

Саркопенія у хворих на цироз печінки: коморбідність чи ускладнення, що визначає прогноз?

Професор Пентюк Наталія Олександрівна
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Науковий симпозиум з міжнародною участю «Раціональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці» м. Тернопіль. 14–15 грудня 2023 р



Цироз печінки



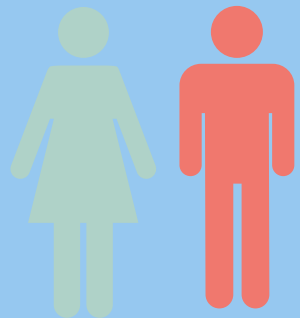
Щороку у світі від захворювань печінки помирає 2 млн осіб:

- 1 млн від цирозу печінки (ЦП)
- 1 млн від вірусного гепатиту та ГЦК

Більше 60% усіх випадків смерті від ЦП - чоловіки

ЦП - 11 місце серед причин смерті в усіх вікових групах,

3 місце – серед причин смерті людей 45–64 років

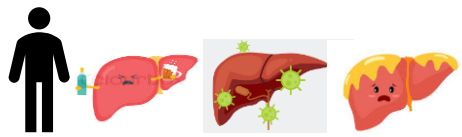


Фіброз печінки

Портальна гіпертензія

Дисбіоз кишечника Бактеріальна транслокація Системне запалення

Мезентеріальна вазодилатація Гіперкінетичний кровообіг Порушення перфузії органів



Хронічні захворювання печінки

АХП
ХГВ, ХГС
НАЖХП, інші



5-річна смертність
Стадія 1: 1,5%
Стадія 2: 10%

Компенсований цироз печінки

Стадія 1: щільність печінки >20 кПа, варикозу стравоходу немає
Стадія 2: є варикоз стравоходу



5-річна смертність 1-річна смертність
Стадія 3: 20% Стадія 6: 80%
Стадія 4: 30%
Стадія 5: 88%

Декомпенсований цироз печінки

Стадія 3: кровотеча
Стадія 4: інші негеморагічні ускладнення (асцит, ПЕ)
Стадія 5: друге або кілька ускладнень.
Стадія 6: інфекції, ГРС, рефракт. асцит, ПЕ, позапечінкова органна дисфункція, системне запалення

Смерть / трансплантація



Гостра-на-хронічну ПН

Етіотропна терапія

Неселективні бета-блокатори

Профілактика і лікування ускладнень

Трансплантація

Ускладнення цирозу печінки

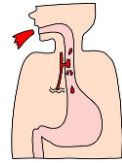


Асцит, гідроторакс

1-річна смертність 40%

Лікування:

- обмеження натрію;
- діуретики;
- об'ємний парацентез



Кровотеча з вен стравоходу

Смертність під час кожного епізоду 15- 25%

Профілактика: неселективні ББ, ендоскопічне лігування вен, TIPS

Лікування: соматостатин, цефтриаксон / ципрофлоксацин, лігування вен, гемотрансфузії



Печінкова енцефалопатія

однорічна смертність 60%

Профілактика, лікування:

лактоулоза, рифаксимін, трансплантація печінки

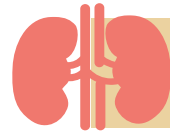


Спонтанний бактеріальний перитоніт

смертність під час кожного епізоду 90-20%

Профілактика: норфлоксацин, уникати ІПП

Лікування: емпірична АБ (ЦС III, карбопенем, захищені АП), альбумін 20%



Гостре пошкодження нирок

Госпітальна смертність 28%

Профілактика: відмінити діуретики, ББ, НПЗП, вазодилататори.

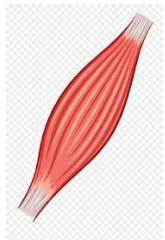
Лікування: терліпресин (норадреналін), альбумін 20%, TIPS, замісна терапія, трансплантація печінки



Гостра-на-хронічну печінкову недостатність

гостра декомпенсація + органна недостатність + 1-місячна смертність до 77%
Відмова кількох із 6 органів: печінки, нирок, мозку, дихальної системи, кровообігу, згортання крові

Лікування: симптоматичне, трансплантація



Мальнутриція, саркопенія

Коморбідність? Нові ускладнення цирозу печінки? Як діагностувати? Як впливають на прогноз?

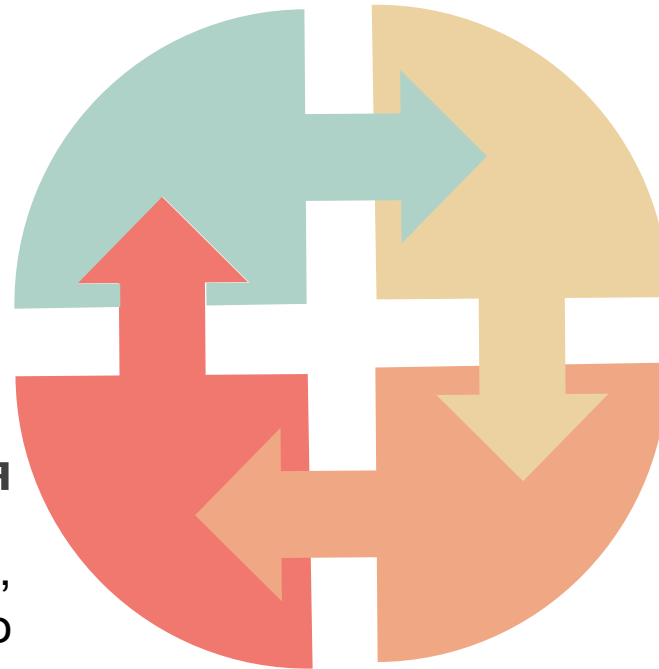
Термінологія

МАЛЬНУТРИЦІЯ

пов'язаний із живленням розлад, спричинений недостатнім споживанням або засвоєнням харчування

Мальнутриція

проявляється **зміною складу тіла, клітинної маси тіла** та призводить до зниження фізичної, психічної функції та погіршення клінічних наслідків захворювання



САРКОПЕНІЯ

- захворювання скелетних м'язів,
основний наслідок мальнутриції

- **первинна** - внаслідок старіння
- **вторинна** - внаслідок захворювань, в т. ч. хронічних захворювань печінки

Саркопенія

- зменшенням м'язової сили (**імовірна саркопенія**),
- м'язової сили та маси (**саркопенія**),

Як діагностувати мальнутрицію та саркопенію у хворих на ЦП?

Оцінка мальнутриції

1. Інструмент скринінгу мальнутриції при захворюваннях печінки (опитувальник для пацієнта LDUST)

Liver Disease Undernutrition Screening Tool Booi AN, Menendez J, Norton HJ, Anderson WE, Ellis AC. Validation of a screening tool to identify undernutrition in ambulatory patients with liver cirrhosis. Nutr Clin Pract 2015;30:683–689.

Питання	A	B	C
Як ви харчуєтесь останнім часом?	Нормально/Добре або Намагаюся їсти менше, ніж зазвичай	Їм менше звичайного протягом 1 місяця або коротшого періоду або Не знаю	Їм менше звичайного протягом періоду, що триває більше, ніж 1 місяць
Чи схуднули Ви за останній рік?	Ні або Так, але я намагався (намагалася) схуднути	Так, трохи схуднув(ла) Або Не знаю	Так, дуже схуднув(ла)
Чи Ви помітили, що жирові відкладення зменшилися або що руки чи ноги стали тоншими?	Ні	Так, трохи або Не знаю	Так, дуже
Чи Ви помітили втрату м'язової маси на обличчі, у ногах або в плечах?	Ні	Так, трохи або Не знаю	Так, дуже
Чи є у Вас які-небудь набряки чи рідина в животі або в ногах?	Ні, жодної рідини	Так, трохи рідини або Не знаю	Так, багато рідини
Чи в змозі Ви займатися звичними повсякденними справами (приготуванням їжі, прибиранням, закупівлею товарів у магазинах)?	Так, жодних обмежень у повсякденній діяльності	Ні, іноді я не можу займатися звичними повсякденними справами через сильну втому або слабкість або Не знаю	Ні, я часто не можу займатися звичними повсякденними справами через сильну втому або слабкість
	5 або більше відповідей A Недостатність харчування не виявлено	2 або більше відповідей B або C Недостатність харчування виявлено Зверніться для оцінки нутритивного статусу	

Оцінка мальнутриції

2. Індекс CONUT

Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, de Villar NG, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp* 2005;20:38–45

Параметри	Значення	Бали
Альбумін (г/л)	>35	0
	30-34	2
	25-29	4
	<25	6
Лімфоцити (/мл)	>1600	0
	1200-1599	1
	800-1199	2
	<800	3
Загальний холестерол (ммоль/л)	>4,65	0
	3,62-4,64	1
	2,58-3,61	2
	<2,58	3
Оцінка нутритивного стану	Нормальний 0 - 1 Легка мальнутриція 2 - 4 Помірна мальнутриція 5 - 8 Тяжка мальнутриція 9 - 12	

3. Індекс ризику мальнутриції (Nutritional Risk Index)

Garth AK, Newsome CM, Simmance N, Crowe TC. The British Dietetic Association Ltd. Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. *J Hum Nutr Diet*. 2010;23(4):393-401.

$$\text{NRI} = (1.519 * \text{альбумін, г/л}) + 0.417 * (\text{поточна вага} / \text{звична вага} \times 100).$$

Оцінка нутритивного стану	>100 Нормальний 97.5-100 Легка мальнутриція 83.5-97.5 Помірна мальнутриція <83.5 Тяжка мальнутриція
---------------------------	--

Оцінка саркопенії



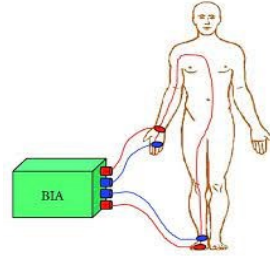
Антропометрія

Сила стискання кисті

Саркопенія:
чоловіки < 27 кг,
Жінки < 16 кг

Недоліки:
варіабельність зусилля,
як впливає
енцефалопатія?

При цирозі

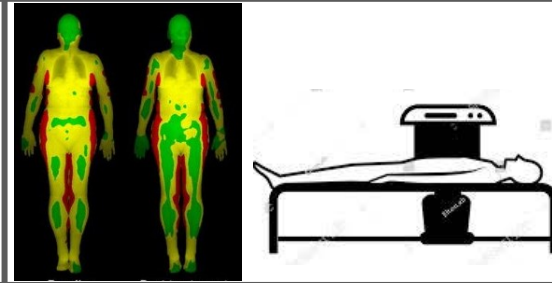


Біоімпедансний аналіз

Електрична провідність
різних тканин (м'язи, вода,
жир)

Недоліки:
відсутність референтних
величин
затримка води спотворює
виміри

При цирозі

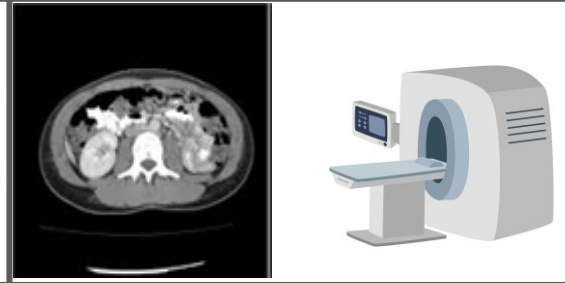


Двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія

Мінеральна щільність
кісткової тканини, жирова і
безжирова маса тіла

Недоліки:
затримка води спотворює
виміри

При цирозі



Комп'ютерна томографія

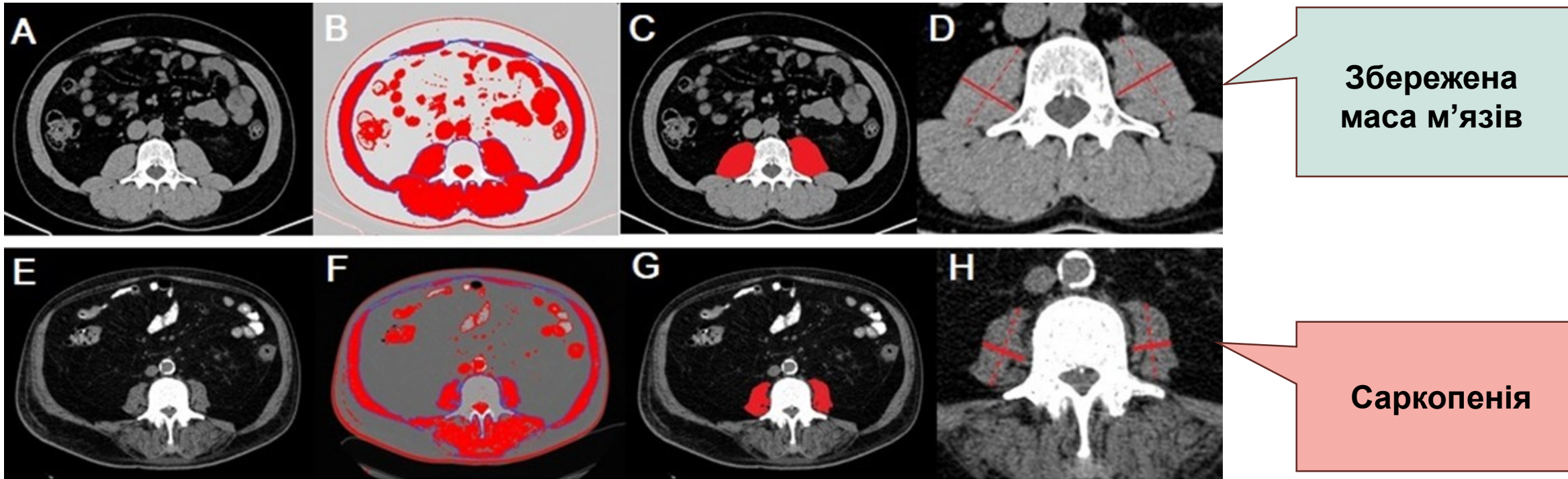
Вимірювання площі
скелетних м'язів

«Золотий стандарт»
Переваги: точність, не
впливає затримка води,
підходить для щорічного
контролю
Недоліки:
кваліфікація лікаря

При цирозі



КТ зображення скелетних м'язів на рівні L3



1. A, B, C, D – зображення чоловіка, 33 р. A: нативний зріз; B: SMI = 55,4 cm^2/m^2 ; C: PMI = 9,08 cm^2/m^2 ; D: TPMT = 18,5 mm/m .

2. E, F, G, H - зображення чоловіка, 41 р. E: нативний зріз; F: SMI = 38,9 cm^2/m^2 ; G: PMI = 5,26 cm^2/m^2 ; H: TPMT = 10,1 mm/m .

Оцінка прогнозу при ЦП

Parameters	Points		
	1	2	3
Serum Bilirubin(mg/dl)	2.0	2-3	>3.0
Serum Albumin(g/dl)	>3.515	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin Time (Prolongation (s))	1-4	5-6	>6
Hepatic encephalopathy	None	Minimal	Advanced
Ascites	None	Slight	Moderate
One and two year survival based on CTP Score			
Class	1 yr	2 yr	
A (5-6 points)	100 %	85 %	
B (7-9 points)	80%	60%	
C (10-15 points)	45%	35%	

Data from Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG. The liver and portal hypertension. Philadelphia: Saunders; 1964, p.50-64

Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score
$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e \text{ serum bilirubin (mg/dL)} + 11.20 \times \log_e \text{ INR} + 9.57 \times \log_e \text{ serum creatinine (mg/dL)} + 6.43 \text{ (constant for liver disease etiology)}$
NOTES: <ul style="list-style-type: none">• If the patient has been dialyzed twice within the last 7 days, then the value for serum creatinine used should be 4.0• Any value less than one is given a value of 1 (i.e. if bilirubin is 0.8, a value of 1.0 is used) to prevent the occurrence of scores below 0 (the natural logarithm of 1 is 0, and any value below 1 would yield a negative result)



Шкала Child-Turcotte-Pugh (CTP)

- суб'єктивні показники: ПЕ, асцит, - змінюються під впливом лікування.
- об'єктивні показники: білірубін, альбумін - обрані емпірично, мають рангову (не лінійну) інтерпретацію

Шкала Model for End-Stage Liver Disease (MELD)

- об'єктивні показники: креатинін, білірубін, протромбіновий тест
- коректно прогнозує лише тримісячне виживання, лише у 80 % випадків

Не враховують інші коморбідності або ускладнення ЦП, в т.ч. нутритивний стан

У кого з пацієнтів гірший прогноз?



Хворий Б., 60 років

Діагноз: Цироз печінки, декомпенсований,
СТР 13, MELD 32,2

- LDUST: дві відповіді B
- CONUT: 3 бали

Нутритивний стан: легка мальнутриція

- Сила стискання кисті: 33 кг
- КТ ОЧП: SMI 42,0 cm^2/m^2 ; PMI 5,79 cm^2/m^2 ; TPMT 12,4 mm/m

Стан м'язів: збережена маса скелетних м'язів



Хвора С., 46 років

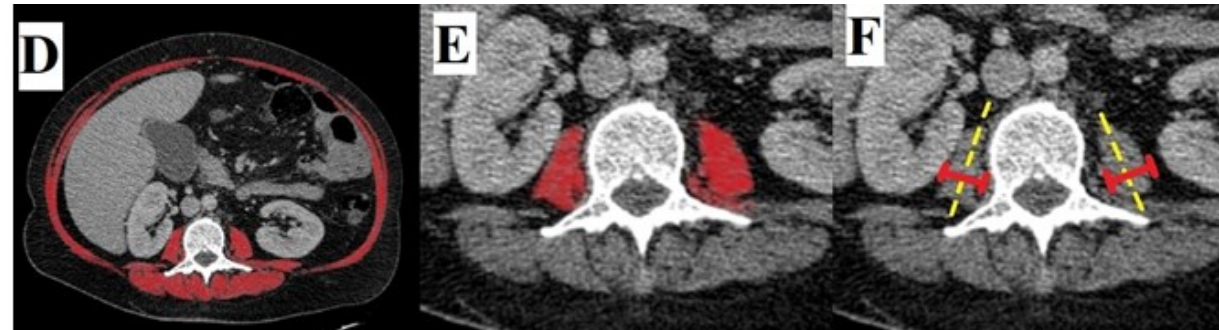
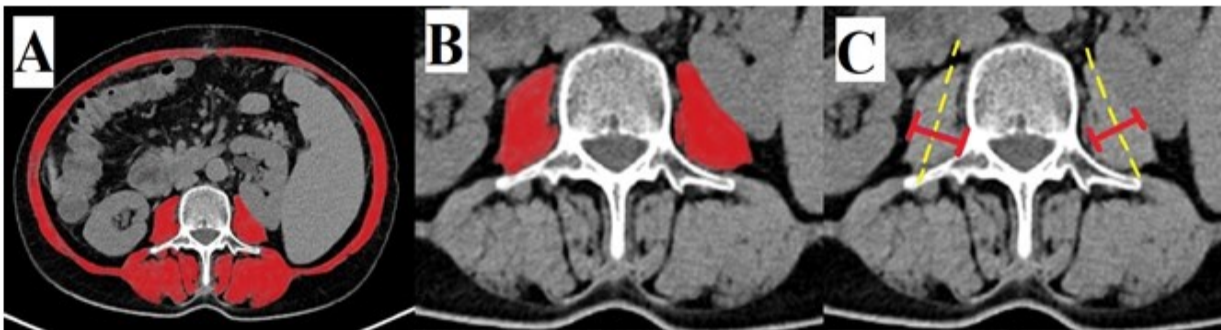
Діагноз: Цироз печінки, декомпенсований,
СТР 10, MELD 25,6

- LDUST: п'ять відповідей C
- CONUT: 10 балів

Нутритивний стан: тяжка мальнутриція

- Сила стискання кисті: 12 кг
- КТ ОЧП: SMI 36,7 cm^2/m^2 ; PMI 3,31 cm^2/m^2 ; TPMT 5,09 mm/m

Стан м'язів: саркопенія



Мальнутриція та саркопенія при цирозі печінки: що відомо?



Поширеність

Від 15,5 до 68,5 %
залежно від когорти хворих,
тяжкості ЦП, методів оцінки



Асоціюються

- ↑ ризику декомпенсації та ГХПН
- ↑ частоти ПЕ, сепсису, інфекцій
- ↑ терміну госпіталізації, витрат на лікування
- ↑ частоти ускладнень після трансплантації печінки



Не відомо

- саркопенія має незалежний від інших ускладнень вплив на виживання хворих?
- лікування покращить саркопенії виживання хворих?

Дизайн дослідження

Поперечне та проспективне дослідження

58 жінок та 103 чоловіків, вік $55,2 \pm 11,6$ років

161 хворих включені

111 хворих вижили

2019

2020

2022

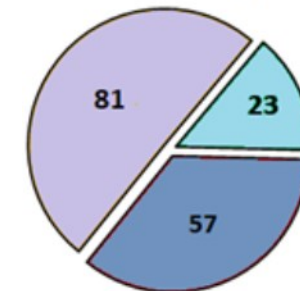


Первинне обстеження



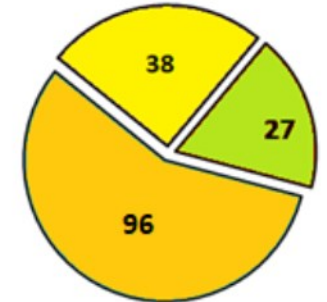
Подальше спостереження, Me 489 (IQR 293 – 639) днів

Важкість ЦП



СТР А СТР В
СТР С

Етіологія ЦП



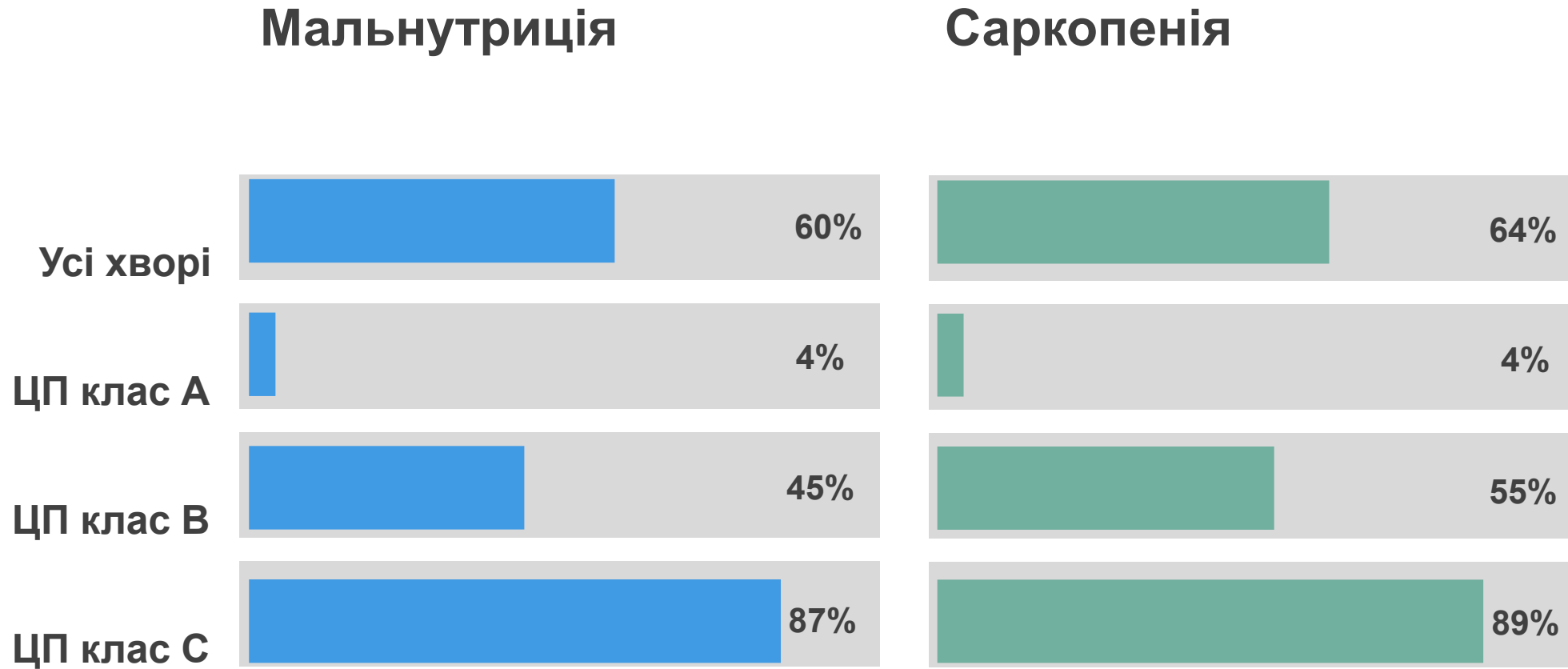
Вірусний Алкогольний
Вірусно-алкогольний

Як часто зустрічаються мальнутриція та саркопенія при цирозі печінки?

Як саркопенія пов'язана з важкістю цирозу?

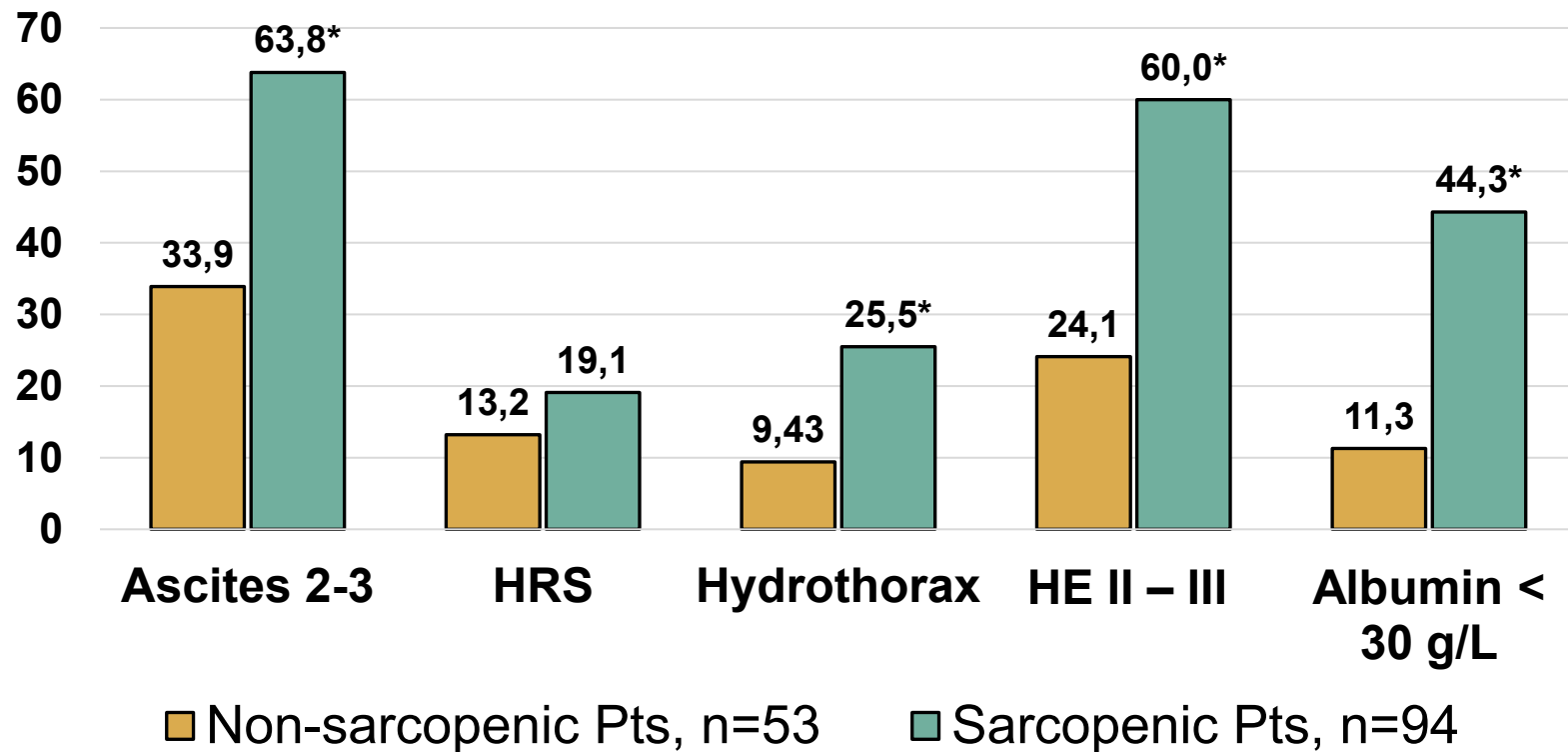
Чи впливає саркопенія на виживання хворих?

Поширеність мальнутриції та саркопенії у хворих на ЦП



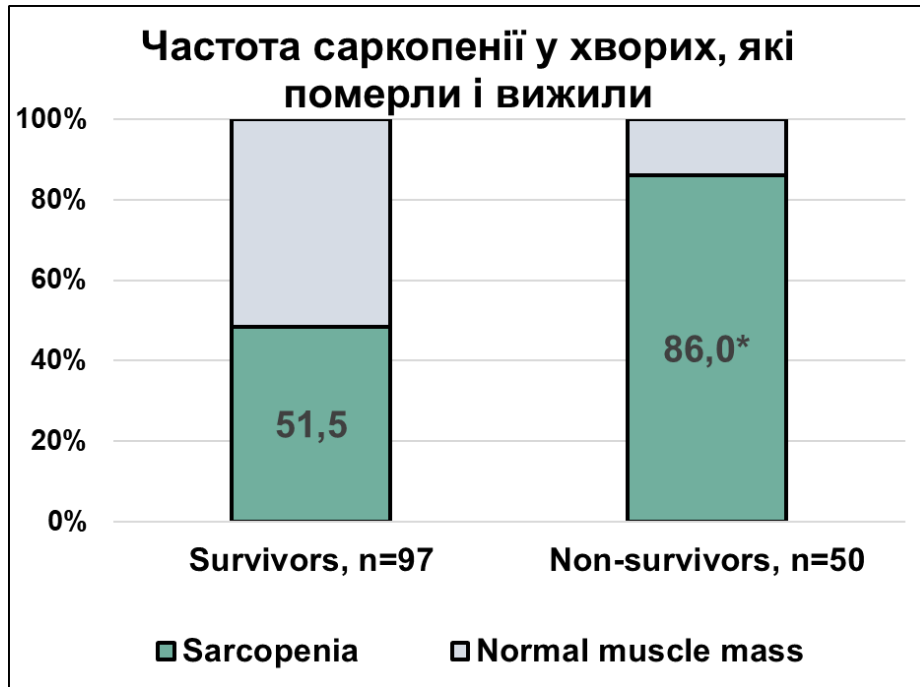
Частота зростає по мірі збільшення важкості цирозу печінки!

Частота основних ускладнень ЦП у хворих з нормальною м'язовою масою та саркопенією

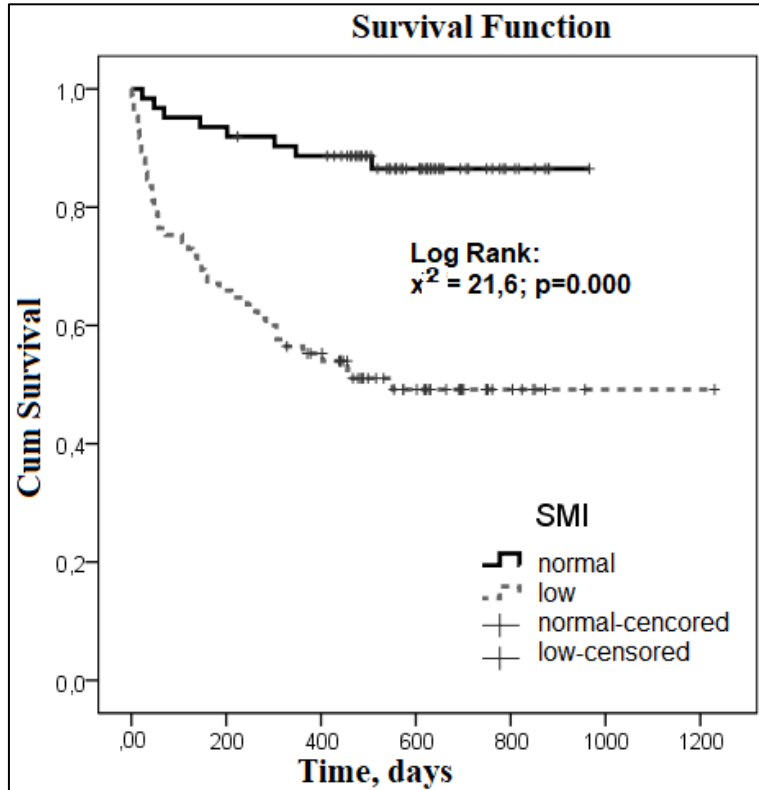


- Пацієнти з саркопенією мали більш тяжкі прояви портальної гіпертензії та печінкової недостатності.
- Серед саркопенічних хворих зростала частка осіб з маніфестним асцитом, гідротораксом, печінковою енцефалопатією, гіпоальбумінемією.

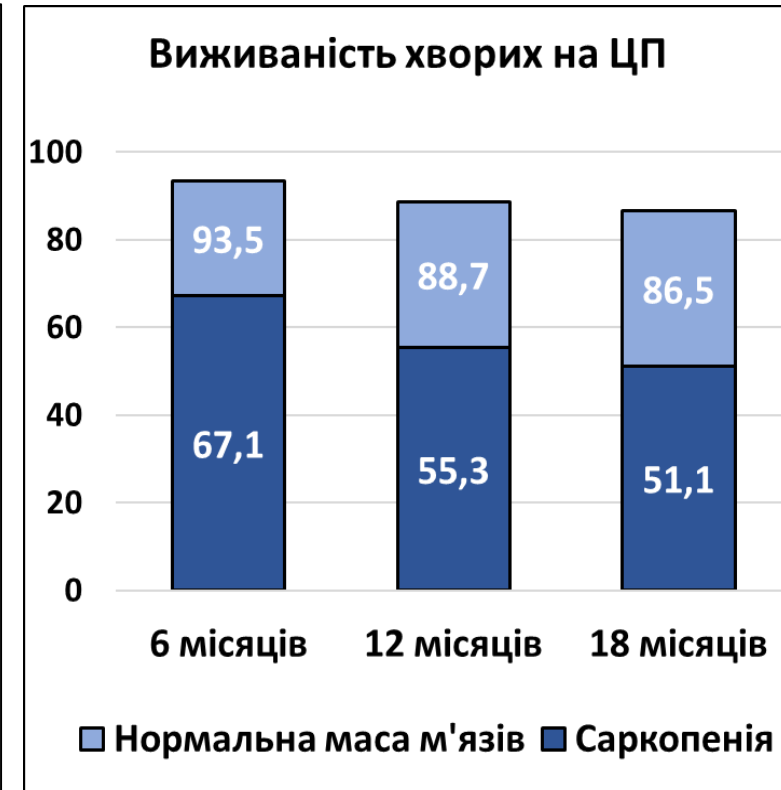
Вплив саркопенії на виживаність хворих на ЦП



Пацієнти, які померли протягом періоду спостереження, мали достовірно більшу частоту саркопенії при первинному обстеженні, ніж пацієнти, які вижили.



Криві виживання Каплана-Мейера та кумулятивна виживаність залежно від маси скелетних м'язів хворих на ЦП



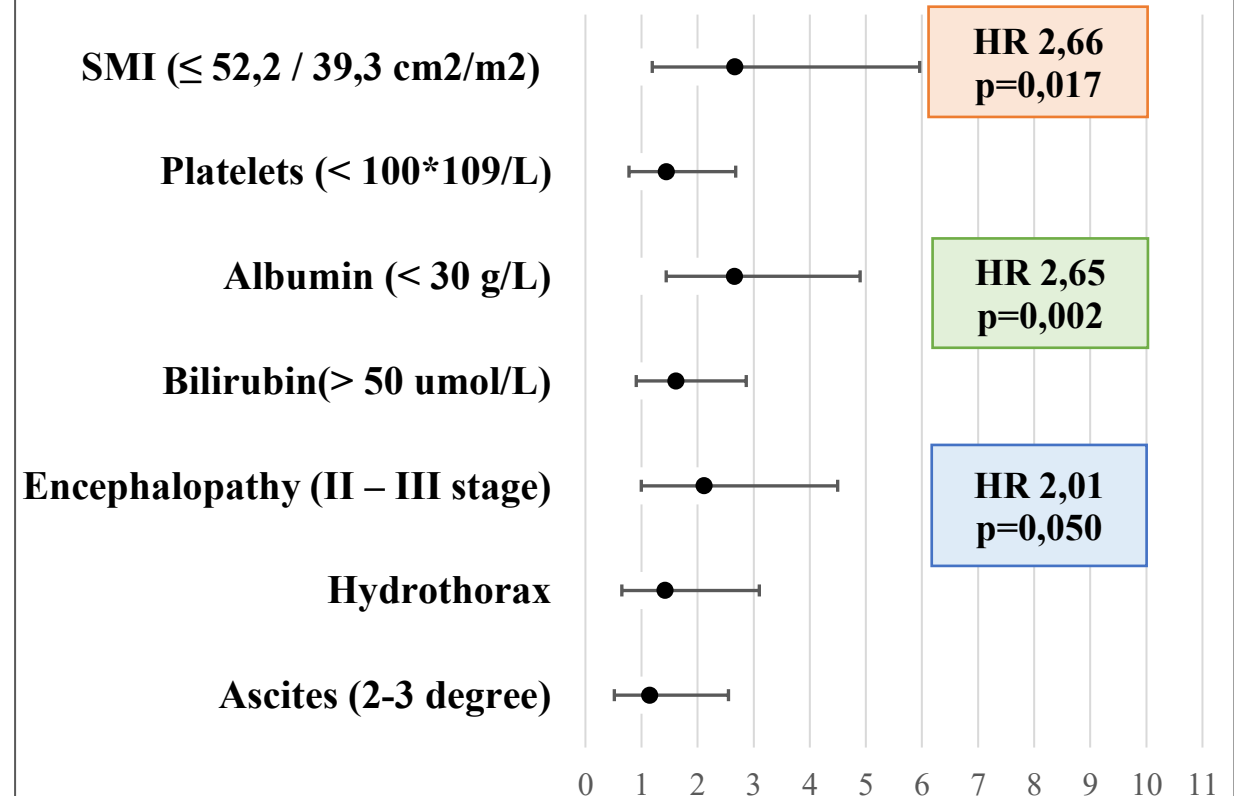
Низькі значення маси скелетних м'язів пов'язані із збільшенням смертності. Вірогідність дожити до 6, 12 та 18 місяців у хворих з саркопенією є була достовірно меншою

Саркопенія - незалежний предиктор смертності хворих на ЦП

Univariate Cox regression analysis for mortality

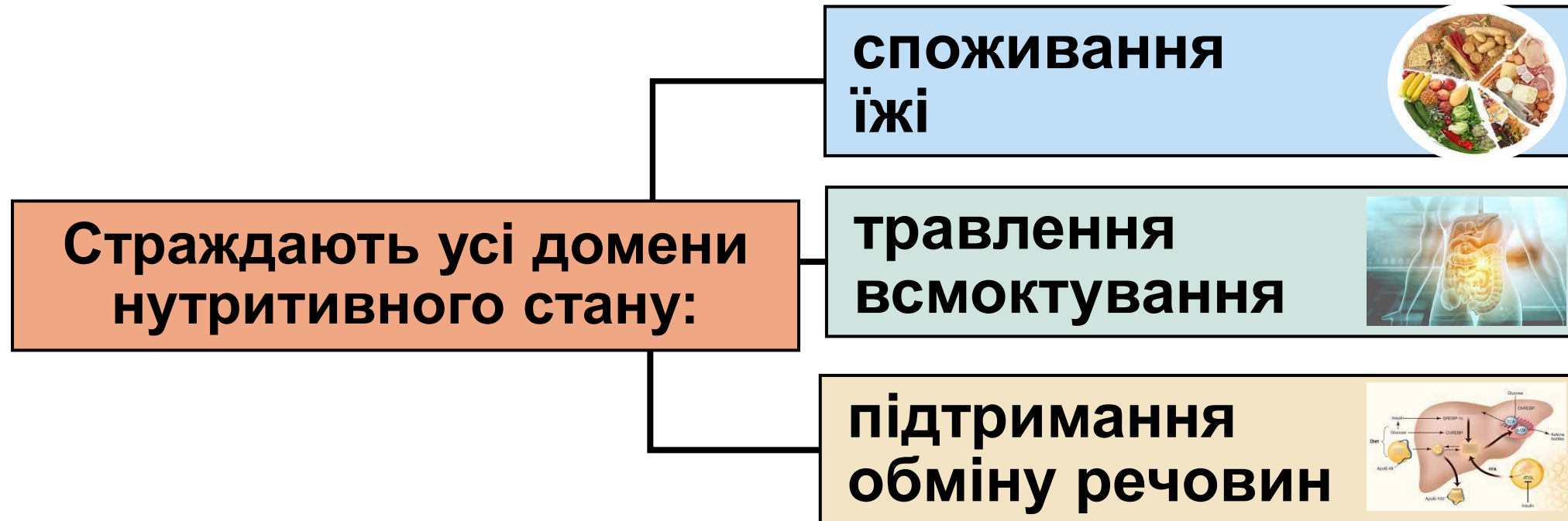
Variables	HR	95 % CI	p
Sex (male)	0.913	0.516 – 1.616	0.754
Aetiology (alcohol-related)	1.428	0.634 – 3.216	0.390
Ascites (2–3 degree)	6.246	1.854 – 21.05	0.003
Hydrothorax	4.170	2.361 – 7.367	0.000
Hepatic encephalopathy (II–III stage)	4.216	2.201 – 8.077	0.000
Serum bilirubin (> 50 $\mu\text{mol/L}$)	2.023	1.153 – 3.550	0.014
Serum albumin (< 30 g/L)	3.980	2.265 – 6.994	0.000
Prothrombin time, INR (> 2)	2.129	0.995 – 4.557	0.052
Platelets (< $100 \cdot 10^9/\text{L}$)	2.154	1.217 – 3.815	0.008
Serum creatinine (> 133 $\mu\text{mol/L}$)	1.610	0.805 – 3.220	0.178
Sarcopenia (low SMI)	5.040	2.363 – 10.75	0.000

Multivariate Cox regression analysis for mortality



Саркопенія при цирозі печінки: коморбідність чи ускладнення?

Патофізіологія мальнутриції та саркопенії при цирозі печінки



01

Анорексія

Дисбаланс гормонів голоду (грелін) і насичення (лептин)

Системне запалення → високі рівні ІЛ-6, ФНП-а → відраза до солодкого, зміна смаку, ↑ витрат енергії

02

Спотворення смаку, дизгевзія

Запальні цитокіни, нейротоксини (портосистемне шунтування)

Дефіцит вітаміну А та цинку

03

Відчуття переповнення в животі, раннього насичення

Асцит → зменшення ємності шлунка, постпрандіальний дискомфорт, відчуття раннього насичення.

Порушення іннервації шлунка та кишечника, гастропарез → абдомінальний біль, нудота, здуття живота

04

Пропуски прийомів їжі

Печінкова енцефалопатія → порушене жування, ковтання, тривала сомноленція

Голодування перед обстеженнями, маніпуляціями, внаслідок низької фізичної активності

05

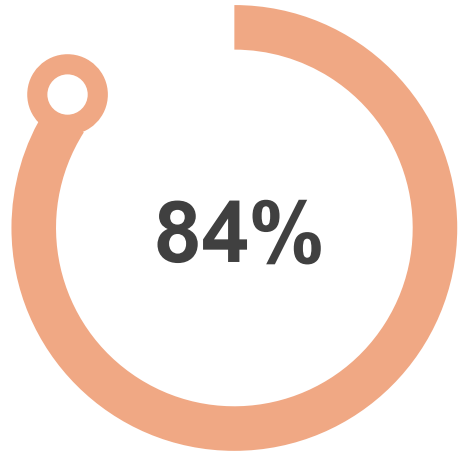
Невиправдані дієтичні обмеження

Медичний персонал і оточення пацієнтів продовжують рекомендувати дієту з обмеженням білка, жирів та ін. нутриєнтів. Обмеження солі, несмачність їжі → на 20 % зменшення споживання енергії

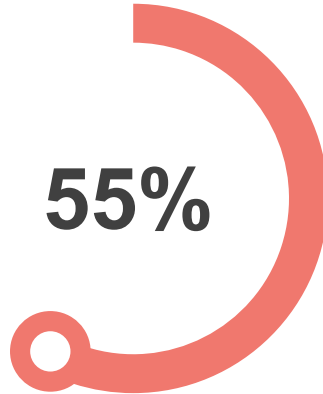
Патофізіологія: зменшення споживання їжі



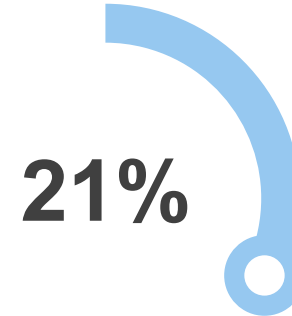
Споживання їжі у хворих на декомпенсований цироз печінки (n = 161)



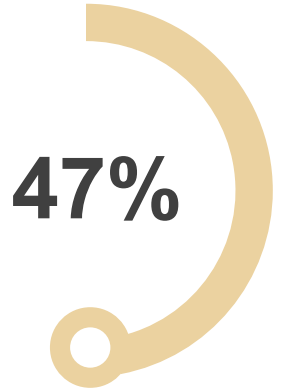
Зниження
споживання їжі



Відчуття швидкого
насичення



Біль або
дискомфорт в животі



Зниження
апетиту



Мало твердої їжі



Несмачність їжі



Соціальні міфи

01

Дефіцит травних ферментів

Супутня панкреатична недостатність у хворих з алкогольним ураженням печінки

02

Діарея

Індукована медикаментами (лактолоза, антибіотики, діуретики, холестирамін)
Гастропатія та ентеропатія портальної гіпертензії

03

Невключення нутриєнтів в метаболічний процес

Шунтування багаті поживними речовинами крові з кишечника в обхід печінки

04

Холестаза

Холестаза, зниження всмоктування жирів, вітамінів
Дефіцит фолату, тіаміну, цинку, селену, магнію, вітамінів D та E

05

Синдром надмірного бактеріального росту

Біль, діарея, здуття, порушення моторики
Порушення функції мікроросинок та інтестинального бар'єру, ↓ продукції травних ферментів
Порушення абсорбції та метаболізму нутриєнтів

Патофізіологія: порушення травлення і всмоктування



01

Виснаження запасу білків, АМК з розгалуженим ланцюгом (ВСАА) та жирів

посилення глюконеогенезу з амінокислот, катаболізм білка, зниження глікогенолізу, зниження синтезу глікогену в печінці

02

Гіперметаболізм

Нічна старвація у пацієнтів з ЦП за швидкістю катаболізму жирів та білків подібна до 2-3 добового голодування здорових осіб

03

Збільшення енерговитрат

Гіпердинамічна циркуляція, збільшення внутрішньосудинного об'єму крові, підтримання температури асцитичної рідини, системне запалення, інфекції вимагають більших витрат енергії

04

Гіперамоніємія

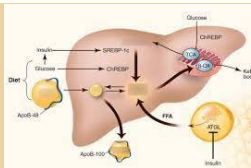
Накопичення аміаку в скелетних м'язах веде до атрофії м'язів (міостатин)
АЛЕ м'язова тканина бере участь в утилізації аміаку, тому виснаження м'язів посилює гіперамоніємію

05

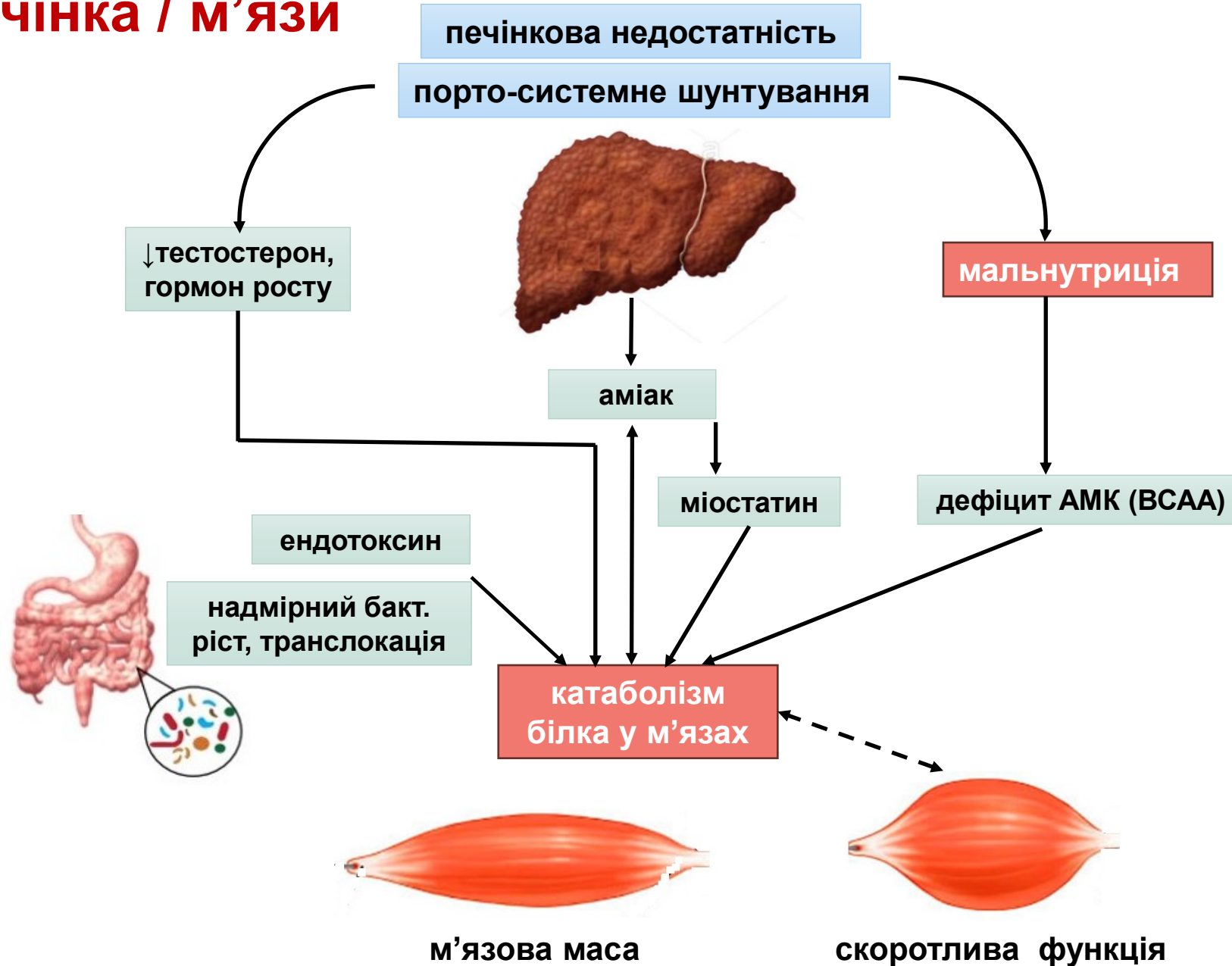
Порушення гормональної регуляції

Зниження рівня тестостерону, гормону росту
Інсулінорезистентність

Патофізіологія: глибокі зміни метаболізму



Вісь печінка / м'язи



Як профілакувати та лікувати
мальнутрицію та саркопенію у
хворих на ЦП?

Нутритивна підтримка хворих на ЦП: загальні рекомендації

Усі хворі на ЦП повинні бути консультовані з метою забезпечення оптимального надходження калорій і білка	II-2 C	1
Оптимальне споживання калорій ≥ 35 ккал/кг маси тіла (2500 ккал / 70 кг) Оптимальне споживання білка $\geq 1,5$ г/кг маси тіла (100 г / 70 кг)	II-2 B II-2 B	1
Усім хворим на декомпенсований ЦП, або компенсований ЦП з ризиком мальнутриції слід додати до раціону пізню вечерю та додатковий сніданок, які містять білок	II-1 B	1
Усім хворим на декомпенсований ЦП збагатити раціон додаванням ВСАА або фортифікованих лейцином амінокислотних сумішей (суплементи)	II-1 B	1
Хворим на ЦП з мальнутрицією при неефективності зміни перорального раціону рекомендується період до ентерального харчування	II-1 B	1
Усім хворим слід уникати гіпомобільності та виконувати персоналізовану програму фізичних навантажень, навіть декомпенсованим пацієнтам, коли це можливо	III C	1

 Ступінь доказів

 Ступінь рекомендацій

Нутритивна підтримка хворих на ЦП: мікронутрієнти

Мікроелементи та вітаміни призначають для лікування клінічно симптомного або лабораторно підтвердженого дефіциту	III C	1
Рівень вітаміну D слід визначати усім хворим на ЦП, оскільки дефіцит вітаміну D дуже поширений і негативно впливає на прогресію хвороби	II-3 B	1
Вітамін D призначають перорально пацієнтам з рівнем сироваткового 25 (ОН) D <20 нг/мл до досягнення рівня 25 (ОН) D > 30 нг/мл	III B	1
Хворим з асцитом вміст натрію обмежують до 2 г / добу, що відповідає 5 г солі. Слід подбати про поліпшення смаку їжі, оскільки такий режим зазвичай веде до зниження споживання калорій	II-2 B	1



Ступінь доказів



Ступінь рекомендацій

Нутритивна підтримка хворих на ЦП: печінкова енцефалопатія

Обов'язковий скринінг на мальнутрицію і саркопенію усіх хворих з ПЕ.	III C	1
Уникати обмеження білка. Вміст білка і калорій в раціоні не повинний бути менший, ніж 35 ккал/добу та 1,5 г/кг маси тіла. Слід заохочувати споживати молочний та рослинний білок.	II-1 A	1
Застосування препаратів / суплементів ВСАА сприяє поліпшенню нервово-психічної функції хворих з ПЕ.	II-2 B	1
Пацієнтам з ПЕ III-IV ступеню, які не можуть їсти, слід забезпечити ентеральне або парентеральне харчування.	III B	1



Ступінь доказів



Ступінь рекомендацій

Рекомендації по харчуванню для стаціонарних та амбулаторних хворих на ЦП

01



Більшість з того, що ви чули/читали про негативний вплив певної їжі на печінку не має наукових доказів. Здорове харчування та різноманітність продуктів рекомендується для усіх хворих. Жодна їжа, крім алкоголю, не пошкоджує печінку і не протипоказана при ЦП.

02



Споживання достатньої кількості калорій і білка значно важливіше, ніж відмова від певних видів їжі. Споживайте їжу, яка Вам подобається. Розділіть добовий раціон на 3 основних прийоми (сніданок, обід, вечеря) та 3 перекуси. Останній перекус перед сном самий важливий, він охоплює найбільший проміжок часу.

03



Їжте багато овочів і фруктів, таку кількість, яка не викликає дискомфорту в животі. Намагайтесь менше солити їжу, з часом Ви звикнете до її смаку.

04



Пацієнти з печінковою енцефалопатією можуть гірше переносити тваринний білок. Будь ласка, не зменшуйте загальне споживання білка і збагатіть раціон рослинним та молочним білком.

Висновки

Мальнутриція та саркопенія є новими прогноз-модифікуючими ускладненнями ЦП

Обстеження для виявлення нутритивної недостатності та втрати маси скелетної мускулатури рекомендовано усім хворим на ЦП

Наявність мальнутриції / саркопенії потребує перегляду програми харчування, фізичної активності хворих та фармакотерапії

