

**Жариков Ю.О., Актемиров А.С., Алиева А.М., Киселева Я.В., Жарикова Т.С.,
Масленников Р.В., Николенко В.Н.**

ПРЕДИКТОРЫ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация*

Цирроз печени, являющийся терминальной стадией различных хронических заболеваний печени, не ограничивается поражением только печени, оно также ассоциировано со снижением мышечной массы и накоплением жидкости в различных секторах организма.

Цель. *Определить предикторы изменений компонентного состава тела при циррозе печени с учетом данных биоимпедансного анализа и соматотипирования пациента.*

Материал и методы. *Обследованы 46 пациентов с циррозом печени различной этиологии, проходивших лечение в отделении гепатологии Клиники внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского университета и 14 здоровых добровольцев. Оценка параметров компонентного состава тела проводилась при помощи анализатора биоимпедансных процессов ABC-01 «Медасс». Расчет баллов эндо- (ENDO) и мезоморфии (MESO) был проведен с использованием данных биоимпедансометрии, оценку соматотипа по Хит-Картеру проводили в ABC01-0362. Анализ кишечного микробиома проводили с помощью метагеномного анализа [секвенирование 16s рРНК]. Статистический анализ проводился с помощью STATISTICA 10 (StatSoft Inc., Талса, Оклахома, США).*

Результаты. *Наличие асциты 2-3 степени определено у 9 (19.6%) пациентов, варикозное расширение вен пищевода 2-3 степени у 17 (36.9%), длина селезенки составила 15.4 см [13.1-17.1], диаметр воротной вены 13.0 мм [11.0-14.2], наличие печеночной энцефалопатии 15 (32.5%), класс ЦП по Чайлд-Пью: А/В/С 14/21/11, показатель ИМТ 27.0 кг/м² [23.6-30.1]. При сравнении данных пациентов с ЦП и здоровых добровольцев было получены следующие результаты: жировая масса (в %) 34.7 [28.1-43.5] против 24.5 [20.7-31.2] ($p = 0.002$), тощая масса тела (в %) 65.3 [56.5-71.9] против 75.5 [68.8-79.3] ($p = 0.002$), доля активной клеточной массы (в %) 32.4 [28.0-36.5] против 44.5 [38.4-46.0] ($p < 0.001$), отношение тощей массы к жировой массе 0.50 [0.46-0.55] против 0.58 [0.55-0.60] ($p < 0.001$), внеклеточная жидкость (в кг) 20.1 [17.4-21.4] против 18.6 [16.8-19.3] ($p = 0.044$), общая жидкость (в кг) 47.9 [42.0-53.3] против 51.7 [46.8-52.9] ($p = 0.238$), отношение внеклеточной жидкости к общей жидкости 0.41 [0.40-0.43] против 0.36 [0.36-0.37] ($p < 0.001$), скелетно-мышечная масса (в кг) 17.9 [15.0-21.3] против 22.6 [17.2-25.2] ($p = 0.0032$), фазовый угол (в °) 5.3 [4.9-6.3] против 7.0 [6.2-7.3] ($p < 0.001$). Распределение соматотипов по Хит-Картеру среди пациентов с ЦП было следующее: центральный тип – 3 (6,5%), эндоморфный – 2 (4,3%), эктоморфный – 1 (2,2%), мезоэндоморфный – 26 (56,5%), эндомезоморфный – 14 (30,5%) наблюдений. Многофакторный регрессионный анализ показал, что изменения в микробиоме кишечника не являются независимыми факторами, влияющими на процент жировой массы в общей массе тела этих пациентов. Активная клеточная масса была снижена у 15/46 (32,6%) пациентов. Количество внеклеточной жидкости увеличено у 22/46 (47,6%) пациентов. Пациенты с клинически значимым асцитом (степень 2 и 3 по классификации Международного клуба асцита) имели более выраженные изменения кишечного микробиома, чем у пациентов без клинически значимого асцита. Пациенты с дефицитом клеточной массы тела, которые рассматривались как лица с саркопенией, составляли одну треть включенных пациентов. В этой подгруппе определен другой признак недостаточного питания (а именно гипоальбуминемия) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Фазовый угол, отражающий уровень общей работоспособности и*

интенсивности обмена веществ, у пациентов с ЦП также был снижен. Оценка относительного риска неблагоприятного течения ЦП (стадия В и С по Чайлд-Пью) при центральном, эндомезоморфном, экто- и эндоморфном соматотипах относительно мезоэндоморфного соматипа составила 1.473 [1.010; 2.148] ($p = 0.0012$).

Выводы. Недостаточность питания, гипоальбуминемия, изменения кишечного микробиома и степень компенсации течения цирроза печени являются независимыми факторами, определяющими тенденции изменений компонентного состава тела пациентов, страдающих циррозом печени.

Ключевые слова: компонентный состав тела, соматотип, цирроз печени, предикторы риска осложнений.

Yu.O. Zharikov, A.S. Aktemirov, A.M. Alieva, Ya.V. Kiseleva, T.S. Zharikova, R.V. Maslennikov, V.N. Nikolenko

PREDICTORS OF CHANGES IN THE PARAMETERS OF THE COMPONENT COMPOSITION OF THE BODY IN LIVER CIRRHOSIS.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Liver cirrhosis (LC) is the terminal stage of various chronic liver diseases, is not limited to liver damage alone, it is also associated with a decrease in muscle mass and fluid accumulation in various sectors of the body. The purpose of the study was to determine the predictors of changes in the component composition of the body in cirrhosis of the liver, taking into account the data of bioimpedance analysis and somatotyping of the patient.

Material and methods. 46 patients with LC of various etiologies who were treated in the Sechenov University and 14 healthy volunteers were examined. Evaluation of the parameters of the component composition of the body was carried out using the analyzer of bioimpedance processes ABC-01 "Medass" (STC Medass, Russia). The calculation of endo- and mesomorphy scores was carried out using bioimpedance measurement data, the somatotype assessment by Hit-Carter was carried out in ABC01-0362. The intestinal microbiome was analyzed using metagenomic analysis [16s rRNA sequencing]. Statistical analysis was carried out using STATISTICA 10.

Results. The presence of ascites of 2-3 degrees was determined in 9 (19.6%) patients, esophageal varicose veins of 2-3 degrees in 17 (36.9%), spleen length was 15.4 cm [13.1-17.1], portal vein diameter 13.0 mm [11.0-14.2], the presence of hepatic encephalopathy 15 (32.5%), CP class according to Child-Pugh: A/B/C 14/21/11, BMI 27.0 kg/m² [23.6-30.1]. When comparing the data of patients with LC and healthy volunteers, the following results were obtained: fat mass (in %) 34.7 [28.1-43.5] vs. 24.5 [20.7-31.2] ($p = 0.002$), lean body weight (in%) 65.3 [56.5-71.9] vs. 75.5 [68.8-79.3] ($p = 0.002$), the proportion of active cell mass (in %) 32.4 [28.0-36.5] vs. 44.5 [38.4-46.0] ($p < 0.001$), the ratio of lean mass to fat mass 0.50 [0.46-0.55] vs. 0.58 [0.55-0.60] ($p < 0.001$), extracellular fluid (in kg) 20.1 [17.4-21.4] vs. 18.6 [16.8-19.3] ($p = 0.044$), total fluid (in kg) 47.9 [42.0-53.3] vs. 51.7 [46.8-52.9] ($p = 0.238$), extracellular fluid to total fluid ratio 0.41 [0.40-0.43] vs. 0.36 [0.36-0.37] ($p < 0.001$), musculoskeletal mass (in kg) 17.9 [15.0-21.3] vs. 22.6 [17.2-25.2] ($p = 0.0032$), phase angle (in °) 5.3 [4.9-6.3] vs. 7.0 [6.2-7.3] ($p < 0.001$). The distribution of somatotypes by Hit-Carter among patients with LC was as follows: central type – 3 (6.5%), endomorphic – 2 (4.3%), ectomorphic – 1 (2.2%), mesoendomorphic – 26 (56.5%), endomesomorphic – 14 (30.5%) observations. Multivariate regression analysis showed that changes in the gut microbiome are not independent factors affecting the percentage of fat mass in the total body weight of these patients. Active cell mass was reduced in 15/46 (32.6%) patients. The amount of extracellular fluid was increased in 22/46 (47.6%) patients. Patients with clinically significant ascites

(grade 2 and 3 according to the classification of the International Ascites Club) had more pronounced changes in the intestinal microbiome than in patients without clinically significant ascites. Patients with a deficiency of body cell mass, who were considered as persons with sarcopenia, accounted for one third of the included patients. In this subgroup, another sign of malnutrition (namely, hypoalbuminemia) was determined in comparison with patients with normal body weight. The phase angle, reflecting the level of overall performance and metabolic rate, was also reduced in patients with LC. The assessment of the relative risk of unfavorable course of LC (stage B and C according to Child-Pugh) in central, endomesomorphic, ecto- and endomorphic somatotypes relative to mesoendomorphic somatype was 1.473 [1.010; 2.148] ($p = 0.0012$).

Conclusions. *Malnutrition, hypoalbuminemia, changes in the intestinal microbiome and the degree of compensation for the course of liver cirrhosis are independent factors determining trends in changes in the component composition of the body of patients suffering from liver cirrhosis.*

Keywords: *body component composition, somatotype, liver cirrhosis, predictors of complication risk.*

Введение. Цирроз печени (ЦП) является заключительной стадией хронических заболеваний печени [1]. Ежегодно число пациентов с данной патологией печени неуклонно увеличивается в среднем на 3,7% [2]. Это связано с широкой распространенностью основных этиологических факторов ЦП, тяжелым прогрессирующим течением, приводящим к ранней инвалидизации и высокой смертности данной категории больных [3]. Это заболевание не ограничивается поражением только печени, оно также ассоциировано со снижением мышечной массы (саркопения) и накоплением жидкости в различных секторах организма [4]. Патогенез саркопении при ЦП сложен, и предполагается, что дисбактериоз кишечника и избыточный рост бактерий в тонком кишечнике играют важную роль в её развитии, способствуя транслокации бактерий и гипераммониемии, которые увеличивают как катаболизм белка, так и уровень миостатита, который ингибирует рост мышц [5]. Известно также, что состояние кишечной микробиоты связано с нарушениями липидного обмена, приводящего к увеличению содержания жира в организме. Анализ литературы свидетельствует о повышенном внимании ученых к исследованию изменений компонентного состава тела при различных заболеваниях, и влиянию соматотипа на течение болезни [6,7]. Одним из

перспективных и наиболее точных методов оценки компонентного состава тела является биоимпедансный анализ (БИА) [8,9].

Цель. Определить предикторы изменений компонентного состава тела при циррозе печени с учетом данных биоимпедансного анализа пациента.

Материал и методы исследования. В проведенном исследовании анализированы данные 46 пациентов с циррозом печени различной этиологии, проходивших лечение в отделении гепатологии Клиники внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского университета. Исследование было одобрено Комитетом по этике Сеченовского университета (Протокол ЛЭК №04-21 от 18.02.2021 г.).

Критерии включения пациентов в исследование: диагноз ЦП, подтвержденный гистологическим исследованием или клиническими, биохимическими и ультразвуковыми данными, а также возраст от 18 до 70 лет.

Критерии исключения: наличие данных в анамнезе, косвенно или непосредственно влияющих на изменение микробиома кишечника, наличие онкологического заболевания или любого другого декомпенсированного соматического заболевания. Для проведения сравнительного анализа было обследовано 14 здоровых добровольцев.

Биоимпедансный анализ компонентного состава тела пациента проводился на следующий день после поступления утром натощак при помощи анализатора биоимпедансных процессов АВС-01 «Медасс» (НТЦ Медасс, Россия). Антропометрическое обследование проводилось по стандартной методике, предложенной разработчиками анализатора. Программное обеспечение производителя предоставляет значения жировой и клеточной массы тела, а также общей и внеклеточной жидкости на основе этих значений проводимости переменного тока и возраста, пола, роста и веса обследуемого.

Расчет баллов эндо- (ENDO) и мезоморфии (MESO) был проведен с использованием данных биоимпедансометрии, оценку соматотипа по Хит-Картеру и визуализацию данных на соматограмме проводили в ABC01-0362. Анализ кишечного микробиома проводили с помощью метагеномного анализа [секвенирование 16s рРНК] (Illumina, Сан Диего, CA, США). Статистический анализ проводился с помощью STATISTICA 10 (StatSoft Inc., Талса, Оклахома, США).

Данные представлены в виде медиан (межквартильных диапазонов). Различия между непрерывными переменными оценивались с помощью критерия Манна-Уитни. Точный критерий Фишера использовался для оценки различий между категориальными переменными. Корреляции между переменными были вычислены с использованием ранговой корреляции Спирмена. Если сравниваемые группы различались по возрасту, полу или тяжести цирроза, проводился многофакторный регрессионный анализ. Р-значения $\leq 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты. Медиана возраста - 55,4 лет [43-61 лет]. Соотношение пациентов мужского пола к женскому 18/28. Этиология ЦП: алкогольный генез 15(32,6%), вирусный гепатит С 5 (10,9%), первичный билиарный холангит 4 (8,7%), первичный склерозирующий холангит 2(4,3%), аутоиммунный гепатит 5 (10,9%), метаболически-ассоциированные заболевания печени 4(8,7%), болезнь Вилсона 3 (6,5%), смешанный и криптогенный генез 8 (17,4%) наблюдений.

Клинические данные, указывающие на тяжесть течения ЦП: наличие асцита 2-3 степени 9 (19.6%), варикозное расширение вен пищевода 2-3 степени 17 (36.9%), длина селезенки 15.4 см [13.1-17.1], диаметр воротной вены 13.0 мм [11.0-14.2], наличие печеночной энцефалопатии 15 (32.5%), класс ЦП по Чайлд-Пью: А/В/С 14/21/11, ИМТ 27.0 кг/м² [23.6-30.1].

При сравнении данных пациентов с ЦП и здоровых добровольцев было получены следующие результаты: жировая масса (в %) 34.7 [28.1-43.5] против 24.5 [20.7-31.2] ($p = 0.002$), тощая масса тела (в %) 65.3 [56.5-71.9] против 75.5 [68.8-79.3] ($p = 0.002$), доля активной клеточной массы (в %) 32.4 [28.0-36.5] против 44.5 [38.4-46.0] ($p < 0.001$), отношение тощей массы к жировой массе 0.50 [0.46-0.55] против 0.58 [0.55-0.60] ($p < 0.001$), внеклеточная жидкость (в кг) 20.1 [17.4-21.4] против 18.6 [16.8-19.3] ($p = 0.044$), общая жидкость (в кг) 47.9 [42.0-53.3] против 51.7 [46.8-52.9] ($p = 0.238$), отношение внеклеточной жидкости к общей жидкости 0.41 [0.40-0.43] против 0.36 [0.36-0.37] ($p < 0.001$), скелетно-мышечная масса (в кг) 17.9 [15.0-21.3] против 22.6 [17.2-25.2] ($p = 0.0032$), фазовый угол (в °) 5.3 [4.9-6.3] против 7.0 [6.2-7.3] ($p < 0.001$).

Распределение соматотипов по Хит-Картеру среди пациентов с ЦП было следующее: центральный тип – 3(6,5%), эндоморфный – 2 (4,3%), эктоморфный – 1 (2,2%), мезоэндоморфный – 26 (56,5%), эндомезоморфный – 14 (30,5%) наблюдений.

Объем внеклеточной жидкости и жировая масса были выше, но тощая и скелетно-мышечная массы были ниже у пациентов с ЦП, по сравнению с добровольцами. Показатель жировой массы был увеличен у 23/46 (50,0%) пациентов. Многофакторный регрессионный анализ показал, что изменения в микробиоме кишечника не являются независимыми факторами, влияющими на процент жировой массы в общей массе тела этих пациентов. Активная клеточная масса была снижена у 15/46 (32,6%) пациентов. Количество внеклеточной жидкости увеличено у 22/46 (47,6%) пациентов. Пациенты с клинически значимым асцитом (2 и 3 степени по классификации Международного клуба асцита) имели более выраженные изменения кишечного микробиома, чем у пациентов без клинически значимого асцита.

Половина пациентов имели избыток жировой массы по результатам биоимпедансного анализа, что можно объяснить тем фактом, что у 30% включенных пациентов был компенсированный ЦП, в то время как тяжелый ЦП (класс С), для которого наиболее характерно недостаточное питание, наблюдался менее чем у четверти пациентов. Пациенты с избыточной жировой массой имели менее тяжелый ЦП и были старше, чем пациенты без избыточной жировой массой. Многофакторный регрессионный анализ показал, что возраст и значение баллов по классификации Чайлд-Пью в значительной степени влияют на показатель уровня жировой массы у пациентов с циррозом.

Пациенты с дефицитом клеточной массы тела, которые рассматривались как лица с саркопенией, составляли одну треть включенных пациентов. У них также был другой признак недостаточного питания (а именно гипоальбуминемия) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Фазовый угол, отражающий уровень общей работоспособности и интенсивности обмена веществ, у пациентов с ЦП также был снижен. Оценка относительного риска неблагоприятного течения ЦП (стадия В и С по Чайлд-Пью) при центральном, эндомезоморфном, экто- и эндоморфном соматотипах относительно мезоэндоморфного соматипа составила 1.473 [1.010; 2.148] ($p = 0.0012$).

Выводы. Недостаточность питания, гипоальбуминемия, изменения кишечного микробиома и степень компенсации течения цирроза печени являются независимыми факторами, определяющими тенденции изменений компонентного состава тела пациентов, страдающих циррозом печени.

Литература

1. Киселева Я.В., Жариков Ю.О., Масленников Р.В. и др. Молекулярные аспекты прогрессирования фиброза печени алкогольной этиологии // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. - Т. 15. - № 2.- С. 288-293.
2. Гарбузенко Д.В. Принципы ведения больных циррозом печени, осложнённым асцитом // Клиническая медицина. - 2017. - Т. 95. - № 9. - С. 789-796.

3. Jepsen P., Lash T.L., Vilstrup H. The clinical course of alcoholic cirrhosis: development of comorbid diseases. A Danish nationwide cohort study // *Liver Int.* – 2016. – vol.36. - №11. –pp. 1696-1703.
4. Масленников Р.В., Татаркина М.А., Маевская М.В., и др. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2017. - Т. 27. - № 4. - С. 52-61.
5. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., et al. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis // *World Journal of Hepatology.* - 2021. - vol. 13. - № 5. - pp. 557-570.
6. Fernandes SA, Rossoni C, Koch VW, et al. Phase angle through electrical bioimpedance as a predictor of cellularity in inflammatory bowel disease // *Artif Intell Gastroenterol.* – 2021. – vol.2. - №4. – pp.111-123.
7. Kukes V. G., Nikolenko V. N., Pavlov C. S. et al. The correlation of somatotype of person with the development and course of various diseases: results of Russian research // *Russian Open Medical Journal.* – 2018. - Vol. 7. - №3. - pp. 301.
8. Николаев, Д. В и др. Биоимпедансный анализ состава тела человека. Москва : "Наука", 2009. – 392 с. – ISBN 978-5-02-036696-1.
9. Гурциев М. Х., Жариков Ю.О., Александрова Е. А. и др. Подходы к оценке нутриционного статуса у пациентов с синдромом дисфагии // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2020. – Т. 15. – № 6(90). – С. 136-142.