

Саркопения хронических болезней печени. Можем ли мы предвидеть осложнения?

У.Р. Салимов^{✉1}, И.О. Стома², Д.А. Федорук¹, А.А. Ковалев², А.Е. Щерба¹, О.О. Руммо¹

¹ ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»,
220045, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, д. 8;

² УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
246000, Республика Беларусь, Гомель, ул. Ланге, д. 5

✉ Автор, ответственный за переписку: Умид Равшанович Салимов, канд. мед. наук, докторант отделения трансплантации МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии, ussalimov@gmail.com

Аннотация

Введение. Саркопения является частым осложнением хронических прогрессирующих болезней печени. В этой связи множество современных научных работ посвящено изучению влияния саркопении на течение заболевания печени. В то же время множество работ проводится и в отношении корреляционной взаимосвязи саркопении у пациентов с циррозом печени и по частоте ранних осложнений трансплантации печени. В этой связи мы провели собственное ретроспективное исследование корреляционной взаимосвязи саркопении у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Цель. Определить корреляционную взаимосвязь степени саркопении с частотой развития осложнений цирроза печени у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени.

Материал и методы. В собственное ретроспективное наблюдательное исследование были включены 87 пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени и проходивших лечение в ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии». Оценку саркопении проводили с использованием компьютерно-томографической методики оценки индексированных показателей оценки мышечной массы пациента. Математическую обработку проводили с использованием одобренного FDA ПО OsirixTM (Pixteo SARL, Швейцария). Исследование проводили в рамках проекта «ClinicalTrials: NCT04281797».

Результаты. Индекс массы тела имеет значимую корреляционную взаимосвязь с наличием саркопении ($r_s = -0,48$, 95%CI [-0,65; -0,27]). При этом группы пациентов с и без саркопении существенно различались ($p < 0,0001$), (g Хеджеса = -0,93, 95%CI [-1,37; -0,48]). В группах пациентов с различными этиологическими факторами хронических заболеваний печени саркопения встречалась чаще всего среди пациентов с аутоиммунными гепатитами, при этом неравномерное распределение по частоте возникновения саркопении в различных нозологических группах носило значимый характер ($p = 0,028$; $\chi^2 = 14,1$).

Заключение. Индекс массы тела важен в диагностике прогрессирующей потери мышечной массы у пациентов с хроническими прогрессирующими болезнями печени. Однако корреляционная взаимосвязь индексированных показателей скелетной мускулатуры и индекса массы тела существенно отличается между пациентами с саркопенией и без. Кроме того, в нашем исследовании была показана статистически значимая разница возникновения саркопении у пациентов, находящихся в листе ожидания в различных этиологических группах. Таким образом, дальнейшие широкие рандомизированные исследования в указанном направлении сегодня представляются крайне актуальными.

Ключевые слова: саркопения, печеночная энцефалопатия, цирроз печени, декомпенсированный цирроз, хронические болезни печени, компьютерная томография, печеночно-мышечная ось, печеночно-интестинальная ось

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Салимов У.Р., Стома И.О., Федорук Д.А., Ковалев А.А., Щерба А.Е., Руммо О.О. Саркопения хронических болезней печени. Можем ли мы предвидеть осложнения? *Трансплантология*. 2022;14(4):408–420. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-408-420>

Sarcopenia in chronic liver disease, can we predict complications?

U.R. Salimov^{✉1}, I.O. Stoma², D.A. Fedoruk¹, A.A. Kovalev², A.E. Scherba¹, O.O. Rummo¹

¹ Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology,
8 Semashko St., Minsk 220045 Republic of Belarus;

² Gomel State Medical University,
5 Lange St., Gomel 246000 Republic of Belarus

✉Corresponding author: Umid R. Salimov, Cand. Sci. (Med.), Doctoral Researcher of the Transplantation Department,
Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, ussalimov@gmail.com

Abstract

Introduction. Sarcopenia is a common complication of chronic liver disease. Today many studies are devoted to sarcopenia impact on the course of liver diseases. At the same time, many studies are being performed on the correlation of sarcopenia in patients with cirrhosis of the liver and the incidence of early complications after liver transplantation. In this regard, we conducted our own retrospective study of the correlation relationship of sarcopenia in patients with chronic liver diseases.

Aim. To determine the correlation between the severity of sarcopenia and the incidence of complications of liver cirrhosis in patients on the waiting list for liver transplantation.

Material and methods. In our own retrospective observational study, 87 patients suffering from chronic liver diseases and treated at the Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology were included. The assessment of sarcopenia was carried out using the CT technique for assessing indexed parameters of the patient's muscle mass. Mathematical processing was performed using the FDA-approved OsirixTM software. The study was conducted within the framework of the project "ClinicalTrials: NCT04281797"

Results. Body mass index was significantly correlated with the presence of sarcopenia ($r_{pb} = -0.48$, 95% CI [-0.65;-0.27]). At the same time, the groups of patients with and without sarcopenia differed significantly ($p < 0.0001$), (Hedges $g = -0.93$, 95% CI [-1.37;-0.48]). In groups of patients with various etiological factors of chronic liver diseases, sarcopenia occurred most often among patients with autoimmune hepatitis, while the uneven distribution of the incidence of sarcopenia in different nosological groups was significant ($p = 0.028$; $\chi^2 = 14.1$).

Conclusion. Body mass index plays an important prognostic role in muscle mass loss among patients with clinically advanced liver disease. However, skeletal muscle index and Body Mass Index differ significantly between patients with and without sarcopenia. In addition, our study showed a significant difference in the occurrence of sarcopenia in patients on the waiting list of different etiological groups. Thus, further extensive randomized studies in this direction are needed today.

Keywords: sarcopenia, hepatic encephalopathy, hepatic encephalopathy, liver cirrhosis, decompensated cirrhosis, chronic liver disease, computed tomography, liver muscle axis, gut liver axis

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Salimov UR, Stoma IO, Fedoruk DA, Kovalev AA, Scherba AE, Rummo OO. Sarcopenia in chronic liver disease, can we predict complications? *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(4):408-420. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-408-420>

АБП – алкогольная болезнь печени
АИГ – аутоиммунный гепатит
ВГ – вирусный гепатит
ВК – болезнь Вильсона–Коновалова
ИМТ – индекс массы тела
ИСМ – индекс массы скелетной мускулатуры
КТ – компьютерно-томографическая
КЦП – криптогенный цирроз печени

МКБ – международная классификация болезней
ОНКО – группа пациентов с онкологическим поражением
печени
ПИН – паразитарная инвазия печени
ПЭ – печеночная энцефалопатия
ХПБП – хронические прогрессирующие болезни печени
СТР – Child–Turcotte–Pugh

Введение

Впервые термин «саркопения» был введен Ирвином Розенбергом в 1989 году в статье

«Краткие комментарии: эпидемиологические и методологические проблемы при определении статуса питания пожилых людей» опубликованной в журнале "American Journal of Clinical

Nutrition". В ней автор указывает на необходимость дальнейшего изучения изменения метаболического статуса возрастных пациентов, акцентируя свое внимание на сопутствующих патологиях и снижении мышечной массы тела [1]. С того времени большое число работ было посвящено проблеме саркопении и ее влиянию как на течение различных патологических процессов, так и на результаты лечения отдельных видов патологий. Было опубликовано большое количество ретроспективных и проспективных работ и обширных метаанализов. В этой связи сегодня накоплен большой опыт в области клинической нутрициологии. Однако многие процессы, в частности касающиеся механизмов развития саркопении при различных хронических заболеваниях, по-прежнему остаются не до конца изученными [2, 3].

Кроме того, сам Ирвин Розенберг так описывал свои рассуждения о термине «саркопении» – «Потеря ли это мышечной массы и функции, связанной с возрастом, или болезнь нормального старения?» [4]. К тому же, несмотря на то что саркопения изначально рассматривалась как патология, связанная с утратой мышечной массы сопряженного со старением, многие работы были посвящены именно утрате мышечной массы в ходе нутритивного дисбаланса, сопряженного с другой органической патологией, напрямую не связанной с естественным процессом старения [5]. Несмотря на открытие саркопении в 1989 году и уже практически повсеместное применение термина как в клинической практике, так и в академических исследованиях, само понятие «саркопении» не регистрировалось в международной классификации болезней (МКБ) почти в течение 30 лет. Ситуация переменялась, когда в сентябре 2016 года саркопения была все-таки внесена в МКБ-10 как самостоятельная нозологическая единица, однако с пометкой – «сопряженная с возрастом».

В то же время о неполной ясности как в определении понятия, так и в самой структуре понимания данного патологического состояния, свидетельствует и тот факт, что сам термин «саркопении» был снова выведен из МКБ-11 пересмотра, то есть спустя 2 года от его регистрации [6].

Сегодня большой интерес вызывает связь саркопении с различными патологическими состояниями. Так, рядом авторов была определена связь саркопении с хроническими диффузными заболеваниями печени и, в частности, с их осложнениями, такими как печеночная энцефалопатия

(ПЭ), выраженная печеночная недостаточность, а также сопряжение тяжести саркопении с частотой послеоперационных осложнений. Значимым событием стала презентованная 2015 году в журнале "American College of Gastroenterology" шкала «MELD – Саркопении». Авторы данной публикации указывали на большую прогностическую значимость саркопении в отношении ранней смертности пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени [7]. Несмотря на высокое качество проведенного исследования, шкала так и не получила повсеместного применения, однако научный интерес к ней по-прежнему сохраняет свою актуальность.

В то же время в большом количестве работ, посвященных изучению саркопении у пациентов с хроническими прогрессирующими болезнями печени (ХПБП), полученные данные крайне противоречивы: ряд работ указывает на высокие значимые корреляции, другие, напротив, на отсутствие каких-либо статистически значимых результатов между выраженностью саркопении и степенью тяжести ХПБП. Еще больший интерес представляет гипотеза возможной взаимосвязи саркопении с микробиомом кишечника и короткоцепочечными жирными кислотами, играющими существенную роль в процессах формирования самой микробиоты. Исследования в этом направлении позволят открыть новые факты в понимании патофизиологических особенностей течения хронических заболеваний печени и их осложнений [8].

Сегодня не вызывает сомнения, что исследования в данном направлении, в частности носящими проспективный, контролируемый характер, являются критически необходимыми не только с академической, но и практической точки зрения [9]. В этой связи мы решили провести наше собственное обсервационное исследование.

Цель. Определить корреляционную взаимосвязь степени саркопении с частотой развития осложнений цирроза печени у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени.

Материал и методы

Дизайн работы был сформирован как ретроспективное обсервационное исследование, основанное на результатах изучения 87 пациентов, получавших стационарное лечение в ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии». Все пациенты были госпитализированы с диагнозом ХПБП различной этиологии в качестве основного

заболевания. Среди них 52 женщины и 35 мужчин. Возраст пациентов варьировал в диапазоне от 19 до 72 лет, (Mean=49,6; SD=12,2). Среднее значение MELD было 19,1 (SD=8,5). К Child-Turcotte-Pugh (СТП) функциональным классам было отнесено 18; 30; 31 пациентов согласно А, В, С классам. Для проведения анализа корреляционной взаимосвязи саркопении и нозологической формы ХПБП было сформировано семь групп исследования (рис. 1).

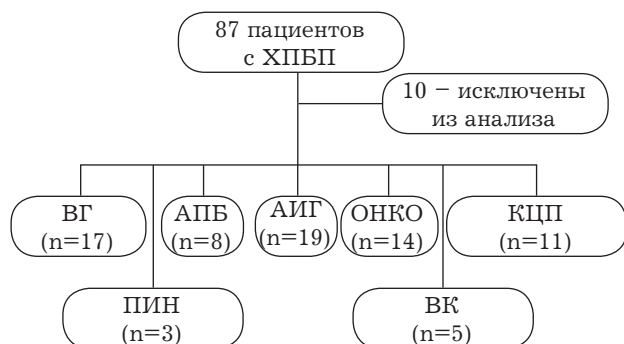


Рис. 1. Распределение пациентов по нозологическим группам исследования. ХПБП – хронические прогрессирующие болезни печени; ВГ – группа пациентов с вирусными гепатитами; АЛД – группа пациентов с алкогольной болезнью печени; АИГ – группа пациентов с аутоиммунной этиологией поражения печени; ОНКО – группа пациентов с онкологическим поражением печени; КЦП – группа пациентов с криптогенным циррозом печени; ПИН – группа пациентов с паразитарной инвазией печени; ВК – группа пациентов, страдающих болезнью Вильсона-Коновалова

Fig. 1. Distribution of patients by nosological study groups. CPLD, chronic progressive liver disease; VH, group of patients with viral hepatitis; ALD, group of patients with alcoholic liver disease; AIH, group of patients with autoimmune hepatitis; ONCO, a group of patients with liver cancer; CLC, group of patients with cryptogenic liver cirrhosis; PLI, a group of patients with parasitic liver invasion; WK, group of patients suffering from Wilson-Konovalov disease

Критерии включения. Все пациенты в возрасте от 18 до 75 лет, страдающие ХПБП, включены в лист ожидания трансплантации печени. Учитывая антропометрическую разность индексированных показателей мышечной массы тела для различных популяций, в исследование были включены только пациенты Восточно-Европейской популяции. Диагностику проводили на момент включения пациента в лист ожидания.

Критерии исключения. Пациенты, включенные в лист ожидания с целью проведения ретрансплантации печени, пациенты, ранее перенесшие трансплантацию других солидных органов. В ходе анализа корреляции саркопении и нозологической формы ХПБП из анализа были исключены 10 пациентов со смешанным диагно-

зом, затруднившим распределение пациентов согласно группам.

Регистрация исследования. Данное исследование проводили в спектре зарегистрированного исследования "ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04281797".

Интегральную оценку саркопении проводили с использованием компьютерно-томографической (КТ) методики оценки индексированных показателей мышечной массы пациента по методике "Segmentation And Linear Measurement For Body Composition Analysis". КТ-картирование проводили на КТ-сканере 640-slice CT "Aquilion One" (Toshiba, Japan). Обработку изображений проводили с использованием одобренного FDA ПО Osirix™ (Pixmeo SARL, Швейцария). За пороговое значение индекса массы скелетной мускулатуры (ИСМ), ниже которого состояние мышечной ткани расценивается как саркопении, принята стандартная формула деления вычисленной мышечной массы²/рост² (52,4 см²/м² для мужчин; 38,5 см²/м² для женщин). В качестве параметрических программных данных для картирования мышечной массы были использованы единицы Хаунсфилда в диапазоне от -29 до +150 HU. Оценку нативных изображений проводили на уровне середины поперечного среза L3 позвоночного столба.

Индекс массы тела (ИМТ). Пациенты были классифицированы как имеющие недостаточный вес (ИМТ<18,5), нормальный вес (ИМТ 18,5–24,9), избыточный вес (ИМТ 25–29,9) или страдающие ожирением (ИМТ >30) в соответствии с принятой классификацией Всемирной организации здравоохранения.

Оценку степени декомпенсации проводили на основании классификаций СТП, MELD и классификации энцефалопатии West-Heaven.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для описания полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики. Центральную тенденцию и вариацию признака при соответствии его распределения модели нормального распределения оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при распределении, отличном от нормального, – по значениям медианы и квартилей. Проверку распределения количественных данных на соответствие модели нормального распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значимость

межгрупповых различий нормально распределенных количественных переменных определяли с помощью t-критерия Стьюдента или в случае количества сравниваемых групп более двух с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим апостериорным сравнением. Значимость межгрупповых различий количественных переменных с распределением, отличным от нормального, определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Также оценивали размер эффекта (g Хеджеса (Hedges' g)). Для оценки значимости связи номинальных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера, для проверки соответствия эмпирического распределения частот теоретическому – критерий χ^2 Пирсона. Для оценки силы связи между количественными переменными применяли коэффициент корреляции Пирсона (r). Для оценки силы связи между бинарными переменными и количественными данными использовали точечный биссерийальный коэффициент корреляции r_{pb} . Рассчитывали показатели значимости диагностических тестов: чувствительность и специфичность. Уровень значимости α принят равным 0,05. Для расчетов и подготовки данных к анализу использован язык для статистической обработки данных R, пакеты dplyr, ggplot2, ggstatsplot [10–12].

Результаты

Средний общий ИМТ составил $25,49 \pm 4,6$. По полу распределение ИМТ было следующим: для мужского пола $26,66 \pm 4,273$; для женского пола $24,7 \pm 4,768$. Недостаточный ИМТ был диагностирован у 3 пациентов (3,4%). Избыточная масса тела была диагностирована у 37 пациентов (42,5%). Саркопения была выявлена у 37 пациентов (42,5%), 17 мужчин (19,5%) и 20 женщин (23%). При этом ИСМ в нашем исследовании составил в общей когорте пациентов: $46,08 \pm 10,28$; для мужского пола ($52,06 \pm 8,186$); для женского пола ($42,05 \pm 9,618$). ПЭ была диагностирована у 54 пациентов (61,3%). В соответствии с классификацией West–Heven распределение по классам тяжести ПЭ было следующим: I степень – 40 пациентов (47,1%); II степень – 13 пациентов (15,3%); III степень – 1 пациент (1,2%); IV степень не установлена. Медианное значение MELD составило 15 баллов (1-й и 3-й квартили: 12;25). К СТР функциональным классам было отнесено 18; 30; 35 пациентов согласно А, В, С функциональным классам, классификации West–Haven.

Индекс массы тела vs саркопения

Нами было обнаружено, что ИМТ имеет значимую корреляционную взаимосвязь с наличием саркопии ($r_{pb} = -0,48$, 95%CI [-0,65; -0,27]). Так, в общей когорте пациентов, страдающих ХПБП и наличием саркопии, отмечено значимое снижение ИМТ в сравнении с пациентами, у которых саркопии не осложнила течение основного заболевания. Так, медианное значение ИМТ у пациентов с развившейся саркопией и без нее составило 23,34 и 26,58 соответственно (Mean=23,21; 95%CI [22,06;24,35] и 27,17 (95%CI [25,83;28,52]) соответственно). Группы значимо различаются ($p < 0,0001$), также отмечается достаточно большой размер эффекта (g Хеджеса = -0,93, 95%CI [-1,37; -0,48]), что свидетельствует о существенном различии между группами. Следует отметить, что данный результат согласуется с результатами исследований других авторов (рис. 2).

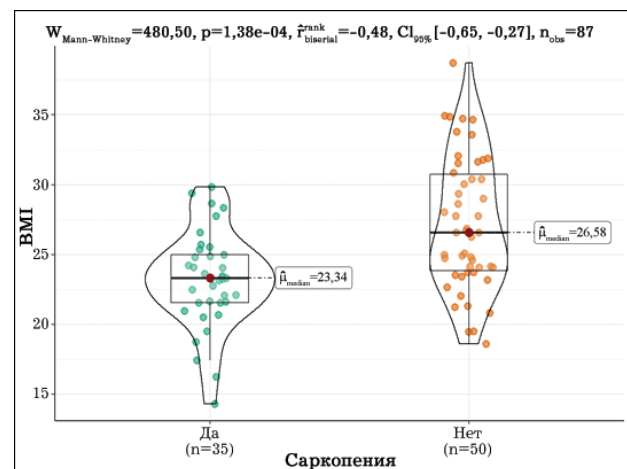


Рис. 2. Сравнение групп по индексу массы тела у пациентов с хроническими прогрессирующими болезнями печени. (Да – пациенты с саркопией. Нет – пациенты без саркопии)

Fig. 2. Comparison of groups by body mass index in patients with chronic progressive liver diseases. ("Yes" indicates patients with sarcopenia. "No" indicates patients without sarcopenia)

Индекс массы тела vs индекс массы скелетной мускулатуры

Достаточно интересными на наш взгляд могут считаться результаты, полученные в ходе корреляционного анализа взаимосвязи ИМТ и ИСМ. Данный анализ показал, что у пациентов с развившейся саркопией отмечается наличие значимой умеренной связи между ИМТ и ИСМ ($r = 0,42$; CI95% [0,10; -0,66]; $p < 0,01$), которая не была обнаружена у пациентов без саркопии

($r=0,21$; $CI_{95\%} [0,07;-0,46]$; $p=0,14$). Указанный результат может быть косвенным свидетельством прогностической значимости ИМТ в развитии синдрома саркопении (рис. 3).

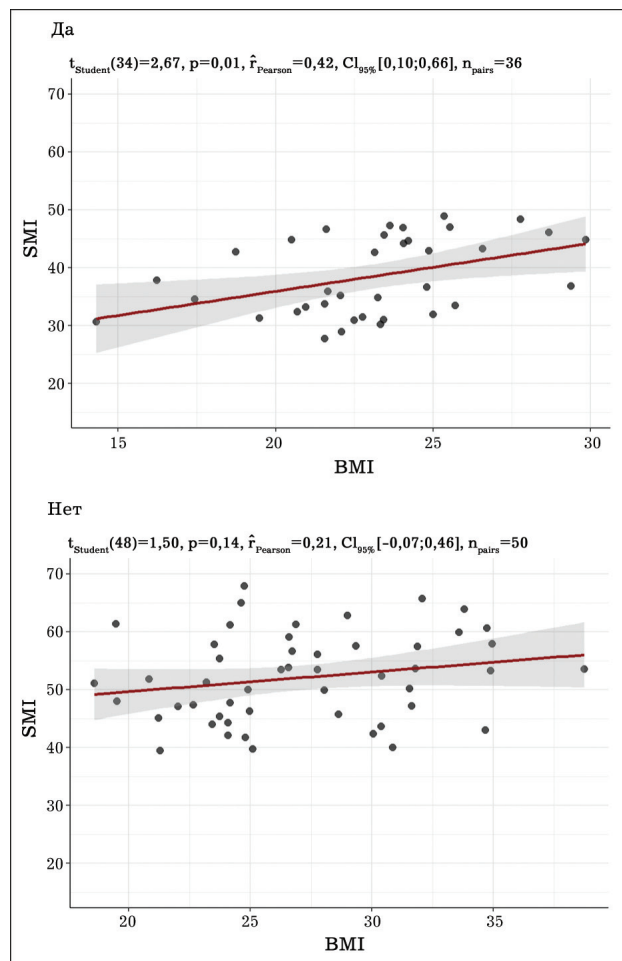


Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь индекс массы скелетной мускулатуры и индекса массы тела у пациентов с хроническими прогрессирующими болезнями печени без развившейся саркопении и с саркопенией. (Да – пациенты с саркопенией. Нет – пациенты без саркопении). * 1 пациент был исключен из корреляционного анализа в связи с высокой вероятностью статистического выброса распределения

Fig. 3. Correlation relationship between skeletal muscle mass index and body mass index in patients with chronic progressive liver diseases without developed sarcopenia and with sarcopenia. ("Yes" indicates patients with sarcopenia. "No" indicates patients without sarcopenia). *1 patient was excluded from the correlation analysis due to the high probability of a statistical outlier in the distribution

В то же время известно, что на развитие саркопении в той или иной степени могут оказывать влияние этнические и половые различия [9]. В этой связи мы провели сравнительный анализ

различий взаимосвязи ИМТ и саркопении в зависимости от половой принадлежности.

В полученных нами результатах была определена значимая корреляционная взаимосвязь между ИМТ и саркопенией в группах по половой принадлежности. Так, медиана ИМТ в группе пациентов женского пола с развившейся саркопенией и без саркопении составила 22,30 и 24,86 соответственно ($p=0,00005$; g Хеджеса=-0,93, $95\%CI [-1,49;-0,36]$, $r_{pb}=-0,47$, $95\%CI [-0,68;-0,18]$). При этом в группе мужчин эффект более выражен: 24,07 и 27,31 соответственно ($p=0,001$; g Хеджеса=-1,19, $95\%CI [-1,89;-0,47]$, $r_{pb}=-0,62$, $95\%CI [-0,81;-0,33]$) (рис. 4). Данный факт указывает на значимую корреляционную взаимосвязь саркопении и ИМТ. Также стоит отметить отсутствие значимых различий между пациентами разных полов в группе с саркопенией и без нее ($p=0,05$ и $p=0,06$ соответственно).

Саркопения

при различных патологических состояниях

Несмотря на патофизиологическую общность развития ХПБП – естественное течение заболевания, прогноз и частота развития тех или иных осложнений зачастую разнятся в зависимости от этиологической причины ХПБП. В этой связи мы провели оценку частоты возникновения саркопении у пациентов различных этиологических групп ХПБП. Данному анализу были подвергнуты 77 (88,5%) пациентов с ХПБП различной этиологии. С этой целью были сформированы семь групп пациентов. В зависимости от этиологического фактора, приведшего к формированию ХПБП, были сформированы семь групп анализа: пациенты с вирусными гепатитами (HCV, HBV, HDV и их сочетание) – 17 пациентов (22%); алкогольной болезнью печени – 8 пациентов (10,3%); аутоиммунным поражением печени (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, синдром иммунологического перекреста и (или) их сочетание) – 19 пациентов (24,6%); онкологической инвазией – 14 пациентов (18,1%); криптогенным поражением печени – 11 пациентов (14,2%); альвеококковой инвазией – 3 пациента (3,8%); болезнью Вильсона-Коновалова – 5 пациентов (6,4%).

При этом частота встречаемости саркопении среди указанных групп была следующей: пациенты с вирусными гепатитами – 8 пациентов (22,2%); алкогольной болезнью печени – 4 пациента (11,1%); аутоиммунным поражением печени – 10 пациентов (27,8%); онкологической инвазией –

8 пациентов (22,2%); криптогенным поражением печени – 3 пациента (8,3%); альвеококковой инвазией – 2 пациента (5,6%); болезнью Вильсона–Коновалова – 1 пациент (2,8%) (рис. 5).

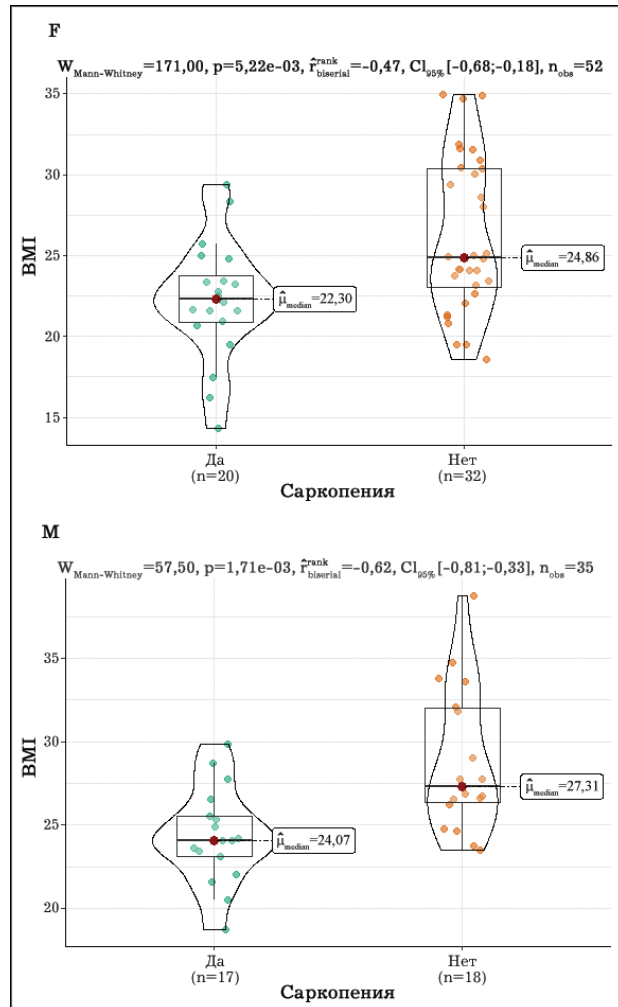


Рис. 4. Корреляционная взаимосвязь саркопии и индекса массы тела у пациентов с хроническими прогрессирующими болезнями печени без развившейся саркопии и с саркопией, в группах по половой принадлежности. (f – женский пол; m – мужской пол)

Fig. 4. Correlation between sarcopenia and body mass index in patients with chronic progressive liver diseases without developed sarcopenia and with sarcopenia, in groups by gender. (f, female; m, male)

Из анализа становится видно, что саркопения встречалась чаще всего среди пациентов с аутоиммунными гепатитами, в сравнении с другими группами составив 27,8%. Кроме того, неравномерное распределение по частоте возникновения саркопии в различных нозологических груп-

пах носило значимый характер ($p = 0,028$; $\chi^2 = 14,1$) (рис. 5).

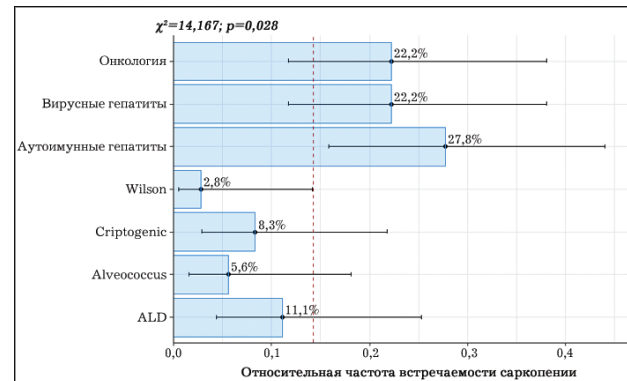


Рис. 5. Частота встречаемости саркопии в различных этиологических группах хронических прогрессирующих болезней печени

Fig. 5. The incidence of sarcopenia in various etiological groups of chronic progressive liver diseases

Методика проведения оценки индексированных показателей саркопии у пациентов, страдающих хроническими прогрессирующими заболеваниями печени различной этиологии, представлена на рис. 6.

Декомпенсация при саркопии Энцефалопатия vs саркопия

Все больше работ, посвященных взаимосвязи ПЭ и саркопии, публикуется сегодня. Теория «мышечно-печеночной оси», объясняющая большую частоту возникновения ПЭ в ответ на потерю мышечной массы у пациентов с ХПБП, становится все более актуальной [8]. Однако данные авторов крайне противоречивы и зачастую не лишены недостатков. Ряд современных обширных метаанализов также указывает на противоположность полученных результатов.

Учитывая данный факт, мы провели собственное исследование на основании восточно-европейской популяции пациентов, страдающих хроническими прогрессирующими заболеваниями печени.

В нашем исследовании у 54 пациентов (63,5%), находящихся в листе ожидания трансплантации печени, была диагностирована энцефалопатия различной степени тяжести. При этом в общей когорте пациентов нами наиболее часто была диагностирована печеночная энцефалопатия I степени, осложнившая течение основного заболевания у 40 пациентов (47,1%).

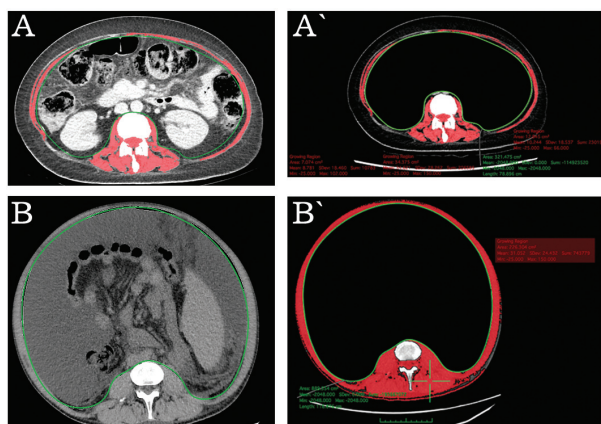


Рис. 6. Сегментационный компьютерно-томографический анализ изображений на уровне L3 у пациентов разных этиологических групп. А (до сегментации), А' (после сегментации) – Пациентка 49 лет, с криптогенным циррозом печени, осложненным саркопенией. СТР функциональный класс «С». MELDor. 11. ИМТ 28. Muscle Area 51,7; ИСМ 18,3. В (до сегментации), В' (после сегментации) – Пациент 41 года, с циррозом печени в исходе HCV инфекции без саркопении. СТР функциональный класс «С». MELDor. 25. ИМТ 25. Muscle Area 225; ИСМ 67,9

Fig. 6. Segmentation computed tomography analysis of images at L3 level in patients of different etiolo- gical groups. A (before segmentation), A' (after segmentation): A 49-year-old female patient with cryptogenic liver cirrhosis complicated by sarcopenia. CTP functional class "C". MELDor. 11. BMI 28. Muscle Area 51.7; SMI 18.3. B (before segmentation), B' (after segmentation): A 41-year-old male patient with liver cirrhosis in the outcome of HCV infection without sarcopenia. CTP functional class "C". MELDor. 25. BMI 25. Muscle Area 225; SMI 67.9

При этом несмотря на то что у пациентов с саркопенией частота развития синдрома ПЭ была чаще, чем у пациентов без саркопении, значимой взаимосвязи между ПЭ и саркопеническим поражением в общей когорте пациентов нами определено не было ($p=0,789$).

Полученные нами результаты противоречат многим исследованиям, однако как известно на сегодняшний день по-прежнему остаются не до конца изученными многие звенья как патогенеза развития печеночной энцефалопатии, так и крайне противоречивыми могут считаться показатели частоты ее встречаемости. Без сомнения, значимым недостатком данного анализа может считаться и субъективность оценки самой степени ПЭ, основанной только лишь на симптомологическом определении ее степени, однако результаты нашего исследования подкрепляют сохраняющуюся актуальность вопроса дальнейшей необходимости изучения взаимосвязи ПЭ и ее зависимости от саркопении. Важным инструментом в решении поставленной задачи может

рассматриваться проведение анализа взаимосвязи саркопении и уровня свободного аммиака крови, являющегося детерминированным маркером тяжести ПЭ. Однако как известно и этот метод не лишен недостатков. В этой связи проведение дальнейших исследований в этой области сохраняет свою выраженную актуальность.

MELD vs саркопения

Значимым событием в исследовании саркопении было, как указывалось выше, представление в 2015 году измененной прогностической шкалы "MELD – Sarcopenia". Авторы данной работы указывали, что среди пациентов с саркопенией, находящихся в листе ожидания, медиана выживаемости статистически значимо отличалась от пациентов, у которых саркопения не была диагностирована (20 ± 3 против 95 ± 24 месяцев, $p < 0,001$) [7]. Примечательно, что авторы данной работы также использовали методику КТ-оценки ИСМ в качестве диагностического критерия саркопении. В заключение авторами была указана целесообразность включения саркопении в прогностическую шкалу MELD с целью более точного прогнозирования смертности в листе ожидания у пациентов с циррозом печени [7]. Однако данная шкала так и не нашла широкого распространения, кроме того, по мнению исследователей из Нидерландов, опубликовавших результаты собственного исследования корреляционной взаимосвязи саркопении и MELD, исследования, проведенные в отношении шкалы MELD – Sarcopenia не лишены значимых ограничений, среди которых относительно небольшая выборка пациентов, перенесших трансплантацию печени и включенных в исследование [5]. В этой связи нами был проведен собственный анализ взаимосвязи MELD и саркопении, не показавший статистически значимой связи этих двух показателей.

Аналізу были подвергнуты 87 пациентов ХПБП различных этиологических форм.

Медианное значение MELD составило 15 баллов (12;25). По полу медианные значения балла MELD были следующими: для женского пола – 15, для мужского пола – 15,5. Проведенный общий анализ взаимосвязи показал, что показатель MELD не имел значимой взаимосвязи с наличием или отсутствием саркопении у пациентов, находящихся в листе ожидания, медиана составила 15 баллов как для пациентов с саркопенией, так и без соответственно ($p=0,99$) (рис. 7). При этом такая же картина наблюдалась и при распределении по половому признаку, в ходе которой

значимых отличий между MELD и саркопенией в группах мужчин и женщин определено не было ($p=0,69$; $p=0,65$) соответственно.

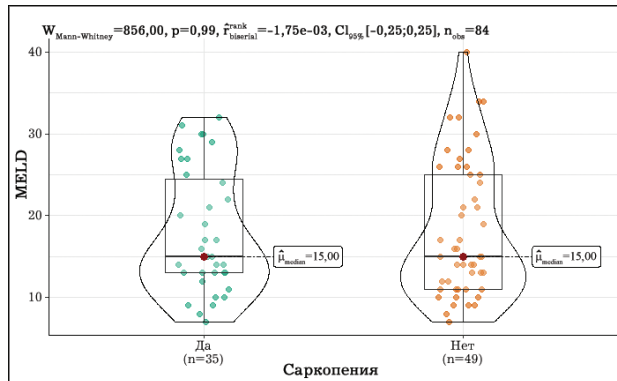


Рис. 7. Сравнение групп без развившейся саркопении и с саркопенией по шкале MELD у пациентов с хроническими прогрессирующими болезнями печени

Fig. 7. Comparison of groups without developed sarcopenia and with sarcopenia considering the MELD score in patients with chronic progressive liver disease

Child-Turcott-Pugh vs саркопения

Известно, что шкалу СТР используют с целью оценки степени декомпенсации печеночной функции у пациентов, страдающих циррозом печени. И хотя получившая широкое распространение логарифмическая формула оценки указанной степени тяжести декомпенсации MELD имеет ряд преимуществ перед классификацией СТР, эти две классификации имеют совершенно разный принцип и применяются скорее симбиотично, нежели по отдельности. В этой связи с целью проведения более детального анализа печеночной декомпенсации у пациентов с ХПБП, осложненными развитием саркопении, мы провели оценку взаимосвязи и по шкале СТР.

Однако полученные результаты так же, как и в анализе с использованием классификации MELD не показали значимой взаимосвязи саркопении и частоты печеночной декомпенсации ($p=0,66$; $\chi^2=0,832$) (рис. 8).

Таким образом, результаты нашего исследования, нацеленные на определение взаимосвязи частоты развития декомпенсации печени у пациентов с саркопенией по шкалам MELD, СТР, а также более высокой частоты развития синдрома ПЭ у пациентов с ХПБП, осложненными саркопенией, не показали значимой взаимосвязи.

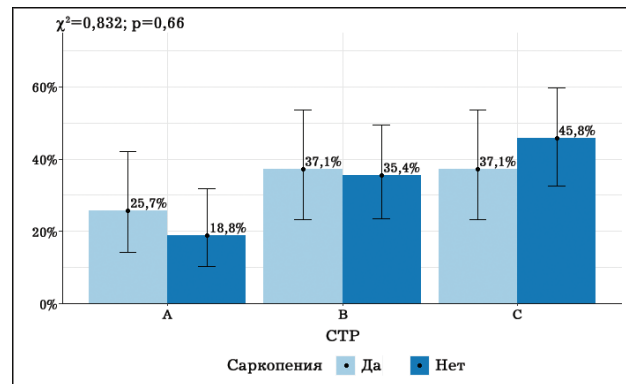


Рис. 8. Корреляционная взаимосвязь саркопении и Child-Turcott-Pugh у пациентов с хроническими прогрессирующими болезнями печени без развившейся саркопении и с саркопенией

Fig. 8. Correlation between sarcopenia and Child-Turcott-Pugh Class in patients with chronic progressive liver diseases without developed sarcopenia and with sarcopenia

Обсуждение

Саркопения, впервые описанная более 30 лет назад, по-прежнему относится к категории тяжелых осложнений терминальных болезней печени по мнению многих исследователей, существенно ухудшающих прогноз как самого заболевания, уменьшая время ожидания пациентов в листе ожидания, так и непосредственно результаты самой трансплантации печени. Однако результаты многих авторов существенно разнятся. В то же время авторы одного из наиболее крупных мета-анализов, опубликованных в 2022 году и основанных на изучении результатов 22 оригинальных работ, включавших в себя 6965 пациентов, приходят к заключению, что наличие саркопении увеличивает риски смертности в 2,6 раза. Однако в отношении тяжести саркопении и MELD были получены только лишь косвенные результаты. В этой связи, несмотря на рекомендации авторов анализа проводить оценку MELD только в сочетании с оценкой саркопении и MELD psosas, убедительных доказательств преимущества данных методик пока получено не было [13].

В свою очередь сегодня доказано влияние кишечной микробиоты на течение многих хронических прогрессирующих болезней печени, все больше работ публикуется в отношении влияния микробиома на результаты трансплантации печени [14]. В то же время известно, что «нутритивный гомеостаз», в значимой степени зависящий от микробиоты кишечника, в той или иной степени затрагивает и развитие мышечной системы.

Возможная гипотетическая связь состава палитры микробиома человека и возникновения саркопении нуждается в подтверждении. Кроме того известно, что микробиота кишечника у пациентов различных нозологических вариантов цирротического поражения печени существенно различается по своему таксономическому составу. В свою очередь учитывая полученные данные, свидетельствующие о различной степени корреляционной взаимосвязи саркопенического поражения у пациентов различных нозологических групп, становится очевидно, что при детальном определении вышеуказанных корреляций в арсенале клинической трансплантологии появится новый инструмент воздействия на неуклонное прогрессирование цирроза печени. Исследования в этом направлении представляются нам крайне необходимыми.

Заключение

В заключение можно сказать, что индекс массы тела играет важную роль в диагностике прогрессивной потери мышечной массы у пациентов с хроническими прогрессирующими болезнями печени, тем самым увеличивая риски посттрансплантационных осложнений. Дальнейшие исследования в этом направлении критически важны. В свою очередь нами была определена статистически значимая разница возникновения саркопении у пациентов, находящихся в листе ожидания в различных этиологических группах хронических прогрессирующих болезней печени, что также может иметь важное прогностическое значение. Таким образом, становится ясно, что частота возникновения саркопении имеет зависимость от нозологической формы поражения печени и варьирует в широких пределах, что было показано в нашем исследовании. Следовательно, саркопения, осложняющая течение хронических прогрессирующих болезней печени, может влиять и на течение посттрансплантационного периода, что требует дальнейших исследований в этом направлении. Кроме того, в нашем исследовании мы не нашли статистически значимых корреляционной взаимосвязи саркопенического

поражения и тяжести декомпенсации печеночной функции у пациентов с хроническими прогрессирующими болезнями печени, как по шкале MELD, так и в отношении классификации Child–Turcotte–Pugh. В этой связи нам кажутся перспективными дальнейшие исследования в области саркопении у пациентов с хроническими прогрессирующими болезнями печени, основанными на широких межцентровых и межнациональных исследованиях.

Выводы

1. Индекс массы тела имеет значимую корреляционную взаимосвязь с наличием саркопении ($r_{pb} = -0,48$, 95%CI $[-0,65; -0,27]$). Так, медианное значение индекс массы тела у пациентов с развившейся саркопенией ($Me = 23,34$) значительно ниже медианного значения в группе без саркопении ($Me = 26,58$) ($p < 0,0001$). Соответствующие средние значения в группах равны 23,21; 95%CI $[22,06; 24,35]$ и 27,17; 95%CI $[25,83; 28,52]$.

2. При этом интересно, что у пациентов с развившейся саркопенией отмечается наличие значимой умеренной связи между индексом массы тела и индексом массы скелетной мускулатуры ($r = 0,42$; CI95% $[0,10; -0,66]$; $p < 0,01$), не обнаруженной у пациентов без саркопении ($r = 0,21$; CI95% $[0,07; -0,46]$; $p = 0,14$).

3. Кроме того, была выявлена значимая корреляционная взаимосвязь между индексом массы тела и саркопенией в группах по половой принадлежности. Медиана индекса массы тела в группе пациентов женского пола с развившейся саркопенией и без саркопении составила 22,30 и 24,86 соответственно ($p = 0,00005$). Эти же показатели в группе мужчин составили 24,07 и 27,31 соответственно ($p = 0,001$).

4. В свою очередь было выявлено, что среди различных нозологических форм наиболее часто саркопения осложняет течение цирроза печени у пациентов с аутоиммунной этиологией, что было выявлено у 27,8% пациентов и меньше всего встречается среди пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова 2,8% ($p = 0,028$).

Список литературы / References

1. Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(5):1231–1233. <https://doi.org/10.1093/ajcn/50.5.1231>
2. Lattanzi B, D'Ambrosio D, Merli M. Hepatic encephalopathy and sarcopenia: two faces of the same metabolic alteration. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(1):125–130. PMID: 30765945 <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.04.007>
3. Allen SL, Quinlan JI, Dhaliwal A, Armstrong MJ, Elsharkawy AM, Greig CA, et al. Sarcopenia in chronic liver disease: mechanisms and countermeasures. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(3):G241–G257. PMID: 33236953 <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00373.2020>
4. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997;127(5Suppl):990S–991S. PMID: 9164280 <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.990S>
5. van Vugt JLA, Alferink LJM, Buettner S, Gaspersz MP, Bot D, Darwish MS, et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: a competing risk analysis in a national cohort. *J Hepatol.* 2018;68(4):707–714. PMID: 29221886 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.030>
6. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(5):512–514. PMID: 27891296 <https://doi.org/10.1002/jcsm.12147>
7. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JX, et al. Inclusion of sarcopenia within MELD (MELD-Sarcopenia) and the prediction of mortality in patients with cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6(7):e102. PMID: 26181291 <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.31>
8. Liu C, Cheung WH, Li J, Chow SK, Yu J, Wong SH, et al. Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(6):1393–1407. PMID: 34523250 <https://doi.org/10.1002/jcsm.12784>
9. Carey EJ, Lai JC, Sonnenday C, Tapper EB, Tandon P, Duarte-Rojo A, et al. A north american expert opinion statement on sarcopenia in liver transplantation. *Hepatology.* 2019;70(5):1816–1829. PMID: 31220351 <https://doi.org/10.1002/hep.30828>
10. Patil I. Visualizations with statistical details: The 'ggstatsplot' approach. *J Open Source Softw.* 2021;6(61):3167. <https://doi.org/10.21105/joss.03167>
11. Wickham H, François R, Henry L, Müller K. *A grammar of data manipulation.* Version 1.0.10. 2022. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/dplyr/dplyr.pdf> [Accessed September 29, 2022].
12. Wickham H. *ggplot2. Elegant graphics for data analysis.* 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 2016. Available at: http://www.ievbras.ru/ecostat/Kiril/R/Biblio_N/R_Eng/Wickham2016.pdf [Accessed September 29, 2022].
13. Tantai X, Liu Y, Yeo YH, Praktiknjo M, Mauro E, Hamaguchi Y, et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2022;76(3):588–599. PMID: 34785325 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.006>
14. Ancona G, Alagna L, Lombardi A, Palomba E, Castelli V, Renisi G, et al. The interplay between gut microbiota and the immune system in liver transplant recipients and its role in infections. *Infect Immun.* 2021;89(11):e0037621. PMID: 34460287 <https://doi.org/10.1128/IAI.00376-21>

Информация об авторах

Умид Равшанович Салимов	канд. мед. наук, докторант отделения трансплантации ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», https://orcid.org/0000-0002-9078-2610 , ussalimov@gmail.com 25% – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, первичная статистическая обработка данных, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи
Игорь Олегович Стома	проф., д-р мед. наук, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет», https://orcid.org/0000-0003-0483-7329 , igor.stoma@gmail.com 15% – концепция и дизайн исследования, анализ статистических данных, редактирование
Дмитрий Алексеевич Федорук	канд. мед. наук, врач-хирург отделения трансплантации ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», https://orcid.org/0000-0002-9686-1950 , tetrafed@yandex.ru 10% – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, ответственность за целостность всех частей статьи
Алексей Алексеевич Ковалев	старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики УО «Гомельский государственный медицинский университет», https://orcid.org/0000-0001-9148-487X , kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by 20% – статистическая обработка полученных данных, формирование статистических корреляционных взаимосвязей, редактирование текста
Алексей Евгеньевич Щерба	д-р мед. наук, заместитель директора по хирургии ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», https://orcid.org/0000-0003-0569-6150 , aleina@tut.by 10% – концепция и дизайн исследования, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи
Олег Олегович Руммо	академик НАН Беларуси, проф., д-р мед. наук, директор ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», https://orcid.org/0000-0001-7023-4767 , olegrumm@tut.by 20% – концепция и дизайн исследования, организационная и научная поддержка на этапах формирования работы, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи

Information about the authors

Umid R. Salimov	Cand. Sci. (Med.), Doctoral Researcher of the Transplantation Department, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, https://orcid.org/0000-0002-9078-2610 , ussalimov@gmail.com 25%, concept and design of the study, collection and processing of material, primary statistical data processing, writing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article
Igor O. Stoma	Prof., Dr. Sci. (Med.), Rector of the Gomel State Medical University, https://orcid.org/0000-0003-0483-7329 , igor.stoma@gmail.com 15%, study concept and design, analysis of statistical data, editing
Dmitriy A. Fedoruk	Cand. Sci. (Med.), Surgeon at the Transplantation Department of Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, https://orcid.org/0000-0002-9686-1950 tetrafed@yandex.ru 10%, concept and design of the study, collection and processing of material, responsibility for the integrity of all parts of the article
Aleksey A. Kovalev	Senior Lecturer at Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University, https://orcid.org/0000-0001-9148-487X , kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by 20%, statistical processing of the obtained data, forming statistical correlation relationships, text editing
Aleksey E. Shcherba	Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Surgery, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, https://orcid.org/0000-0003-0569-6150 , aleina@tut.by 10%, concept and design of the study, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article
Oleg O. Rummo	Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Prof., Director of Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, https://orcid.org/0000-0001-7023-4767 , olegrumm@tut.by 20%, concept and design of the study, organizational and scientific support at the stages of the study conduct, editing the article, approval of the final version of the article

Статья поступила в редакцию 26.05.2022;
одобрена после рецензирования 20.06.2022;
принята к публикации 28.09.2022

The article was received on May 26, 2022;
approved after reviewing June 20, 2022;
accepted for publication September 22, 2022