DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-06

УДК: 616.74:616.36-004:621.3.088.6

ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ТОВЩИНИ ТА ПЛОЩІ ПОПЕРЕКОВОГО М'ЯЗУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ, УСКЛАДЕНИЙ САРКОПЕНІЄЮ

Моцюк В. М., Пентюк Н. О.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: pentiuk.na@gmail.com

Статтю отримано 03 серпня 2021 р.; прийнято до друку 14 вересня 2021 р.

Анотація. Саркопенія є типовим ускладненням цирозу печінки (ЦП) та асоціюється з несприятливим прогнозом. Індекс скелетних м'язів є найбільш вивченим радіологічним маркером саркопенії, однак його використання потребує кваліфікації радіолога, спеціалізованого програмного забезпечення, резерву часу. Мета дослідження: вивчити зв'язок між різними радіологічними показниками маси скелетних м'язів, визначити їх референтні значення для української популяції та оцінити їх діагностичну та прогностичну цінність у хворих на ЦП. У дослідження було залучено 216 практично здорових осіб та 147 хворих на ЦП. 45 пацієнтів померли від ускладнень ЦП протягом 18 місяців спостереження. Оцінку скелетних м'язів проводили методом комп'ютерної томографії. Визначали нормалізовані до зросту площу поперечного зрізу скелетних м'язів (SMI), площу поперечного м'язу (PMI), товщину поперечного м'язу (TPMT) на рівні L3. Статистичну обробку даних проводили у SPSS22 (©SPSS Inc.). Діагностичне та прогностичне значення показників вивчали в ROC аналізі. Встановлено, що в українській популяції референтні значення SMI складають $> 52,2 / 39,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $\text{PMI} > 6,44 / 3,49 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $\text{TPMT} > 11,1 / 7,42 \text{ mm/m}$, у чоловіків / жінок, відповідно. Саркопенія була виявлена у 54,9 % та 86,3 % хворих на ЦП класу В та С, відповідно. PMI та TPMT мали високу діагностичну цінність у виявленні саркопенії ($\text{SMI} \leq 52,2$ та $\leq 39,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) у хворих на ЦП чоловіків і жінок (AUC PMI 0,899 та 0,955, $p < 0,001$; AUC TPMT 0,884 та 0,942, $p < 0,001$). SMI, PMI та TPMT дозволяли прогнозувати півторарічну смертність у хворих на ЦП чоловіків і жінок (AUC SMI 0,815 та 0,786, $p < 0,001$; AUC PMI 0,745 та 0,804, $p < 0,001$; AUC TPMT 0,752 та 0,871, $p < 0,001$). Оптиміальні точки відсікання для прогнозування летального випадку у хворих на ЦП чоловіків та жінок склали: $\text{SMI} \leq 49,1$ та $\leq 38,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; $\text{PMI} \leq 5,99$ та $\leq 3,30 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; $\text{TPMT} \leq 11,0$ та $\leq 6,70 \text{ mm/m}$. Таким чином, рутинна оцінка PMI та TPMT при ЦП дозволить виявляти пацієнтів з саркопенією та високим ризиком ускладнень.

Ключові слова: цироз печінки, саркопенія, індекс поперечного м'язу, товщина поперечного м'язу, індекс скелетних м'язів.

Вступ

Консенсус Європейської робочої групи з саркопенії у людей похилого віку (EWGSOP 2019) визначає саркопенію як захворювання скелетних м'язів (м'язову недостатність), яка проявляється зменшенням м'язової сили (імовірна саркопенія), м'язової сили та маси (саркопенія), м'язової сили, маси та фізичної працездатності (тяжка саркопенія) [6]. У той час як первинна саркопенія є закономірним проявом старіння, вторинна втрата м'язової сили і маси може виникати на тлі багатьох гострих або хронічних патологічних станів та асоціюється з несприятливим прогнозом [6].

Останні дослідження засвідчили, що саркопенія є типовим ускладненням цирозу печінки (ЦП) та виявляється у 30-70% хворих [7, 21]. Серед імовірних механізмів втрати м'язової маси при ЦП розглядають порушення споживання їжі, розлади травлення і всмоктування, зміни метаболізму макро- та мікронутрієнтів, системне запалення, дисбаланс у системі міокінів. Наслідком цих порушень є білково-енергетична недостатність, порушення біосинтезу білка, протеоліз та атрофія скелетних м'язів [7, 9]. Клінічно доведено, що саркопенія є незалежним чинником несприятливого прогнозу у хворих на ЦП та асоціюється із зменшенням виживання хворих, збільшенням терміну перебування у стаціонарі, вищим ризиком ускладнень, погіршенням якості життя [15, 23, 27, 32].

Основним методом оцінки маси скелетних м'язів є комп'ютерна томографія (КТ). Візуалізація м'язової тканини на КТ-зрізах не залежить від введення контрасту, затримки рідини, асцити, гепато- та спленомегалії [17]. Раніше було доведено, що площа поперечного зрізу скелетних м'язів на рівні L3 тісно корелює з загальною масою скелетних м'язів [25] та, на відміну від м'язів кінцівок, не залежить від фізичної активності [7]. Індекс скелетних м'язів (Skeletal Muscle Index, SMI), що являє собою скориговану до зросту площу поперечного зрізу скелетних м'язів на рівні L3, є найбільш дослідженим показником м'язової маси у пацієнтів з онкопатологією, термінальними захворюваннями печінки та показав свою вагому прогностичну цінність [19, 20, 22, 24]. Альтернативним місцем оцінки загальної м'язової маси є поперечовий м'яз, який легко ідентифікується на КТ та може бути точно окреслений. У кількох дослідженнях встановлено, що зменшення нормалізованих до зросту товщини поперечного м'язу (Transversal Psoas Muscle Thickness, TPMT) та площі поперечного м'язу (Psoas Muscle Index, PMI) асоціюються з низьким виживанням хворих на рак та ЦП [1, 3, 12, 13, 15, 28].

Сьогодні відсутній консенсус щодо референтних величин показників маси скелетної мускулатури. Це пов'язано з використанням різного програмного забезпечення

ня, залученням різних за основним захворюванням, віком, статтю та етнічною належністю пацієнтів [3, 15, 26]. Дані щодо референтних величин SMI, PMI та TPMT в українській популяції відсутні. Також достеменно не відомо, чи можуть товщина та площа поперекового м'язу слугувати самостійним клінічним інструментом діагностики саркопенії при ЦП. Залишаються не визначеними і межові значення SMI, PMI та TPMT, які асоціюються з низьким виживанням хворих на ЦП української популяції. У той же час цілком очевидно, що наявність у реальній клінічній практиці доступних та надійних інструментів діагностики саркопенії дозволить стратифікувати пацієнтів високого ризику ускладнень та оптимізувати терапію ЦП.

Мета дослідження - вивчити зв'язок між різними радіологічними показниками маси скелетних м'язів (SMI, PMI, TPMT), визначити їх референтні значення для української популяції та оцінити діагностичну та прогностичну цінність у хворих на ЦП, ускладнений саркопенією.

Матеріали та методи

Протягом 2018-2020 років у дослідження було залучено 147 хворих на ЦП, 90 чоловіків та 57 жінок (середній вік $55,5 \pm 0,97$ років). ЦП класу А за класифікацією Child-Turcotte-Pugh (СТР) був діагнований у 23, класу В - у 51, класу С - у 73 хворих. 107 хворих (72,8%) на момент обстеження мали ≥ 20 балів за шкалою MELD. Подальше спостереження за хворими тривало 18 місяців. Протягом цього часу від ускладнень ЦП померли 45 пацієнтів (30,6%), з них протягом першого року спостереження - 40 пацієнтів (27,2%). Контрольну групу склали 216 практично здорових осіб, 105 чоловіків та 111 жінок (середній вік $50,9 \pm 1,47$ років), які не мали гострих або хронічних патологічних станів, здатних спричинити саркопенію. Клініко-епідеміологічна характеристика обстежених наведена в таблиці 1. Усі учасники були інформовані щодо мети дослідження та надали письмову згоду.

Таблиця 1. Клініко-епідеміологічна характеристика обстежених практично здорових осіб та хворих на ЦП ($M \pm m$, %).

Показники	Практично здорові, n=216	Хворі на ЦП			
		Усі хворі, n=147	ЦП класу А, n=23	ЦП класу В, n=51	ЦП класу С, n=73
Чоловіки, n (%)	105 (46,5)	90 (61,2)	10 (43,5)	35 (68,6)	45 (61,6)
Жінки, n (%)	111 (53,5)	57 (38,8)	13 (56,5)	16 (31,4)	28 (38,4)
Середній вік, роки	$50,9 \pm 1,47$	$55,5 \pm 0,97$	$57,6 \pm 1,90$	$58,4 \pm 1,55$	$52,6 \pm 1,30^{* \#}$
≤ 45 років, n (%)	102 (47,2)	27 (18,3)	1 (4,34)	7 (13,7)	19 (26,0)
46 - 60 років, n (%)	46 (21,3)	67 (45,6)	12 (52,2)	19 (37,3)	36 (49,3)
≥ 60 років, n (%)	68 (31,5)	53 (36,1)	10 (43,5)	25 (49,0)	18 (24,7)
СТР, бали		$9,37 \pm 0,19$	$5,70 \pm 0,10$	$8,16 \pm 0,09^{*}$	$11,3 \pm 1,40^{* \#}$
MELD, бали		$26,0 \pm 0,82$	$11,5 \pm 0,68$	$23,0 \pm 0,81$	$32,4 \pm 0,84^{* \#}$
ШКФ (MDRD), мл/хв/1,73 м ²		$82,4 \pm 2,60$	$80,6 \pm 3,98$	$87,1 \pm 3,98$	$83,5 \pm 4,39$
Альбумін, г/л		$33,0 \pm 0,51$	$38,6 \pm 0,75$	$36,2 \pm 0,77^{*}$	$29,2 \pm 0,47^{* \#}$
Померли, n (%)		45 (30,6)	1 (4,00)	10 (19,6)	34 (46,6)

Примітка: * - $p < 0,05$ щодо ЦП класу А; # - $p < 0,05$ щодо ЦП класу В.

Рис. 1. КТ зображення скелетних м'язів на рівні L3.

Примітки: 1. А, В, С, D - зображення практично здорового чоловіка, 33 р. А: нативний зріз; В: SMI=55,4 см²/м²; С: PMI=9,08 см²/м²; D: TPMT=18,5 мм/м. 2. Е, F, G, H - зображення хворого на ЦП класу С, 41 р. Е: нативний зріз; F: SMI=38,9 см²/м²; G: PMI=5,26 см²/м²; H: TPMT=10,1 мм/м.

Оцінку маси скелетних м'язів здійснювали методом КТ (рис. 1). Визначали площу поперечного зрізу скелетних м'язів (великий поперековий м'яз, м'яз-випрямляч хребта, квадратний м'яз попереку, поперечний, зовнішній та внутрішній косі та прямий м'язи живота) на рівні L3. Отримане значення нормалізували до зросту та розраховували індекс скелетних м'язів SMI [31]. Визначали загальну площу поперекового м'язу (правого і лівого), отримане значення нормалізували до зросту та розраховували індекс поперекового м'язу PMI. Візуалізацію та обчислення площі м'язів проводили за допомогою програмного забезпечення NIH ImageJ version 1.52a (<https://imagej.nih.gov/ij/download.html>) [11] у діапазоні -29 +150 HU [25]. Товщину поперекового м'язу (середнє значення товщини правого і лівого м'язу) визначали в MicroDicom viewer version 2.2.5 як найбільший поперечний розмір, перпендикулярний до поздовжньої осі м'язу [33]. Отримане значення нормалізували до зросту та розраховували TPMT.

Статистичну обробку даних проводили у пакеті прикладних програм SPSS22 (©SPSS Inc.). Обчислювали середнє значення, стандартне відхилення, стандартну похибку середнього. Для оцінки міжгрупової різниці використовували параметричний t-критерій Стьюдента,

при порівнянні частоти змін - критерій Фішера, при визначенні зв'язків між показниками - кореляційний аналіз Пірсона та Спірмена. Діагностичне та прогностичне значення SMI, PMI, TPMT вивчали в ROC аналізі. Оптимальні точки відсікання визначали за індексом Юдена (Youden's index). Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$. Результати наведені як $M \pm m$.

Результати. Обговорення

Отримані нами дані засвідчили, що величини SMI, PMI та TPMT у практично здорових осіб характеризуються нормальним розподілом, ознаками чого є близькі за значенням M та Me , а також те, що більше ніж 68% значень лежать у діапазоні $M \pm \sigma$, а більше ніж 95% значень - у діапазоні $M \pm 2\sigma$ (табл. 2). Вказані показники м'язової маси у жінок були закономірно нижчими, ніж у чоловіків. Як відомо, значення показника в діапазоні $M \pm 2\sigma$ у здорових осіб, можна інтерпретувати як референтні. За рекомендацією EWGSOP 2019 межовим значенням показників м'язової маси слід вважати зменшене на два стандартних відхилення середнє значення показника у здорових осіб даної популяції [6]. Отримані нами дані засвідчили, що точками відсікання (cut-off value) зниженої маси скелетних м'язів у чоловіків та жінок ук-

Таблиця 2. Метрологічні параметри нормалізованих до зросту площі поперечного зрізу скелетних м'язів, площі поперекового м'язу та товщини поперекового м'язу на рівні L3 у практично здорових осіб.

Групи	M±m	s	M - 2s	M + 2s	Me	Персентилі					
						P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
Практично здорові чоловіки, n=105											
SMI, cm²/m²	63,4±0,55	5,61	52,2	74,6	63,0	55,5	57,3	59,6	66,8	70,3	74,1
PMI, cm²/m²	9,68±0,16	1,62	6,44	12,9	9,87	6,64	7,50	8,69	10,5	11,9	12,1
TPMT, мм/м	17,7±0,31	3,16	11,4	24,0	17,9	12,3	13,6	15,4	19,6	21,4	22,7
Практично здорові жінки, n=111											
SMI, cm²/m²	49,5±0,49*	5,12	39,3	59,7	48,9	40,7	43,8	46,6	52,1	55,7	59,5
PMI, cm²/m²	7,65±0,20*	2,08	3,49	11,8	7,76	4,15	5,16	6,02	8,92	10,4	10,9
TPMT, мм/м	12,9±0,29*	2,74	7,42	18,4	13,1	7,95	8,93	11,1	15,1	16,2	16,6

Примітка: * - $p < 0,001$ щодо групи чоловіків.

Таблиця 3. Метрологічні параметри нормалізованих до зросту площі поперечного зрізу скелетних м'язів, площі поперекового м'язу та товщини поперекового м'язу на рівні L3 у хворих на ЦП.

Групи	M±m	s	Me	Персентилі					
				P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
Хворі на ЦП чоловіки, n=90									
SMI, см²/м²	50,1±0,75	7,09	49,5	38,3	41,1	45,2	54,4	59,5	62,9
PMI, см²/м²	6,88±0,19	1,83	6,51	4,12	4,72	5,49	8,19	9,16	10,4
TPMT, мм/м	12,2±0,30	2,89	11,7	7,56	8,93	9,94	14,3	16,8	17,1
Хворі на ЦП жінки, n=57									
SMI, см²/м²	37,2±0,75*	5,63	38,3	26,3	30,5	33,3	41,8	44,1	46,7
PMI, см²/м²	4,15±0,23*	1,74	3,93	2,04	2,25	2,87	5,15	7,11	8,06
TPMT, мм/м	7,65±0,27*	2,02	7,78	4,60	5,02	5,95	9,27	38,3	38,3

Примітка: * - $p < 0,001$ щодо групи чоловіків.

Таблиця 4. Кореляційний зв'язок між показниками маси скелетних м'язів та віком практично здорових та хворих на ЦП (коефіцієнт кореляції, r).

Показники		Практично здорові, n=226			Хворі на ЦП, n=147		
		SMI	PMI	TPMT	SMI	PMI	TPMT
PMI	Чоловіки	0,59**			0,77**		
	Жінки	0,68**			0,80**		
TPMT	Чоловіки	0,58**	0,70**		0,71**	0,85**	
	Жінки	0,55**	0,78**		0,78**	0,83**	
Вік	Чоловіки	-0,27*	-0,43*	-0,41*	0,08	-0,11	0,09
	Жінки	-0,25*	-0,46*	-0,49**	-0,10	0,08	0,11

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$.**Таблиця 5.** Показники маси скелетних м'язів у хворих на ЦП залежно від тяжкості захворювання ($M \pm m$).

Показники маси скелетних м'язів	Чоловіки			Жінки		
	Клас А, n=10	Клас В, n=35	Клас С, n=45	Клас А, n=13	Клас В, n=16	Клас С, n=28
SMI, cm^2/m^2	58,8 $\pm$ 1,56	51,1 $\pm$ 1,27*	47,5 $\pm$ 0,79*#	42,6 $\pm$ 0,96	38,1 $\pm$ 1,33*	34,4 $\pm$ 0,88*#
PMI, cm^2/m^2	9,45 $\pm$ 0,46	7,02 $\pm$ 0,26*	6,21 $\pm$ 0,24*#	6,00 $\pm$ 0,34	4,59 $\pm$ 0,43*	3,04 $\pm$ 0,18*#
TPMT, мм/м	16,1 $\pm$ 0,58	12,8 $\pm$ 0,47*	10,8 $\pm$ 0,32*#	9,83 $\pm$ 0,35	7,82 $\pm$ 0,40*	6,53 $\pm$ 0,32*#

Примітка: * - $p < 0,05$ щодо ЦП класу А; # - $p < 0,05$ щодо ЦП класу В.

раїнській популяції є: $\text{SMI} \leq 52,2$ та $\leq 39,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $\text{PMI} \leq 6,44$ та $\leq 3,49 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $\text{TPMT} \leq 11,1$ та $\leq 7,42 \text{ мм/м}$, відповідно.

Наші дані підтверджують той факт, що формування ЦП супроводжується зниженням маси скелетних м'язів (табл. 3). Персентильний розподіл засвідчив стійке зменшення рівнів SMI, PMI та TPMT у бік більш низьких значень. Особливо виразні зміни реєструвались щодо площі та товщини поперекового м'язу. Так у жінок з ЦП середні значення PMI та TPMT були, відповідно, на 45,8% та 39,7% меншими, ніж у практично здорових жінок.

Кореляційний аналіз засвідчив (табл. 4), що PMI та TPMT виявляли помірної сили кореляційний зв'язок із SMI у здорових та хворих на ЦП. SMI, PMI та TPMT корелювали з віком у здорових осіб, але не у хворих на ЦП.

Встановлено, що зменшення маси скелетних м'язів у хворих на ЦП асоціюється із збільшенням тяжкості основного захворювання. Так величина SMI, PMI та TPMT у хворих на декомпенсований ЦП була достовірно меншою, ніж у хворих на компенсований та субкомпенсований ЦП (табл. 5). Показники м'язової маси виявляли достовірний обернений кореляційний зв'язок з бальною шкалою важкості ЦП за CTR, прогностичною шкалою MELD та достовірний прямий зв'язок із сироватковим рівнем альбуміну та ШКФ (табл. 6).

На основі отриманих референтних значень SMI, PMI та TPMT у здорових нами була досліджена поширеність саркопенії у хворих на ЦП. З'ясувалось, що знижений SMI визначався у більш, ніж у половини пацієнтів класу В та практично у 80% пацієнтів класу С (рис. 2). Частота низьких рівнів PMI та TPMT була дещо меншою і становила, відповідно, 37,3% та 41,2% у хворих класу В та 75,3% та 72,6% у хворих класу С. Слід зазначити, що

знижені рівні хоча б одного з вивчених нами показників виявлялись у 86,3% хворих на декомпенсований ЦП.

Діагностична цінність нормалізованих до зросту площі та товщини поперекового м'язу була вивчена в ROC аналізі. Використовуючи SMI як референтний метод оцінки м'язової маси у хворих на ЦП, ми встановили, що PMI дозволяє надійно передбачати саркопенію у хворих на ЦП (AUC 0,899 у чоловіків та 0,955 у жінок, $p \leq 0,001$). TPMT не поступався PMI у виявленні саркопенії в обстежених хворих (AUC 0,884 у чоловіків та 0,942 у жінок, $p \leq 0,001$).

Протягом періоду спостереження 45 із 147 обстежених хворих (30,6%) померли від ускладнень ЦП. Частота саркопенії серед померлих була суттєво більшою,

ніж серед хворих, які вижили (91,1% проти 28,4%, відповідно, $p < 0,01$). Використовуючи смерть від ускладнень ЦП, як кінцеву точку, ми дослідили прогностичне зна-

Таблиця 6. Кореляційний зв'язок між показниками маси скелетних м'язів та показниками тяжкості ЦП (коефіцієнт кореляції, r), n=147.

Показники тяжкості ЦП	Показники маси скелетних м'язів		
	SMI, cm^2/m^2	PMI, cm^2/m^2	TPMT, мм/м
CTR, бали	-0,331**	-0,450**	-0,407**
MELD, бали	-0,229*	-0,352**	0,325**
ШКФ (MDRD), мл/хв/1,73 m^2	0,199*	0,227*	0,209**
Альбумін, г/л	0,387**	0,450**	0,420**

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$. **Рис. 2.** Частота саркопенії у хворих на ЦП.

Примітки: $\text{SMI} \leq 52,2$ / $\leq 39,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ у чоловіків / жінок; $\text{PMI} \leq 6,44$ / $\leq 3,49 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ у чоловіків / жінок; $\text{TPMT} \leq 11,4$ / $\leq 7,42 \text{ мм/м}$ у чоловіків / жінок.

Рис. 3. ROC-крива тесту прогнозування летального випадку у хворих на ЦП залежно від маси скелетних м'язів.

Таблиця 7. Прогностичне значення поперечного зрізу скелетних м'язів, площі та товщини поперекового м'язу у передбаченні летального випадку у хворих на ЦП, n=147.

Показники	Cut-off	AUC	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Хворі на ЦП чоловіки, n=90						
SMI, cm^2/m^2	$\leq 49,1$	0,815 ($p<0,001$)	74,1	69,8	53,8	84,3
PMI, cm^2/m^2	$\leq 5,99$	0,745 ($p<0,001$)	70,4	60,3	44,4	84,4
TPMT, мм/м	$\leq 11,0$	0,752 ($p<0,001$)	74,1	69,8	51,3	86,3
Хворі на ЦП жінки, n=57						
SMI, cm^2/m^2	$\leq 38,1$	0,786 ($p=0,001$)	88,9	66,7	53,6	89,7
PMI, cm^2/m^2	$\leq 3,30$	0,804 ($p<0,001$)	83,3	71,2	60,0	90,6
TPMT, мм/м	$\leq 6,70$	0,871 ($p<0,001$)	72,2	76,9	59,1	85,7

Примітки: Cut-off - точка відсікання; Se - чутливість; Sp - специфічність; PPV - прогностична цінність позитивного результату; NPV - прогностична цінність негативного результату.

чення SMI, PMI та TPMT. З'ясувалось, що зменшення площі поперечного зрізу скелетних м'язів, площі та товщини поперекового м'язу на рівні L3 асоціюється з несприятливим прогнозом захворювання та смертністю в найближчі 18 місяців (рис. 3, табл. 7).

Прогностична цінність SMI, PMI та TPMT була зіставною у хворих чоловіків (AUC 0,815, 0,745, 0,752, відповідно, $p<0,001$) та жінок (AUC 0,786, 0,804, 0,871, відповідно, $p<0,001$). Обрані за балансом найбільшої чутливості та специфічності точки відсікання для прогнозування летального випадку у чоловіків та жінок склали, відповідно $\leq 49,1$ та $\leq 38,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ для SMI, $\leq 5,99$ та $\leq 3,30 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ для PMI, $\leq 11,0$ та $\leq 6,70 \text{ mm/m}$ для TPMT. Отримані нами дані засвідчили, що вказані індекси дозволяють з достатньою чутливістю і специфічністю прогнозувати летальний наслідок захворювання в найближчі 1,5 роки. З іншого боку, наявність у пацієнта більш високих значень вивчених скелетно-м'язових індексів асоціюється з більшим виживанням, на що вказує висока прогностична

цінність негативного результату (84,3% - 90,6%).

Отримані нами дані свідчать, що саркопенія є частим ускладненням ЦП, виявляється у переважній більшості хворих на декомпенсований ЦП та асоціюється із зниженням виживання хворих. Не викликає сумнівів, що доступність у клінічній практиці простих інструментів діагностики саркопенії дозволить виявляти пацієнтів, які мають вищий ризик смерті та потребують більш інтенсивного терапевтичного або нутритивного втручання. КТ черевної порожнини у хворих на ЦП є рутинною діагностичною процедурою та спрямована на щорічний скринінг гепатоцелюлярної карциноми та ускладнень портальної гіпертензії. КТ-зображення поперечного зрізу на рівні L3 може бути використане і для регулярної оцінки стану скелетних м'язів.

Індекс скелетних м'язів, SMI, є найбільш дослідженим показником м'язової маси. У багатьох попередніх дослідженнях саркопенії використовувались точки відсікання, отримані С. М. Prado et al. (2008) у хворих на

рак північноамериканської популяції ($SMI \leq 52,4$ та $\leq 38,5$ cm^2/m^2) [29]. У подальшому з'ясувалось, що рівень SMI має суттєву етнічну варіабельність. Зокрема, нижня межа референтних значень SMI у японських чоловіків і жінок склала, відповідно, ≤ 42 та ≤ 38 cm^2/m^2 , турецьких - $\leq 38,7$ та $\leq 27,8$ cm^2/m^2 , корейських - $\leq 56,2$ та $\leq 53,6$ cm^2/m^2 [3, 14, 26]. Отримані нами дані дозволяють вважати, що межові значення SMI в українській популяції складають $\leq 52,2$ та $\leq 39,3$ cm^2/m^2 у чоловіків і жінок відповідно, та є близькими до таких північноамериканської популяції.

З клінічної точки зору найбільш важливим є не лише виявити саркопенію як таку, але і встановити критичні показники м'язової маси, які асоціюються з несприятливим прогнозом. Дослідження E. J. Carey et al. (2017), проведене в кількох трансплантаційних центрах Північної Америки, продемонструвало, що зниження SMI асоціювалось із збільшенням смертності хворих на ЦП, а оптимальна точка відсікання склала 50 cm^2/m^2 для чоловіків та 39 cm^2/m^2 для жінок [5]. Використовуючи таку ж точку відсікання, R. A. Vanjhi et al. (2018) показали, що саркопенія пов'язана із збільшеним ризиком розвитку печінкової енцефалопатії та є незалежним предиктором смертності північноамериканських хворих на ЦП [4]. Вибір цього межового значення SMI був підтриманий Європейською асоціацією з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) із рекомендацією проведення подальших валідаційних досліджень [21]. Наші дані свідчать, що граничні рівні SMI, які з високою чутливістю та специфічністю асоціюються зі смертністю у хворих на ЦП української популяції, є дещо меншими і складають $49,1$ cm^2/m^2 у чоловіків та $38,1$ cm^2/m^2 у жінок.

Використання SMI у реальних клінічних умовах має деякі обмеження, оскільки потребує навчання та певної кваліфікації радіолога, наявності спеціалізованого програмного забезпечення, резерву часу [18]. Крім того, значна дистензія живота при асциті ускладнює коректну візуалізацію м'язового шару. На відміну від поперечного зрізу усіх скелетних м'язів на рівні L3 ідентифікація зрізу поперекового м'язу технічно є більш простою. Поперековий м'яз розташований центрально, добре візуалізується, його розміри не змінюються при метеоризмі й асциті, а обчислення площі або товщини не вимагає спеціалізованого програмного забезпечення.

Отримані нами дані засвідчили, що нижньою межею референтних значень PMI в українській популяції є $6,44$ та $3,49$ cm^2/m^2 у чоловіків і жінок відповідно. Близькі за значеннями величини були встановлені у чоловіків і жінок японського походження ($6,36$ та $3,92$ cm^2/m^2), менші за значенням - турецького походження ($4,62$ та $2,66$ cm^2/m^2) [3, 13]. Згідно наших даних граничними показниками TPMT в українській популяції є $11,1$ та $7,42$ мм/м. Зіставні точки відсікання низької м'язової маси за TPMT були отримані і в дослідженні Віденського медичного університету [28]. Ми показали, що PMI та TPMT мають високу діагностичну цінність у виявленні сарко-

пенії у хворих на ЦП, що підтверджується високою AUC щодо референтного методу оцінки саркопенії - SMI.

Нами було встановлено, що значення $PMI \leq 5,99$ та $\leq 3,30$ cm^2/m^2 та з достатньої чутливістю і специфічністю дозволяють прогнозувати півторарічну смертність у хворих на ЦП чоловіків і жінок відповідно. Наразі прогностичне значення PMI у хворих на ЦП мало вивчене. У дослідженні M. Ebadi et al. (2018) було показано, що PMI поступається SMI у виявленні хворих на ЦП з високим ризиком смерті [10]. За нашими даними частота низьких рівнів PMI серед обстежених хворих була дещо меншою, ніж частота низьких рівнів SMI. З огляду на це прогностичне значення PMI у хворих на ЦП потребує подальшого дослідження.

Раніше було показано, що у TPMT менше 14 мм/м [16] та $16,8$ мм/м [8] асоціюється із зменшенням виживання корейських та європейських хворих на ЦП відповідно. Така невідповідність у межових рівнях може бути пов'язана з тим, що товщина поперекового м'язу у цих дослідженнях обчислювалась на рівні пупка (рухомий орієнтир), а не на рівні L3 (нерухомий орієнтир) та не враховувалась стать пацієнтів. M. Praktikno et al. (2018) показали, що у 70% випадків пупок локалізований на рівні L4, у 20% - на рівні L5 та у 10% - на рівні L3 [30]. Крім того, положення пупка при асциті або після лапаросцентезу зміщується, що унеможливорює точну оцінку поперекового м'язу в динаміці захворювання. З практичної точки зору визначення TPMT на рівні L3 є найбільш простим та доступним методом діагностики саркопенії в клініці, оскільки не потребує спеціального програмного забезпечення та кваліфікації радіолога.

Ми показали, що наявність саркопенії із значенням $TPMT \leq 11,0$ мм/м у чоловіків та менше $\leq 6,7$ мм/м у жінок, дозволяє прогнозувати смертність пацієнтів у найближчі 18 місяців. Дещо вищі TPMT (<12 мм/м у чоловіків та <8 мм/м у жінок) були ідентифіковані як такі, що впливають на виживання австрійських хворих на ЦП [28]. У нещодавньому дослідженні F. Artru et al. (2020) було продемонстровано, що величина TPMT та MELD є незалежними факторами, що асоціювались з піврічним виживанням хворих, які потребували транс'югулярного внутрішнього печінкового порто-системного шунтування [2]. Цікаво, що через 6 місяців після шунтування та регресу портальної гіпертензії спостерігався також регрес саркопенії та достовірне збільшення TPMT.

Таким чином, з огляду на значну поширеність саркопенії при ЦП та її депримуєчий вплив на виживання хворих, рутинна оцінка індексу скелетних м'язів, товщини та площі поперекового м'язу дозволить виявляти осіб високого ризику ускладнень та раніше розпочинати інтенсивну нутритивну терапію.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Референтними значеннями КТ-показників маси скелетних м'язів в українській популяції є: $SMI > 52,2$ та

>39,3 см²/м², PMI>6,44 та >3,49 см²/м², TPMT>11,1 та >7,42 мм/м, у чоловіків і жінок відповідно. Зниження цих показників слід розцінювати як саркопенію.

2. Прогресування ЦП від класу А до класу С супроводжується зменшенням маси скелетних м'язів. SMI, PMI та TPMT достовірно корелюють з бальною шкалою тяжкості цирозу СТР, прогностичною шкалою MELD та рівнем альбуміну в сироватці крові. Частота саркопенії зростає по мірі збільшення важкості захворювання та сягає 86,3% у хворих на ЦП класу С.

3. PMI та TPMT мають високу діагностичну цінність у виявленні саркопенії (SMI ≤52,2 та ≤39,3 см²/м²) у хворих на ЦП чоловіків і жінок (AUC PMI 0,899 та 0,955,

p≤0,001; AUC TPMT 0,884 та 0,942, p≤0,001).

4. SMI, PMI та TPMT дозволяють прогнозувати півторарічну смертність у хворих на ЦП чоловіків і жінок (AUC SMI 0,815 та 0,786, p<0,001; AUC PMI 0,745 та 0,804, p<0,001; AUC TPMT 0,752 та 0,871, p<0,001). Оптимальні точки відсікання для прогнозування летального випадку у хворих на ЦП чоловіків та жінок української популяції складають: SMI≤49,1 та ≤38,4 см²/м²; PMI≤5,99 та ≤3,30 см²/м²; TPMT≤11,0 та ≤6,70 мм/м.

Подальші проспективні клінічні дослідження із залученням великої когорти хворих на ЦП необхідні для валідації визначених нами межових значень показників маси скелетних м'язів.

Список посилань - References

- [1] Abbass, T., Tsz Ho, Y. T., Horgan, P. G., Dolan, R. D., & McMillan, D. C. (2020). The relationship between computed tomography derived skeletal muscle index, psoas muscle index and clinical outcomes in patients with operable colorectal cancer. *Clin Nutr ESPEN*, 39, 104-113. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.07.010
- [2] Artru, F., Miquet, X., Azahaf, M., Labreuche, J., Ntandja Wandji, L.C., Sergeant, G., ... & Louvet, A. (2020). Consequences of TIPSS placement on the body composition of patients with cirrhosis and severe portal hypertension: a large retrospective CT-based surveillance. *Aliment Pharmacol Ther*, 52(9), 1516-1526. doi: 10.1111/apt.16080
- [3] Bahat, G., Turkmen, B. O., Aliyev, S., Catikkas, N. M., Bakir, B., Karan, M. A. (2021). Cut-off values of skeletal muscle index and psoas muscle index at L3 vertebra level by computerized tomography to assess low muscle mass. *Clin Nutr*, 40(6), 4360-4365. doi: 10.1016/j.clnu.2021.01.010
- [4] Bhanji, R. A., Moctezuma-Velazquez, C., Duarte-Rojo, A., Ebadi, M., Ghosh, S., Rose, C., & Montano-Loza, A. J. (2018). Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatol Int*, 12(4), 377-386. doi: 10.1007/s12072-018-9875-9
- [5] Carey, E. J., Lai, J. C., Wang, C. W., Dasarathy, S., Lobach, I., Montano-Loza, A. J., & Dunn, M. A. (2017). A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*, 23(5), 625-633. doi: 10.1002/lt.24750
- [6] Cruz-Jentoft, A.J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyere, O., Cederholm, T., ... & Zamboni, M. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 48(1), 16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
- [7] Dasarathy, S., & Merli, M. (2016). Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*, 65(6), 1232-1244. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.040
- [8] Durand, F., Buyse, S., Francoz, C., Laouenan, C., Bruno, O., Belghiti, J., ... & Valla, D. (2014). Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol*, 60(6), 1151-1157. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.026
- [9] Ebadi, M., Bhanji, R. A., Mazurak, V. C., & Montano-Loza, A. J. (2019). Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol*, 54(10), 845-859. doi: 10.1007/s00535-019-01605-6
- [10] Ebadi, M., Wang, C. W., Lai, J. C., Dasarathy, S., Kappus, M. R., Dunn, M. A., ... & Montano-Loza, A. J. (2018). From the Fitness, Life Enhancement, and Exercise in Liver Transplantation (FLEXIT) Consortium. Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 9(6), 1053-1062. doi: 10.1002/jcsm.12349
- [11] Gomez-Perez, S. L., Haus, J. M., Sheean, P., Patel, B., Mar, W., Chaudhry, V., ... & Braunschweig, C. (2016). Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed Tomography Image: A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health ImageJ. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 40(3), 308-318. doi: 10.1177/0148607115604149
- [12] Gu, D. H., Kim, M. Y., Seo, Y. S., Kim, S. G., Lee, H. A., Kim, T. H., ... & Um, S. H. (2018). Clinical usefulness of psoas muscle thickness for the diagnosis of sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol*, 24(3), 319-330. doi: 10.3350/cmh.2017.0077
- [13] Hamaguchi, Y., Kaido, T., Okumura, S., Kobayashi, A., Hamad, A., Tamai, Y., ... & Uemoto, S. (2016). Proposal for new diagnostic criteria for low skeletal muscle mass based on computed tomography imaging in Asian adults. *Nutrition*, 32(11-12), 1200-1205. doi: 10.1016/j.nut.2016.04.003
- [14] Kim, E. Y., Jun, K. H., Kim, S. Y., & Chin, H. M. (2020). Body mass index and skeletal muscle index are useful prognostic factors for overall survival after gastrectomy for gastric cancer: Retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 99(47), e23363. doi: 10.1097/MD.00000000000023363
- [15] Kim, G., Kang, S. H., Kim, M. Y., & Baik, S. K. (2017). Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 12(10), e0186990. doi: 10.1371/journal.pone.0186990
- [16] Kim, T. Y., Kim, M. Y., Sohn, J. H., Kim, S. M., Ryu, J. A., Lim, S., & Kim, Y. (2014). Sarcopenia as a useful predictor for long-term mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Korean Med Sci*, 29(9), 1253-1259. doi: 10.3346/jkms.2014.29.9.1253
- [17] Lee, C. M., Kang, B. K., & Kim, M. (2021). Radiologic Definition of Sarcopenia in Chronic Liver Disease. *Life (Basel)*, 11(2), 86. doi: 10.3390/life11020086
- [18] Marasco, G., Sadalla, S., Vara, G., Golfieri, R., Festi, D., Colecchia, A., & Renzulli, M. (2021). Imaging Software-Based Sarcopenia Assessment in Gastroenterology: Evolution and Clinical Meaning. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 4(2021), 6669480. doi: 10.1155/2021/6669480
- [19] Marasco, G., Serenari, M., Renzulli, M., Alemanni, L.V., Rossini, B., Pettinari, I., ... & Colecchia, A. (2020). Clinical impact of sarcopenia assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing treatments. *J Gastroenterol*, 55(10), 927-943. doi: 10.1007/s00535-020-01711-w
- [20] McGovern, J., Dolan, R. D., Horgan, P. G., Laird, B. J., & McMillan, D. C. (2021). Computed tomography-defined low skeletal muscle index and density in cancer patients: observations from a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, Oct 18. doi: 10.1002/jcsm.12831
- [21] Merli, M., Berzigotti, A., Zelber-Sagi, Sh., Dasarathy, S., Montagnese, S., Genton, L., ... & Pares, A. (2019). EASL

- Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.*, 70(1), 172-193. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.024
- [22] Meza-Junco, J., Montano-Loza, A. J., Baracos, V. E., Prado, C. M., Bain, V. G., Beaumont, C., ... & Sawyer, M. B. (2013). Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol.*, 47(10), 861-870. doi: 10.1097/MCG.0b013e318293a825
- [23] Montano-Loza, A. J., Meza-Junco, J., Baracos, V. E., Prado, C. M., Ma, M., Meeberg, G., ... & Kneteman, N. (2014). Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transpl.*, 20(6), 640-648. doi: 10.1002/lt.23863
- [24] Montano-Loza, A. J., Meza-Junco, J., Prado, C. M., Lieffers, J. R., Baracos, V. E., Bain, V. G., & Sawyer, M. B. (2012). Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 10(2), 166-173. doi: 10.1016/j.cgh.2011.08.028
- [25] Mourtzakis, M., Prado, C. M., Lieffers, J. R., Reiman, T., McCargar, L. J., & Baracos, V. E. (2008). A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 33(5), 997-1006. doi: 10.1139/H08-075
- [26] Nishikawa, H., Shiraki, M., Hiramatsu, A., Moriya, K., Hino, K., & Nishiguchi, S. (2016). Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res.*, 46(10), 951-963. doi: 10.1111/hepr.12774
- [27] Norman, K., Kirchner, H., Lochs, H., & Pirlich, M. (2006). Malnutrition affects quality of life in gastroenterology patients. *World J Gastroenterol.*, 12(21), 3380-3385. doi: 10.3748/wjg.v12.i21.3385
- [28] Paternostro, R., Lampichler, K., Bardach, C., Asenbaum, U., Landler, C., Bauer, D., ... & Ferlitsch, A. (2019). The value of different CT-based methods for diagnosing low muscle mass and predicting mortality in patients with cirrhosis. *Liver Int.*, 39(12), 2374-2385. doi: 10.1111/liv.14217
- [29] Prado, C. M., Lieffers, J. R., McCargar, L. J., Reiman, T., Sawyer, M. B., Martin, L., & Baracos, V. E. (2008). Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumors of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.*, 9(7), 629-635. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70153-0
- [30] Praktiknjo, M., Book, M., Luetkens, J., Pohlmann, A., Meyer, C., Thomas, D., ... & Trebicka, J. (2018). Fat-free muscle mass in magnetic resonance imaging predicts acute-on-chronic liver failure and survival in decompensated cirrhosis. *Hepatology*, 67(3), 1014-1026. doi: 10.1002/hep.29602
- [31] Shen, W., Punyanitya, M., Wang, Z., Gallagher, D., St-Onge, M.-P., Albu, J., ... & Heshka, S. (2004). Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: Estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J. Appl. Physiol.*, 97, 2333-2338. doi: 10.1152/jappphysiol.00744.2004
- [32] Tapper, E. B., Zhang, P., Garg, R., Nault, T., Leary, K., Krishnamurthy, V., & Su, G. L. (2019). Body composition predicts mortality and decompensation in compensated cirrhosis patients: A prospective cohort study. *JHEP Rep.*, 2(1), 100061. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.11.005
- [33] Tsien, C., Garber, A., Narayanan, A., Shah, S. N., Barnes, D., Egthesad, B., ... & Dasarathy, S. (2014). Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: A prospective evaluation. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 29, 1250-1257. doi: 10.1111/jgh.12524

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF PSOAS MUSCLE THICKNESS AND AREA IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND SARCOPENIA

Motsiuk V. M., Pentiuk N. O.

Annotation. Sarcopenia is a typical complication of liver cirrhosis (LC) and is associated with a poor prognosis. The skeletal muscle index is the most studied radiological marker of sarcopenia, but its using requires the qualification of a radiologist, specialized software, time reserve. The aim of the study: to investigate the relationship between different radiological markers of skeletal muscle mass, to determine their reference ranges for Ukrainian population and to assess their diagnostic and prognostic value in patients with LC. The study involved 216 healthy people and 147 patients with LC. During 18 months of follow-up 45 patients died from LC complications. Skeletal muscles were assessed by computed tomography. Skeletal muscle index (SMI), psoas muscle index (PMI), and transverse psoas muscle thickness (TPMT) at L3 were determined. Statistical data processing was performed in SPSS22. Diagnostic and prognostic value of SMI, PMI, TPMT were studied in ROC analysis. It was found that in Ukrainian population the reference ranges of SMI are $>52.2 / 39.3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $\text{PMI} > 6.44 / 3.49 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $\text{TPMT} > 11.1 / 7.42 \text{ mm/m}$, in men / women, respectively. Sarcopenia was diagnosed in 54.9% and 86.3% of LC class B and C patients. PMI and TPMT had a high diagnostic value in sarcopenia detection ($\text{SMI} \leq 52.2$ and $\leq 39.3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) in male and female LC patients (AUC PMI 0.899 and 0.955, $p \leq 0.001$, AUC TPMT 0.884 and 0.942, $p \leq 0.001$). SMI, PMI and TPMT predicted one-and-a-half-year mortality in male and female LC patients (AUC SMI 0.815 and 0.786, $p < 0.001$; AUC PMI 0.745 and 0.804, $p < 0.001$; AUC TPMT 0.752 and 0.871, $p < 0.001$). The optimal cut-off values for predicting death in male and female are: $\text{SMI} \geq 49.1$ and $\leq 38.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; $\text{PMI} \leq 5.99$ and $\leq 3.30 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; $\text{TPMT} \leq 11.0$ and $\leq 6.70 \text{ mm/m}$. Thus, routine assessment of PMI and TPMT in LC can identify patients with sarcopenia and high risk of complications.

Keywords: liver cirrhosis, sarcopenia, psoas muscle index, transverse psoas muscle thickness, skeletal muscle index.