотравматические переломы в анамнезе	Низкий уровень белка крови (альбумина). Прием ингибиторов АПФ. Инсульт. Дислипидемия	Возраст. Женский пол. Генетическая предрасположенность и другие факторы, связанные с наследственностью. Низкая масса тела. Ожирение. Сидячий образ жизни / малоподвижность. Курение. Высокое потребление алкоголя. Прием глюкокортикостероидов. Низкое потребление продуктов с достаточным содержанием кальция и белка. Низкий уровень витамина D. Гипогонадизм (для мужчин). Менопауза (для женщин). Гиперпаратиреоз. Низкий уровень гормона роста. Ревматоидный артрит. Хроническая болезнь почек. Проживание в доме престарелых

механизмы влияния данных патологических состояний до конца не изучены и представляют особый интерес для научных изысканий. Остеосаркопения — мультифакторное заболевание, развивающееся вследствие патологических механических, эндокринных, паракринных воздействий на костно-мышечную единицу. Среди гормональных факторов важную роль играют ИФР-1, половые гормоны, витамин D, изменение концентрации которых рассматривается в качестве звеньев патогенеза. Например, соматотропный гормон (СТГ) и ИФР-1 являются ключевыми регуляторами роста костей и мышц, опосредуя свои эффекты через несколько сигнальных путей, в связи с чем терапия гормоном роста рассматривалась в качестве метода лечения остеосаркопии. Кроме того, проводились пилотные исследования экспрессии генов с изучением эпигенетических механизмов патогенеза при эндокринных заболеваниях: акромегалии (характеризующейся избытком СТГ и ИФР-1) и болезни Иценко—Кушинга (которая рассматривалась как модель глюкокортикоидного остеопороза) [17, 18]. У пациентов с данными патологиями также изучалось содержание гормоноподобных соединений (фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23), остеокальцина, иризина, интерлейкина 6 (ИЛ-6), декорина, миостатина), продуцируемых костной и мышечной тканью [19]. Подобных работ как при первичной, так и вторичной остеосаркопии с каждым годом становится все больше, что в будущем, вероятно, позволит подробно объяснить пути взаимодействия между мио- и остеогенезом.

Сниженная физическая активность является доказанным фактором риска как остеопороза, так и саркопии у пожилых пациентов [20]. Это связано с тем, что при мышечных сокращениях, помимо увеличения мышечной массы, происходит ряд других важных изменений, в первую очередь в гуморальной регуляции костного ремоделирования: благодаря выделению в кровотоки ИЛ-6 происходит активация остеокальцина, и наоборот, выделение костной тканью биоактивного остеокальцина вызывает повышение секреции миоцитами ИЛ-6, усиливает потребление глюкозы и свободных жирных кислот мышцами и, как следствие, индуцирует гипертрофию мышечных волокон [21]. Кроме того, растяжение коллагеновых волокон и надкостницы, изменение механического давления (даже незначительное) на различные участки скелета и интенсивности кровоснабжения в подвергаемых нагрузке костях также оказывают влияние на обменные и репаративные процессы в костной и мышечной тканях [22–24]. С возрастом физическая активность, как правило, снижается, и большую часть времени пожилые пациенты ведут сидячий образ жизни. Кроме того, снижается калорийность рациона питания, уменьшается потребление белка, часто отмечается дефицит витамина D, что совокупно и по отдельности способствует снижению мышечной и костной массы. Также необходимо учитывать и негативное влияние потребления алкоголя и курения на мышечную и костную ткани [25].

Диагностика

Диагностика остеосаркопии в целом не представляет особой сложности, так как заключается в подтверждении одновременного наличия у пациента обеих составляющих — остеопороза (osteopenia) и саркопии.

Остеопения и остеопороз устанавливаются в соответствии с критериями ВОЗ в ходе проведения рентге-

новской остеоденситометрии по отклонениям значений T-критерия МПК от среднего значения для молодых здоровых лиц $\leq -1,0SD$ для остеопении и $\leq -2,5SD$ для остеопороза соответственно [26]. Кроме того, к критериям диагностики остеопороза помимо снижения МПК относят наличие патологических переломов крупных костей скелета (тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости, дистального отдела предплечья, хирургической шейки плечевой кости) и/или высокую индивидуальную 10-летнюю вероятность основных патологических переломов (согласно алгоритму FRAX®) [4].

Саркопения же представляет собой прогрессирующее патологическое снижение силы и массы скелетных мышц, которое превышает ожидаемое в процессе старения организма. Для скрининга саркопии используются опросник SARC-F (из пяти вопросов) или формула Ишии [27], включающая в себя возраст, окружность голени в области максимальной толщины икроножной мышцы и силу сжатия кисти.

Критериям диагностики саркопии являются:

- 1) низкая мышечная сила — оценивается по силе сжатия кисти с помощью динамометра (пороговое значение для подтверждения снижения мышечной силы — менее 27 кг (или деканьютонов для некоторых динамометров) для мужчин и менее 16 кг для женщин) или по результатам теста подъема со стула (затрачивание более >15 с на пять вставаний);
- 2) снижение мышечной массы — оценивается путем измерения мышечной массы конечностей с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (osteodensitometry). Пороговое значение — менее 20 кг для мужчин и менее 15 кг для женщин;
- 3) снижение функциональных возможностей — оценивается по скорости ходьбы (устанавливается при значении $\leq 0,8$ м/с), по краткой батарее тестов физического функционирования — КБТФФ (при соответствии 8 п. и менее), по тесту «встань и иди» на время (затрачивание 20 с и более), по ходьбе на 400 м (6 мин и более (незавершение теста в заданное время)).

Диагноз может быть установлен, если имеются два и более указанных признака [3]. Для измерения этих параметров в настоящее время используются различные инструменты: функциональные тесты, инструментальные методы, опросники (табл. 2). EWGSOP также предлагает алгоритм для диагностики и определения тяжести саркопии (рис. 1), который представляется достаточно удобным для использования в рутинной клинической практике, а также рекомендуется для применения в научных исследованиях [3].

Немедикаментозная терапия

Набор пика костной массы детерминирован генетически, в то время как потеря костной и мышечной массы связана с факторами окружающей среды. Из них особенно хорошо изучено негативное влияние употребления алкоголя и курения. В настоящее время убедительных данных о положительном эффекте от прекращения курения не получено, однако по результатам метаанализа спустя 10 лет отмечалось снижение риска перелома шейки бедренной кости [28].

В рамках немедикаментозного лечения остеосаркопии основное место занимают рекомендации по питанию и физической активности. Было выяснено, что физические упражнения являются стимулом для синтеза белков

Таблица 2. Клинические методы для измерения мышечной силы, мышечной массы и функциональных возможностей при саркопении (согласно рекомендациям Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых людей, EWGSOP2)

Показатель	Метод
Мышечная сила	Сила сжатия кисти. Тест с подъемом со стула
Мышечная масса (качество мышечной ткани)	Мышечная масса конечностей по результатам денситометрии. Мышечная масса тела, рассчитанная при биоимпедансометрии. Срез поясничного пояса при МСКТ или МРТ
Функциональные возможности	Скорость ходьбы. КБТФФ

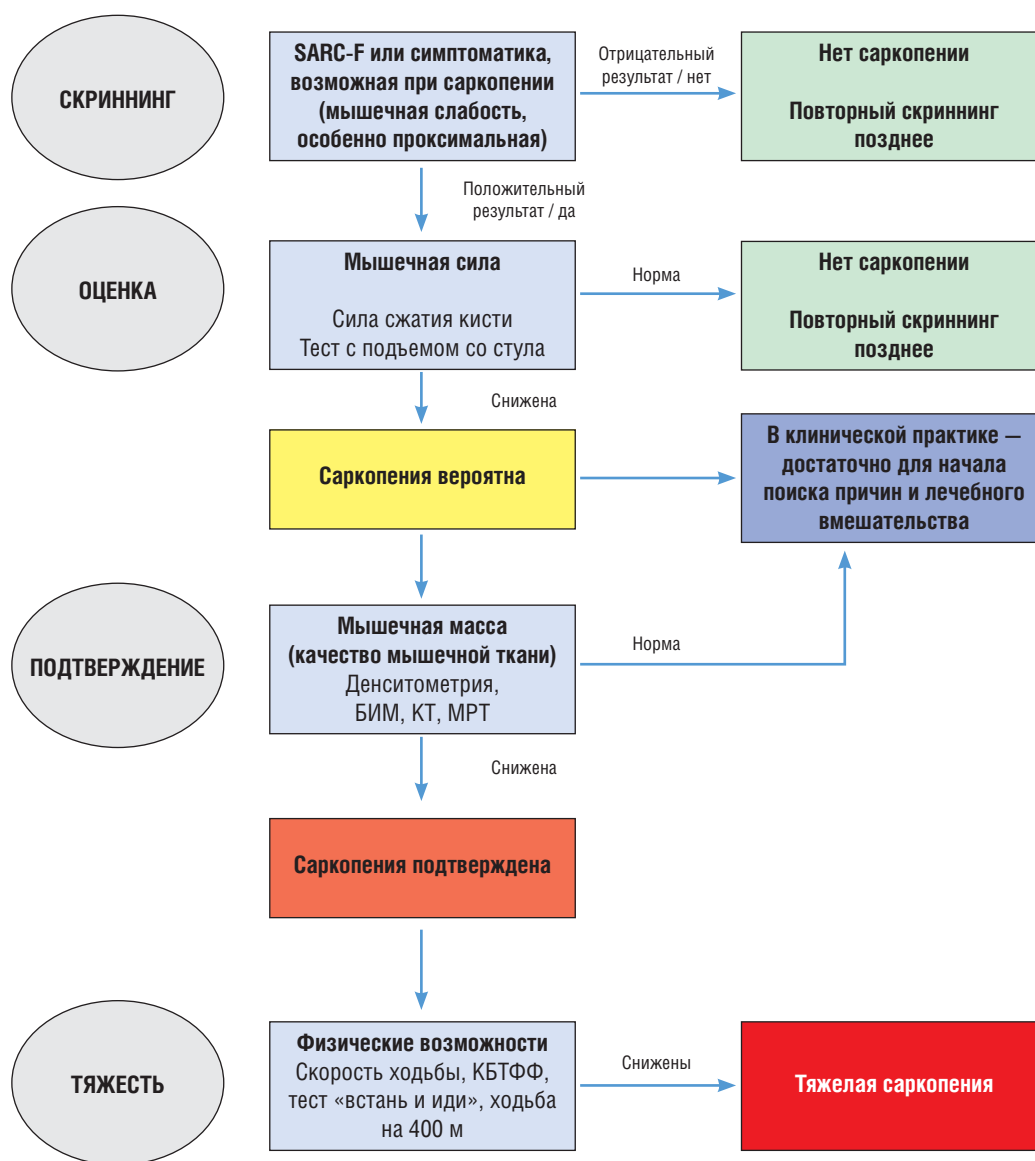


Рис. 1. Саркопения: алгоритм EWGSOP2 для скрининга, диагностики и количественной оценки тяжести в клинической практике (адаптировано из (Cruz-Jentoff, et al.)): БИМ — биоимпедансометрия; КБТФФ — краткая батарея тестов физического функционирования

мышечной ткани, а регулярная физическая активность не менее трех раз в неделю в течение, как минимум, 20 мин может значительно повысить мышечную и костную массу, увеличить мышечную силу, предотвращая падения и переломы у пожилых людей [11, 29]. Вместе с тем адекватное потребление кальция, витамина D, белка

представляет важным в лечении пациентов как с остеопенией, так и с саркопенией.

В отношении оптимального потребления кальция для профилактики потери МПК и роли дефицита кальция в патогенезе остеопороза долгое время велись дискуссии. Действительно независимо от возраста избыточное

потребление кальция способствует повышению МПК, однако не обязательно приводит к снижению риска переломов и может вызывать развитие мочекаменной болезни [30]. Для пожилых людей суточная норма потребления кальция составляет 1000–1200 мг [4, 13]. Как правило, с едой пожилые люди получают около 750 мг/сут, поэтому в таких случаях рекомендуется добавление пероральных препаратов кальция в дозе 500 мг/сут [13].

Витамин D играет одну из ключевых ролей в метаболизме костей и скелетных мышц. Однако среди пожилых пациентов очень часто встречается дефицит витамина D, что обусловлено низкой инсоляцией, снижением функции почек и недостаточным потреблением витамина D с продуктами питания. У таких пациентов отмечен более высокий риск падений и переломов, что связано со снижением мышечной силы и МПК. Употребление 700–800 МЕ витамина D (колекальциферол) в сутки ассоциировано с понижением риска падений, переломов бедра и смертности [31]. На сегодняшний день рекомендуется компенсация дефицита витамина D с поддержанием его уровня в крови ≥ 30 нг/мл, при этом профилактические дозы колекальциферола составляют 1000–2000 МЕ/сут [32].

Кроме перечисленного, для достижения терапевтического эффекта у пожилых пациентов важно адекватное потребление белка. Известно, что потребление животного белка более 0,8 мг/кг массы тела в день усиливает анаболизм мышечного белка, а также защищает от потери костной и мышечной массы. Белок, получаемый с продуктами питания, способствует увеличению реабсорбции кальция, снижению паратиреоидного гормона и увеличению выработки ИФР-1 [33]. Существуют особые клинические ситуации, например травмы, синдром мальабсорбции, хирургические вмешательства (особенно на желудочно-кишечном тракте), при которых потеря белка непроизвольно повышается. В таких случаях можно утверждать, что потребность в белке для пожилых людей должна быть выше, чем обычно. Однако необходимо помнить, что высокобелковая диета может способствовать снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развитию мочекаменной болезни у предрасположенных лиц. Также пациентам с прогрессирующим снижением СКФ часто рекомендуется ограничение белка с пищей. В настоящее время Европейская ассоциация по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза (ESCEO) рекомендует потребление белка с продуктами питания от 1,0 до 1,2 г/кг массы тела в день, что соответствует 20–25 г белка в каждый прием пищи [34]. Согласно рекомендациям Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) и Исследовательской группы PROT-AGE, суточная потребность в белке для лиц пожилого возраста составляет 1,2–1,5 г/кг массы тела в день, а для пациентов с недостаточным питанием — свыше 2 г/кг массы тела в день [35].

Возможности медикаментозной терапии остеосаркопении

Медикаментозное лечение остеосаркопении является новой областью для применения лекарственных препаратов. В связи с новизной выделенного заболевания в настоящее время имеется мало клинических исследований по препаратам, направленным на лечение остеосаркопении. Тем не менее такие работы ведутся, и с каждым годом их становится все больше. Далее представлены основные лекарственные препараты, которые

показали двойное влияние — как на прибавку МПК, так и на увеличение мышечной силы и потенциально могут использоваться для лечения остеосаркопении. Более того, ведутся клинические испытания фармакологических препаратов, созданных непосредственно для лечения нового синдрома комплекса.

Деносумаб

Деносумаб представляет собой полное человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета (RANKL). RANKL является компонентом основного сигнального пути остеокластогенеза — RANKL/RANK/OPG [36]. Блокируя RANKL, деносумаб тормозит созревание остеокластов и за счет подавления резорбции костной ткани приводит к увеличению МПК [37]. Эффективность терапии деносумабом была доказана в исследовании FREEDOM, в котором женщины с постменопаузальным остеопорозом на протяжении 36 мес получали деносумаб в дозе 60 мг 1 раз в 6 мес. Согласно результатам исследования, лечение деносумабом снижало риск как позвоночных, так и внепозвоночных патологических переломов, в том числе переломов шейки бедренной кости [38]. Вместе с тем было отмечено, что в группе пациентов, получавших деносумаб, наблюдалось меньшее количество падений (4,5%), чем в группе сравнения (5,7%) ($p = 0,02$) [38].

При изучении на крысах высокий уровень экспрессии RANKL приводил не только к потере МПК, но и к нарушению мышечной структуры и силы. Данные изменения связаны с прежде всего с увеличением секреции в мышцах Ptp- RG и миостатина. Однако повышение их уровня не настолько выражено, как при мышечной дистрофии [39], что позволяет предположить наличие других механизмов в развитии остеосаркопении. Деносумаб способствовал нивелированию перечисленных изменений не только у крыс с гиперэкспрессией RANKL, но и в мышечной модели остеосаркопении, что доказывает участие сигнального пути RANKL/RANK/OPG в снижении мышечной силы [40].

У людей положительное влияние деносумаба на функцию скелетных мышц впервые было отмечено при мышечной дистрофии [41]. В недавнем исследовании было показано, что у женщин с постменопаузальным остеопорозом в сочетании с мышечной слабостью, которые получали лечение деносумабом более трех лет, отмечалось увеличение мышечной силы, что коррелировало с повышением МПК [40]. Следует отметить, что в группе сравнения на фоне лечения бисфосфонатами взаимосвязи между мышечной силой и МПК не отмечалось. Вероятнее всего, влияние деносумаба на мышечную ткань происходит параллельно с антирезорбтивным действием в костной ткани и не является следствием замедления костного ремоделирования [40]. Данное специфическое действие деносумаба на мышцы, по-видимому, способствует снижению числа падений, что наблюдалось в исследовании FREEDOM.

Таким образом, помимо лечения остеопороза деносумаб может рассматриваться в качестве терапии саркопении и, следовательно, использоваться при остеосаркопении. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования по изучению непосредственного влияния деносумаба на мышечную ткань и ее функции.

Препараты тестостерона

Снижение уровня тестостерона с возрастом рассматривается как одна из причин развития остеосаркопении

[42]. Влияние тестостерона на костное ремоделирование осуществляется опосредованно, через преобразование тестостерона в эстрадиол [43], способствуя минерализации костной ткани и увеличению ее прочности [42], в то время как увеличение мышечной силы происходит за счет повышения синтеза белка [44], а также активирования бета-катенина в миоцитах с последующим усилением миогенеза [45]. Исследование эффективности препаратов тестостерона при остеосаркопении не проводилось, однако известны их положительные эффекты отдельно на МПК и мышечную силу у мужчин с гипогонадизмом [46]. Известно, что в низких дозах препараты тестостерона способствуют увеличению мышечной массы [47], а в более высоких дозах повышают и мышечную силу [46], причем как у мужчин, так и у женщин [48]. В 2019 г. опубликованы результаты клинического исследования применения препаратов тестостерона у пожилых мужчин, согласно результатам которого на фоне года лечения препаратами тестостерона отмечалось статистически значимое повышение минеральной плотности трабекулярной костной ткани, однако для изучения влияния тестостерона на снижение риска переломов необходимо более длительное наблюдение [49]. Кроме того, отмечены положительные эффекты терапии тестостероном на повышение мобильности пациентов, тем не менее снижения риска падений выявлено не было [50]. Таким образом, на основании имеющихся в настоящее время данных нельзя однозначно сказать об эффективности использования препаратов тестостерона в качестве монотерапии остеосаркопении, так как долгосрочные эффекты не изучены.

Селективные модуляторы андрогенных рецепторов

Селективные модуляторы андрогенных рецепторов (SARM), в отличие от тестостерона, с различной чувствительностью связываются с андрогенными рецепторами, обладают выраженным анаболическим эффектом преимущественно в мышечной и костной тканях, не влияя при этом на предстательную железу у мужчин и не вызывая андрогенизацию у женщин [51]. Первые стероидные SARM были разработаны в 1940-х годах, тогда как нестероидные синтезированы относительно недавно [52]. В связи с тем что SARM потенциально могут использоваться спортсменами для улучшения физических показателей, препараты данной группы с января 2008 г. запрещены Всемирным антидопинговым агентством для применения в спорте.

Нандролон является синтетическим анаболическим стероидом, который имеет химическую структуру, схожую с тестостероном, однако обладает умеренной андрогенной и более сильной анаболической активностью. Нандролон способствует увеличению мышечной массы, но в исследованиях не было доказано, что препарат повышает мышечную силу [53–55]. Проводилось клиническое исследование MK0773 (стероидный SARM) для лечения саркопении у пожилых женщин, однако препарат не показал статистически значимого повышения мышечной силы по сравнению с плацебо [56]. Исследование было прекращено из-за повышения риска развития сердечной недостаточности [57].

Препараты из группы нестероидных SARM находятся на различных стадиях клинических исследований. LGD-4033 способствовал увеличению мышечной массы при исследовании в группе молодых здоровых мужчин [58], однако долгосрочные эффекты препарата и его

влияние на мышечную силу не изучены. Препарат BMS-564929 находится на стадии доклинических исследований [57]. Энобосарм показал дозозависимое увеличение мышечной массы и расширение физической активности у здоровых женщин в постменопаузе и у пожилых мужчин [59]. У онкологических больных с кахексией на фоне терапии энобосармом отмечался набор мышечной массы, который, однако, был статистически незначим по сравнению с плацебо [60].

В целом препараты группы SARM в лечении саркопении не показали преимуществ перед тестостероном.

Гормон роста

При физиологическом старении организма уровень гормона роста и ИФР-1 снижается [61]. Эффективность лечения остеопороза гормоном роста изучалась во многих исследованиях, однако на фоне терапии не было отмечено прибавки МПК [62]. Его влияние на мышечную ткань впервые описано в 1990 г., когда выявили увеличение мышечной массы у пожилых мужчин на фоне приема препаратов гормона роста [61]. Впоследствии оказалось, что гормон роста не повышает мышечную силу у пожилых пациентов [63] и при длительном применении вызывает развитие таких побочных эффектов, как синдром запястного канала и гинекомастия [64]. Не было также выявлено повышения мышечной силы по данным динамометрии у пациентов с акромегалией, несмотря на визуальное увеличение мышечной массы [27].

Антитела к миостатину

Миостатин секретируется в мышцах и препятствует их избыточному росту [65]. Дефицит миостатина оказывает положительное влияние как на мышцы (вызывая их гипертрофию), так и на формирование костной ткани. В разработке находится несколько препаратов, которые представляют собой антитела к миостатину: стимуламб (MYO-029), ландогрозумаб (LY2495655), тревогрумаб (REGN1033) [57]. На мышинной модели антитела к миостатину вызывали увеличение мышечной массы и силы [66]. Во II фазе клинического исследования у пожилых людей (в возрасте старше 75 лет) с падениями в анамнезе ландогрозумаб способствовал набору мышечной массы и улучшению функциональных показателей мышечной силы [67]. Результаты доклинических исследований показали, что антитела к миостатину в сочетании с физической нагрузкой положительно влияют и на костную ткань, повышая МПК [68].

Альтернативным подходом к блокированию действия миостатина является конкурентное связывание его рецепторов. В стадии клинических испытаний находится препарат сотатерцепт (ACE-011) — гибридный белок рецептора активина ПА, через который осуществляет свое действие миостатин. Согласно доклиническим исследованиям, он и обладает анаболическим действием на костную ткань, и способствует увеличению мышечной массы [69]. Однако, учитывая выявленное положительное влияние препарата на гематологические показатели, в настоящее время проводятся клинические испытания сотатерцепта для лечения бета-талассемии и множественной миеломы [70]. Еще один препарат, блокирующий действие миостатина, — ACE-083, он прошел I фазу клинических испытаний на 58 здоровых женщинах в постменопаузе [71]. ACE-083 продемонстрировал статистически значимое увеличение мышечной массы, но положительного влияния на силу мышц выявлено не было, в связи с чем

исследование препарата в данном направлении было завершено (ClinicalTrials.gov).

Бимаграмаб — моноклональное антитело к рецепторам активина ПА и ПВ, изначально разрабатывался для лечения миозита, но не показал свою эффективность в II/III-фазах клинического исследования. Вместе с тем было продемонстрировано, что бимаграмаб увеличивает объем мышц, мышечную массу и функциональные показатели мышечной силы [72]. Кроме того, в клинических исследованиях было выявлено снижение жировой массы и инсулинорезистентности на фоне терапии препаратом. В настоящее время бимаграмаб находится во II фазе клинических исследований при саркопении, восстановлении после хирургического лечения перелома бедра и у пациентов с СД 2 типа и ожирением (ClinicalTrials.gov).

Все препараты, блокирующие действие миостатина, находятся на начальных этапах клинических исследований, однако некоторые из них уже продемонстрировали потенциал в лечении саркопении. Возможности медикаментозного воздействия на синтез миостатина, его биологическое действие продолжают изучаться, и данное направление представляется наиболее перспективным для лечения остеосаркопении в будущем.

246 Грелин

Грелин регулирует массу тела за счет влияния на аппетит и синтез СТГ гипофизом. У онкологических пациентов с кахексией агонист грелина — анаморелин — способствовал увеличению частоты приемов пищи, мышечной массы, но мышечная сила оставалась без изменений [73]. Мациморелин — пероральный агонист грелина, в связи со стимулирующим действием на секрецию СТГ он ранее был одобрен FDA для диагностики дефицита гормона роста у взрослых, а в настоящее время проходит клинические испытания для лечения кахексии (ClinicalTrials.gov). Капроморелин — агонист рецептора грелина — исследовался в группе пожилых пациентов с саркопенией в течение года [74]. Препарат увеличивал и мышечную массу, и мышечную силу по результатам функциональных проб, однако исследование было прекращено в связи с недостижением запланированного результата [74]. В целом представляется маловероятным, что агонисты грелина будут оказывать существенное влияние на функцию мышц у пациентов с саркопенией.

Активаторы быстрого скелетно-мышечного тропонина

Препараты данной группы нацелены на усиление ответа мышечных волокон на сигнал, поступающий от мотонейронов, за счет увеличения временного интервала, во время которого кальций связывается с тропониновым комплексом [57]. Тирасемтив — первый подобный препарат, проходил клинические исследования у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом, однако не показал достаточного эффекта, в связи с чем его дальнейшее изучение прекратилось. Препарат второго поколения — реддеземтив (СК-2127107) — продемонстрировал лучшую переносимость и эффективность, чем его предшественник, и находится во II фазе клинических ис-

следований у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом, со спинальной мышечной атрофией, с хронической обструктивной болезнью легких и у пожилых людей с ограниченными возможностями передвижения (ClinicalTrials.gov).

Заключение

В данной обзорной статье предпринята попытка обобщить имеющиеся данные об остеосаркопении. Важно отметить, что остеосаркопениея — комбинированный гериатрический синдром, имеющий различные негативные последствия для пациента: в первую очередь это повышенный риск падений, патологические переломы, снижение качества жизни, ограничение физической активности и смертность пациентов. Учитывая высокую вероятность инвалидизации больных и социально-экономическую нагрузку на общество, необходимы своевременные профилактика и диагностика данного состояния.

Для обеспечения должного понимания взаимодействия мио- и остеогенеза и воздействия внешних влияний на костно-мышечную единицу необходимо продолжать проводить исследования с целью уточнения патогенеза заболевания и, исходя из этого, разрабатывать таргетную терапию для комбинированного лечения остеопороза и саркопении.

В настоящее время наибольший вклад в ведение пациентов с подтвержденной остеосаркопенией вносит модификация образа жизни: отказ от алкоголя и курения, расширение физической активности пациентов, соблюдение рекомендаций по питанию. Из доступных на данный момент в клинической практике лекарственных препаратов в качестве медикаментозного лечения остеосаркопении может рассматриваться деносуаба, однако необходимо дальнейшее изучение его влияния на мышечную ткань.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена при финансовой поддержке стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам (конкурс 2019-2021) № СП-178.2019.4.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Т.А. Гребенникова — проведение поисково-аналитической работы по патофизиологии, возможностям медикаментозной терапии остеосаркопении, редактирование текста рукописи; Т.Т. Цориев — подготовка раздела по диагностике остеосаркопении в соответствии с последними данными, подготовка наглядных материалов статьи (таблицы, рисунок); Ю.В. Воробьева — проведение поисково-аналитической работы по патофизиологии и немедикаментозной терапии остеосаркопении; Ж.Е. Белая — редактирование, одобрение и направление рукописи на публикацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosenberg I. Summary comments. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(5):1231–1233. doi: 10.1093/ajcn/50.5.1231.
2. Cruz-Jentoft A, Baeyens J, Bauer J, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the Euro-

- pean Working Group on sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
3. Cruz-Jentoft A, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601–601. doi: 10.1093/ageing/afz046.
 4. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — № 6. — С. 392–426. [Mel'nichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LY, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392–426. (In Russ.)]
 5. Binkley N, Buehring B. Beyond FRAX®: it's time to consider "Sarco-Osteopenia". *J Clin Dent*. 2009;12(4):413–416. doi: 10.1016/j.jocd.2009.06.004.
 6. Huo Y, Suriyaarachchi P, Gomez F, et al. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(4):290–295. doi: 10.1016/j.jamda.2014.10.018.
 7. Cheung AM, Papaioannou A, Morin S, et al. Postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(21):2095–2097. doi: 10.1056/nejmc1602599.
 8. Wright N, Looker A, Saag K, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res*. 2014;29(11):2520–2526. doi: 10.1002/jbmr.2269.
 9. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии // *Остеопороз и остеопатии*. — 2011. — Т. 14. — № 2. — С. 3–6. doi: 10.14341/osteo201123-6. [Lesnyak O. Audit sostoyaniya problemy osteoporoza v stranakh vostochnoy evropy i tsentral'noy azii. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2011;14(2):3–6. doi: 10.14341/osteo201123-6. (In Russ.)]
 10. Lauretani F, Russo C, Bandinelli S, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003;95(5):1851–1860. doi: 10.1152/jappphysiol.00246.2003.
 11. Cruz-Jentoft A, Landi F, Schneider S, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):748–759. doi: 10.1093/ageing/afu115.
 12. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, et al. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;52(1):71–74. doi: 10.1016/j.archger.2010.02.002.
 13. Fatima M, Brennan-Olsen S, Duque G. Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X1986700. doi: 10.1177/1759720X19867009.
 14. Laurent M, Dubois V, Claessens F, et al. Muscle-bone interactions: from experimental models to the clinic? A critical update. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;432:14–36. doi: 10.1016/j.mce.2015.10.017.
 15. Ucer S, Iyer S, Kim H, et al. The effects of aging and sex steroid deficiency on the murine skeleton are independent and mechanistically distinct. *J Bone Miner Res*. 2016;32(3):560–574. doi: 10.1002/jbmr.3014.
 16. Dubois V, Simitsidellis I, Laurent M, et al. Enobosarm (GTx-024) modulates adult skeletal muscle mass independently of the androgen receptor in the satellite cell lineage. *Endocrinology*. 2015;156(12):4522–4533. doi: 10.1210/en.2015-1479.
 17. Гребеникова Т.А., Белая Ж.Е., Никитин А.Г., и др. Экспрессия микро-РНК, регулирующих костное ремоделирование, в плазме крови у пациентов с акромегалией // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — № 3. — С. 32–37. doi: 10.14341/omet2017332-37. [Grebennikova T, Belaya Z, Nikitin A, et al. Expression of microRNA related to bone remodeling regulation in plasma in patients with acromegaly. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):32–37. doi: 10.14341/omet2017332-37. (In Russ.)]
 18. Никитин А.Г., Белая Ж.Е., Бровкина О.И., и др. Эпигенетическая регуляция в костной ткани // *Остеопороз и остеопатии*. — 2016. — Т. 19. — № 1. — С. 15–16. [Nikitin AG, Belaya ZhE, Brovkina OI, et al. Epigenetic regulation in bone tissue. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(1):15–16. (In Russ.)]
 19. Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Содержание миокинов в сыворотке крови у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом и акромегалией: одномоментное исследование «случай–контроль» // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2016. — Т. 71. — № 3. doi: 10.15690/vramn659. [Tsoriev TT, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Serum myokines levels in patients with endogenous cushing syndrome and acromegaly: cross-sectional case-control study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3). doi: 10.15690/vramn659. (In Russ.)]
 20. Daly R. Exercise and nutritional approaches to prevent frail bones, falls and fractures: an update. *Climacteric*. 2017;20(2):119–124. doi: 10.1080/13697137.2017.1286890.
 21. Mera P, Laue K, Ferron M, et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise. *Cell Metab*. 2016;23(6):1078–1092. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.004.
 22. Colnot C, Zhang X, Knothe Tate ML. Current insights on the regenerative potential of the periosteum: molecular, cellular, and endogenous engineering approaches. *J Orthop Res*. 2012;30:1869–1878. doi: 10.1002/jor.22181.
 23. Evans SF, Parent JB, Lasko CE, et al. Periosteum, bone's "smart" bounding membrane, exhibits direction-dependent permeability. *J Bone Miner Res*. 2013;28:608–617. doi: 10.1002/jbmr.1777.
 24. Henrotin Y. Muscle: a source of progenitor cells for bone fracture healing. *BMC Med*. 2011;9:136. doi: 10.1186/1741-7015-9-136.
 25. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1). doi: 10.1007/s11657-017-0324-5.
 26. Kanis J, Melton L, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2009;9(8):1137–1141. doi: 10.1002/jbmr.5650090802.
 27. Ishii S, Tanaka T, Shibasaki K, et al. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14:93–101. doi: 10.1111/ggi.12197.
 28. Shen G, Li Y, Zhao G, et al. Cigarette smoking and risk of hip fracture in women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Injury*. 2015;46(7):1333–1340. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.008.
 29. Hirschfeld H, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2781–2790. doi: 10.1007/s00198-017-4151-8.
 30. Cuenca-Sánchez M, Navas-Carrillo D, Orenes-Piñero E. Controversies surrounding high-protein diet intake: satiating effect and kidney and bone health. *Adv Nutr*. 2015;6(3):260–266. doi: 10.3945/an.114.007716.
 31. Cramer J, Cruz-Jentoft A, Landi F, et al. Impacts of high-protein oral nutritional supplements among malnourished men and women with sarcopenia: a multicenter, randomized, double-blinded, controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(11):1044–1055. doi: 10.1016/j.jamda.2016.08.009.
 32. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — № 4. — С. 60–84. doi: 10.14341/probl201662460-84. [Pigarova E, Rozhinskaya L, Belaya J, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60–84. doi: 10.14341/probl201662460-84. (In Russ.)]
 33. Rizzoli R, Stevenson J, Bauer J, et al. Erratum to "The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and

- Osteoarthritis (ESCEO)”. *Maturitas*. 2015;80(3):337. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.11.005.
34. Kanis J, Cooper C, Rizzoli R, et al. Correction to: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019. doi: 10.1007/s00198-019-05184-3.
 35. Deutz N, Bauer J, Barazzoni R, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr*. 2014;33(6):929–936. doi: 10.1016/j.clnu.2014.04.007.
 36. Kearns A, Khosla S, Kostenuik P. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2007;29(2):155–192. doi: 10.1210/er.2007-0014.
 37. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза — применение моноклональных человеческих антител к RANKL (деносумаб) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2011. — № 2. — С. 1. [Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa. Novye napravleniya v terapii osteoporoz — primeneniye monoklonal'nykh chelovecheskih antitel k RANKL (denosumab). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2011;2:1. (In Russ.)]
 38. Cummings S, Martin J, McClung M, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Obstet Gynecol Surv*. 2009;64(12):805–807. doi: 10.1097/01.ogx.0000363236.41902.96.
 39. Dong H, Huang H, Yun X, et al. bilirubin increases insulin sensitivity in leptin-receptor deficient and diet-induced obese mice through suppression of ER stress and chronic inflammation. *Endocrinology*. 2014;155(3):818–828. doi: 10.1210/en.2013-1667.
 40. Bonnet N, Bourgoin L, Biver E, et al. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass. *J Clin Invest*. 2019;129(8):3214–3223. doi: 10.1172/jci125915.
 41. Lefkowitz S, Lefkowitz D, Kethley J. Treatment of facioscapulothoracic muscular dystrophy with Denosumab. *Am J Case Rep*. 2012;13:66–68. doi: 10.12659/ajcr.882771.
 42. Tracz M, Sideras K, Boloña E, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2011–2016. doi: 10.1210/jc.2006-0036.
 43. LeBlanc E, Nielson C, Marshall L, et al. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3337–3346. doi: 10.1210/jc.2009-0206.
 44. Wolfe R, Ferrando A, Sheffield-Moore M, et al. Testosterone and muscle protein metabolism. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(1):S55–S60. doi: 10.1016/s0025-6196(19)30644-5.
 45. Haren M, Siddiqui A, Armbrrecht H, et al. Testosterone modulates gene expression pathways regulating nutrient accumulation, glucose metabolism and protein turnover in mouse skeletal muscle. *International Journal of Andrology*. 2011;34(1):55–68. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01061.x.
 46. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, et al. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):678–688. doi: 10.1210/jc.2004-1184.
 47. Wittert G, Chapman I, Haren M, et al. Oral testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low-normal gonadal status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(7):M618–M625. doi: 10.1093/gerona/58.7.m618.
 48. Morley J, Perry H. Androgens and women at the menopause and beyond. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(5):M409–M416. doi: 10.1093/gerona/58.5.m409.
 49. Snyder P, Kopperdahl D, Stephens-Shields A, et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone. *JAMA Intern Med*. 2017;177(4):471. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9539.
 50. Bhasin S, Ellenberg S, Storer T, et al. Effect of testosterone replacement on measures of mobility in older men with mobility limitation and low testosterone concentrations: secondary analyses of the Testosterone Trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(11):879–890. doi: 10.1016/s2213-8587(18)30171-2.
 51. Mohler M, Bohl C, Jones A, et al. Nonsteroidal selective androgen receptor modulators (SARMs): dissociating the anabolic and androgenic activities of the androgen receptor for therapeutic benefit. *J Med Chem*. 2009;52(12):3597–3617. doi: 10.1021/jm900280m.
 52. Bhasin S, Jasuja R. Selective androgen receptor modulators as function promoting therapies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(3):232–240. doi: 10.1097/mco.0b013e32832a3d79.
 53. Sharma S, Arneja A, McLean L, et al. Anabolic steroids in COPD: a review and preliminary results of a randomized trial. *Chron Respir Dis*. 2008;5(3):169–176. doi: 10.1177/1479972308092350.
 54. Frisoli A, Chaves P, Pinheiro M, et al. The effect of nandrolone decanoate on bone mineral density, muscle mass, and hemoglobin levels in elderly women with osteoporosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(5):648–653. doi: 10.1093/gerona/60.5.648.
 55. Macdonald J, Marcora S, Jibani M, et al. Nandrolone decanoate as anabolic therapy in chronic kidney disease: a randomized phase II dose-finding study. *Nephron Clinical Practice*. 2007;106(3):c125–c135. doi: 10.1159/000103000.
 56. Papanicolaou D, Ather S, Zhu H, et al. A phase IIA randomized, placebo-controlled clinical trial to study the efficacy and safety of the selective androgen receptor modulator (SARM), MK-0773 in female participants with sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(6):533–543. doi: 10.1007/s12603-013-0335-x.
 57. Morley J. Pharmacologic options for the treatment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int*. 2015;98(4):319–333. doi: 10.1007/s00223-015-0022-5.
 58. Basaria S, Collins L, Dillon E, et al. The safety, pharmacokinetics, and effects of LGD-4033, a novel nonsteroidal oral, selective androgen receptor modulator, in healthy young men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;68(1):87–95. doi: 10.1093/gerona/gls078.
 59. Dalton J, Barnette K, Bohl C, et al. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2(3):153–161. doi: 10.1007/s13539-011-0034-6.
 60. Dobs A, Boccia R, Croot C, et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):335–345. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70055-x.
 61. Rudman D, Feller A, Nagraj H, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med*. 1990;323(1):1–6. doi: 10.1056/nejm199007053230101.
 62. Barake M, Arabi A, Nakhoul N, et al. Effects of growth hormone therapy on bone density and fracture risk in age-related osteoporosis in the absence of growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;59(1):39–49. doi: 10.1007/s12020-017-1440-0.
 63. Kim MJ, Morley JE. The hormonal fountains of youth: myth or reality? *J Endocrinol Invest*. 2005;28(11):5–14.
 64. Liu H, Bravata D, Olkin I, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med*. 2007;146(2):104. doi: 10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00005.
 65. Elkina Y, von Haehling S, Anker S, et al. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2(3):143–151. doi: 10.1007/s13539-011-0035-5.
 66. Camporez J, Petersen M, Abudukadier A, et al. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(8):2212–2217. doi: 10.1073/pnas.1525795113.
 67. Becker C, Lord S, Studenski S, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised,

- phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):948–957. doi: 10.1016/s2213-8587(15)00298-3.
68. Tang L, Gao X, Yang X, et al. Combination of weight-bearing training and Anti-MSTN polyclonal antibody improve bone quality in rats. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2016;26(6):516–524. doi: 10.1123/ijsnem.2015-0337.
69. Attie K, Borgstein N, Yang Y, et al. A single ascending-dose study of muscle regulator ace-031 in healthy volunteers. *Muscle Nerve.* 2012;47(3):416–423. doi: 10.1002/mus.23539.
70. Scullen T, Santo L, Vallet S, et al. Lenalidomide in combination with an activin A-neutralizing antibody: preclinical rationale for a novel anti-myeloma strategy. *Leukemia.* 2013;27(8):1715–1721. doi: 10.1038/leu.2013.50.
71. Glasser C, Gartner M, Wilson D, Miller B, Sherman M, Attie K. Locally acting ACE-083 increases muscle volume in healthy volunteers. *Muscle Nerve.* 2018;57(6):921–926. doi: 10.1002/mus.26113.
72. Amato A, Sivakumar K, Goyal N, et al. Treatment of sporadic inclusion body myositis with bimagrumab. *Neurology.* 2014;83(24):2239–2246. doi: 10.1212/wnl.0000000000001070.
73. Garcia J, Boccia R, Graham C, et al. Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):108–116. doi: 10.1016/s1470-2045(14)71154-4.
74. White H, Petrie C, Landschulz W, et al. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1198–1206. doi: 10.1210/jc.2008-0632.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Гребенникова Татьяна Алексеевна, к.м.н. [*Tatiana A. Grebennikova*, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., 117036, Moscow, Russia]; e-mail: grebennikova@hotmail.com, SPIN-код: 4380-5447, ORCID: 0000-0003-1413-1549

Цориев Тимур Тамерланович, к.м.н. [*Timur T. Tsooriev*, MD]; e-mail: timur.tsooriev@gmail.com, SPIN-код: 7234-2499, ORCID: 0000-0001-9074-2291

Воробьёва Юлия Романовна, клинический ординатор [*Juliya R. Vorobeva*, Resident]; e-mail: ju.vorobeva.ru@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2884-1349

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [*Zhanna E. Belaya*, MD, PhD]; e-mail: jannabelaya@gmail.com, SPIN-код: 4746-7173, ORCID: 0000-0002-6674-6441