

АХМЕТШИН

Ильгам Марсович

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ САРКОПЕНИИ В ОЦЕНКЕ
ФИЛЬТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Научный руководитель:

ГОРДИЕНКО Александр Волеславович – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

КАЮКОВ Иван Глебович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский институт нефрологии, заведующий лабораторией клинической физиологии почек; кафедра нефрологии и диализа ФПО, профессор;

КОСТЕНКО Виктор Авенирович – доктор медицинских наук, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», руководитель отдела неотложной кардиологии и ревматологии.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «21» декабря 2020 года в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.06 при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации по адресу: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

ЯКОВЛЕВ Владимир Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Актуальность хронической сердечной недостаточности (ХСН) обуславливается широкой распространенностью в Российской Федерации, особенно среди лиц старше 60 лет, и высокой смертностью, несмотря на значительные достижения современной кардиологии (Фомин И.В., 2016).

Хроническая болезнь почек (ХБП) встречается у 32-51% больных ХСН, неблагоприятно влияя на ее течение и прогноз (Löfman I. et al., 2016; Damman K. et al., 2014). Одним из наиболее широко используемых критериев ХБП является персистенция в течение 3 месяцев и более расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м² по уравнению СКД-ЕРІ (Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) 2019). Особенностью ХБП у людей старше 60 лет является высокая частота ее нормоальбуминурической формы (80%) (Gambaro G. et al., 2010). Данное обстоятельство вкупе с важностью достоверного расчета абсолютной величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) для безопасного применения лекарственных средств при терапии ХСН диктует необходимость точной оценки фильтрационной функции почек.

Мышечная масса (ММ) – главная неСКФ-зависимая детерминанта, определяющая концентрацию креатинина крови (Park J. et al., 2013; Schutte J.E. et al., 1981). Саркопения, как синдром генерализованной мышечной атрофии, ассоциированный со старением и/или тяжелыми заболеваниями, обнаруживается у 19,5-33% больных ХСН, в том числе у половины больных с дилатационной кардиомиопатией (Emami A. et al., 2018; Fülster S. et al., 2013; Santos L. et al., 2017). Саркопения распространена не только среди больных ХСН старше 60 лет, но и молодого и среднего возраста, выступая также в качестве независимого предиктора плохого прогноза (Hajahmadi M. et al., 2017; Sandberg C. et al., 2019).

В 2012 г. KDIGO впервые было рекомендовано уравнение СКД-ЕРІ_{cr-cys} для подтверждения диагноза ХБП, а уравнение СКД-ЕРІ_{cys} при состояниях, в которых имеются отклонения в ММ в большую или меньшую сторону (Andrassy K.M., 2013).

Опираясь на результаты многочисленных исследований, в которых показано расхождение расчетных СКФ между уравнениями СКД-ЕРІ_{cys} и СКД-ЕРІ_{cr}, с помощью клиренсовых референтных методов продемонстрирована большая достоверность цистатина С как маркера СКФ для лиц пожилого возраста и больных ХСН (Björk J. et al., 2018; Kervella D. et al., 2017; Liu X. et al., 2016; Qiu X. et al., 2017).

Характер и степень влияния саркопении на точность расчета СКФ по формуле СКД-ЕРІ_{cr} остаются открытым вопросом. Но очевидно одно – саркопения, как патология мышечной системы, является значимым фактором, определяющим уровень креатининемии, что требует соответствующего изучения, особенно у больных ХСН.

Другой стороной проблемы является корректная оценка состояния ММ, что необходимо для диагностики саркопении. Основными инструментальными

методами выявления саркопении в настоящее время являются двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) всего тела и визуальный анализ одного среза туловища при компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Более доступный ультразвуковой (УЗ) метод остается в рамках разрабатываемого, хотя и обладает большим потенциалом для внедрения в практику (Ticinesi A. et al., 2017; Stringer H.J. et al., 2018; Nijholt W. et al., 2017). Имеющиеся публикации о применении ультразвукового исследования (УЗИ) для диагностики саркопении носят единичный и незавершенный характер, а предлагаемые алгоритмы обладают низкой точностью. Между тем, разработка удобного протокола УЗИ с высокой точностью количественной оценки ММ могли бы решить проблему диагностики саркопении в рутинной клинической практике.

Итак, можно обозначить две актуальные проблемы, связанные с саркопенией у больных ХСН. Первая – отсутствие сведений о надежности оценки фильтрационной функции почек по уровню креатининемии у больных саркопенией. А вторая – дефицит доступных методов ее диагностики с позиций оценки ММ.

Степень разработанности темы исследования

Снижение фильтрационной функции почек у больных ХСН широко изученная проблема, где вполне ясны ее распространенность и прогноз (George L.K. et al., 2017; Zamora E. et al., 2014; Damman K. et al., 2014). В многочисленных публикациях описана слабая диагностическая функция креатинина в роли маркера клубочковой фильтрации у лиц пожилого возраста, иногда значительно уступающая цистатину С крови (Björk J. et al., 2018; Grubb A., 2017; Shlipak M.G. et al., 2013).

В отношении популяции больных ХСН имеются единичные исследования, где четко показано, что оценка СКФ по креатинину обладает низкой чувствительностью в диагностике ХБП, а качество более оптимального маркера свойственно цистатину С (Kervella D. et al., 2017). Притом, нормокреатининемия у тяжелых больных обладает негативным прогностическим свойством, отражая уже критическое падение ММ и перестает быть надежным инструментом оценки функции почек (Thongprayoon S. et al., 2016).

В доступной литературе отсутствуют данные о влиянии саркопении на диагностику ХБП и абсолютные величины СКФ и в частности у больных ХСН. Ряд исследований показывают, что изменения креатининемии и ММ носят взаимосвязанный характер вне зависимости от выраженности ХБП (Moon J.S. et al., 2013; Patel S.S. et al., 2013; Schutte J.E. et al., 1981).

Практически все исследования, посвященные ультразвуковой оценке ММ, проводились на здоровых лицах молодого или среднего возраста, а если и проводились на пожилых, то не изучались их диагностические возможности в отношении выявления саркопении (Paris M.T. et al., 2017; Abe T. et al., 2018; Sanada K. et al., 2006).

Таким образом, нам представляется перспективной и весьма актуальной оценка влияния саркопении на расчетные показатели СКФ у больных ХСН и диагностику ХБП.

Немаловажной задачей является разработка простого, быстрого и полноценного УЗ-протокола оценки мышц с расчетом ММ, что можно использовать для диагностики саркопении и дальнейшего наблюдения за ММ в процессе лечения. Данное обстоятельство будет фактором для популяризации знаний о саркопении путем широкого внедрения этого метода диагностики в клиническую практику.

Цель: изучить влияние саркопении на оценку фильтрационной функции почек и возможности ультразвукового исследования мышц в диагностике саркопении у больных хронической сердечной недостаточностью.

Задачи исследования:

1. Оценить распространенность саркопении среди больных хронической сердечной недостаточностью старше 60 лет в условиях терапевтического стационара.

2. Изучить влияние саркопении на расчетную скорость клубочковой фильтрации у больных хронической сердечной недостаточностью.

3. Разработать ультразвуковой способ диагностики саркопении у больных хронической сердечной недостаточностью.

4. Разработать способы коррекции величины скорости клубочковой фильтрации при ее расчете по уровню креатинина у больных хронической сердечной недостаточностью и саркопенией.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации изучена распространенность саркопении среди больных хронической сердечной недостаточностью старше 60 лет в условиях терапевтического стационара. Впервые изучено влияние саркопении на оценку скорости клубочковой фильтрации по уровням креатинина и цистатина С крови у данных больных.

Предложена поправка при расчете скорости клубочковой фильтрации по сывороточному креатинину у больных хронической сердечной недостаточностью и саркопенией.

Разработан алгоритм ультразвукового исследования мышц и модели расчета аппендикулярной тощей массы для диагностики саркопении у больных хронической сердечной недостаточностью.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Показана высокая распространенность саркопении среди больных хронической сердечной недостаточностью старше 60 лет в условиях терапевтического стационара. Установлено, что саркопения является фактором, демонстрирующим более высокие показатели расчетной скорости клубочковой фильтрации при ее оценке традиционным способом по сравнению с расчетами, основанными на уровне сывороточного цистатина С. Показано маскирующее влияние саркопении на верификацию тяжелых форм нарушения фильтрационной функции почек у больных хронической сердечной недостаточностью при использовании расчетов скорости клубочковой

фильтрации, основанных на креатинине крови по сравнению с цистатином С крови.

Показана целесообразность использования для расчета клубочковой фильтрации у больных саркопенией цистатина С крови. Расчет скорости клубочковой фильтрации по креатинину у больных саркопенией и хронической сердечной недостаточностью требует внесения поправки, позволяющей с достаточной диагностической чувствительностью, специфичностью и точностью выявлять у них более тяжелые степени нарушения фильтрационной функции почек.

Предложенный способ диагностики саркопении на основе ультразвукового исследования мышц дает перспективы для широкого использования в повседневной клинической практике благодаря безопасности и высокой точности оценки.

Методология и методы исследования

В диссертации применялись общенаучные (анализ и синтез данных) и частно научные (клинический, эпидемиологический, инструментальный, лабораторный, статистический) методы.

Работа представляет собой поперечное клиническое одноцентровое исследование, решающее проблему влияния фактора саркопении на оценку фильтрационной функции почек у больных хронической сердечной недостаточностью и исследование возможностей ультразвуковой оценки мышечной массы при диагностике саркопении.

Объект исследования: больные хронической сердечной недостаточностью старше 60 лет.

Предмет исследования: показатели фильтрационной функции, рассчитанные по креатинину и/или цистатину С крови, мышечная масса, оцененная с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и ультразвукового исследования.

Проведение диссертационного исследования одобрено независимым Этическим комитетом при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол № 200 от 23 января 2018 года).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Среди больных хронической сердечной недостаточностью старше 60 лет в условиях терапевтического стационара отмечается высокая распространенность синдрома саркопении.

2. Синдром саркопении у больных хронической сердечной недостаточностью представляется значимым фактором, влияющим на оценку скорости клубочковой фильтрации по сывороточной концентрации креатинина.

3. Использование сывороточной концентрации цистатина С у больных хронической сердечной недостаточностью и саркопенией повышает выявляемость нарушений фильтрационной функции почек.

4. Разработанный протокол ультразвукового исследования мышц обладает высокой диагностической точностью при выявлении саркопении у больных хронической сердечной недостаточностью, если в качестве стандарта рассматривать двуэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность данных основывается на достаточном объеме и сопоставимости выборок, строгом соблюдении критериев исключения, высокой информативности методик исследования. Математические методы обработки данных были адекватны поставленным задачам.

Исходя из намеченных целей и задач определялся дизайн исследования. Выводы и рекомендации аргументируются полученными результатами исследования.

Основные положения работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Актуальные проблемы внутренних болезней», посвященной 35-летию Клинического госпиталя МСЧ МВД России по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области (Санкт-Петербург, 2019), всеармейской научно-практической конференции «Актуальные вопросы военно-полевой терапии» (Санкт-Петербург, 2019), всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные диагностические технологии в клинической медицине-2020», посвященной 135-летию со дня основания Клинического института Княгини Елены Павловны (Санкт-Петербург, 2020).

Научные положения и практические рекомендации используются в повседневной работе клиники госпитальной терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор самостоятельно проводил физикальное обследование, функциональные тестирования, антропометрию, выполнял ультразвуковое исследование мышц, эхокардиографию. Принимал активное участие при выполнении двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на костном денситометре.

Автором самостоятельно выполнены отбор пациентов, создана электронная база данных, проведена статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов.

По результатам исследования после анализа полученных данных были сформулированы выводы и предложены практические рекомендации.

Объём и структура работы

Диссертация выполнена на 149 страницах и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалам и методам, результатам исследования, их обсуждению, а также выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 24 рисунками. Список литературы составляет 248 источников, из них 17 отечественных и 231 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось среди пациентов, поступивших на обследование и лечение в клинику госпитальной терапии Военно-медицинской

академии имени С.М. Кирова в течение 2018 г. Отбор проводился среди лиц старше 60 лет, имеющих кардиоваскулярную патологию, осложнившуюся ХСН с клиническими признаками застоя по одному или обоим кругам кровообращения. В поперечное контролируемое исследование было включено 86 больных ХСН (44 женщины и 42 мужчин) в возрасте от 60 до 92 лет (средний возраст $77,7 \pm 7,3$ лет). Всем пациентам выполнены: физикальное обследование с подробным сбором анамнеза заболевания, общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Критерии включения больных в исследование были следующие: возраст пациентов старше 60 лет; хроническая кардиоваскулярная патология; ХСН: а) подтвержденная уровнем NT-proBNP крови более 125 пг/мл, выполненным на предыдущих этапах обследования больных; б) с клиническими признаками застоя по одному или обоим кругам кровообращения – с периферическими отеками, застойными влажными хрипами в легких, гидротораксом, расширенными яремными венами и др.); добровольное согласие пациента на участие в исследовании, подтвержденное подписью в информированном согласии.

Критерии невключения были следующие заболевания и состояния: ампутации конечностей; парезы и параличи конечностей; нейромышечные заболевания; документированная онкологическая патология; аутоиммунные ревматологические заболевания; состояния, требующие приема глюкокортикоидов; анемии; нарушения тиреоидного статуса в виде гипер- или гипотиреоидных состояний, гормонально активные заболевания надпочечников и гипопфиза; острые респираторные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей; нарушения уродинамики (острая задержка мочи, гидронефроз, заболевания предстательной железы, потребовавшие на этапе исследования установки эпицистостомы); нефрэктомия; ХБП С 5 стадии; острое повреждение почек (исключалось путем оценки креатинина в динамике); проведение внутривенных контрастных диагностических исследований; суточная протеинурия более 500 мг в сутки; острая терапевтическая патология (инфаркт миокарда, гипертонический криз, острые осложнения сахарного диабета и т.д.).

Диагноз саркопении устанавливался согласно критериям проекта «Саркопения» Фонда национальных институтов здоровья США 2014 г. (Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium (FNIH) Sarcopenia Project, 2014 г.). Критерием верификации саркопении служил признак снижения ММ – значение аппендикулярной тощей массы (АТМ) менее 19,75 кг и/или отношение АТМ/ИМТ менее 0,789 для мужчин и уровень АТМ менее 15,02 кг и/или отношение АТМ/ИМТ менее 0,512 для женщин.

Методы исследования

В соответствии с целью и задачами исследования программа обследования участников исследования включала: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни; антропометрию с оценкой индекса массы тела (ИМТ), физикальный осмотр. Кистевая динамометрия проводилась с помощью

кистевое динамометра ДК-50 (ЗАО «Нижнетагильский медико-инструментальный завод», Россия).

Для проведения ДРА использовался полноформатный рентгеновский костный денситометр GE Lunar iDXA (фирмы General Electric Medical Systems Ultrasounds & Primary Care Diagnostics LLC, USA). Оценка композиционного состава тела проводилась в режиме Total body. АТМ вычислялась посредством суммирования мышечных масс конечностей и оценивалась в килограммах.

УЗИ мышц конечностей выполнялось на ультразвуковой диагностической системе Philips CX-50 (фирмы Philips Ultrasound Inc., Нидерланды) линейным датчиком с частотой 3-12 МГц (39 мм). Исследование проводилось в положении лежа на кушетке. Билатерально оценивались площади поперечного сечения (далее площади) мышц в трех зонах – плечо, предплечье и бедро. При УЗИ плеча оценивалась двуглавая мышца (бицепс) плеча (*m. biceps brachii*). Верхняя конечность находилась в выпрямленном положении, с расслабленными мышцами и супинированной кистью. Для оценки площади сечения выбрана точка, делящая пополам расстояние от локтевого сгиба до передней подмышечной складки. При УЗИ мышц предплечья верхняя конечность находилась в расслабленном выпрямленном состоянии, кисть в положении пронации. УЗ-датчик устанавливался перпендикулярно длинной оси и поперечно длиннику предплечья на 2-3 см ниже локтевого сгиба. Оценивалась суммарная площадь трех мышц задней группы предплечья – *m. brachioradialis*, *m. extensor carpi radialis longus* и *m. extensor carpi radialis brevis*. Мышцы нижних конечностей оценивались на уровне средней трети бедра. Ориентиром служила точка, находящаяся посередине расстояния от передне-верхней ости подвздошной кости до верхнего полюса надколенника, где оценивалась площадь *m. rectus femoris*. Все измерения производились трехкратно (с фиксацией среднего показателя), билатерально и суммировались.

Дизайн разработки УЗ-моделей оценки ММ и диагностики саркопении состоял из трех последовательных этапов. На первом этапе выполнили УЗИ мышц конечностей с обеих сторон (по три участка с каждой стороны). Строгим условием было проведение УЗИ мышц в один день с оценкой АТМ на костном денситометре (эталон). На втором этапе посредством проведения множественного линейного регрессионного анализа разработали два уравнения (они же модели (1) и (2)) для расчета АТМ. Согласно расчетным АТМ на третьем этапе по критериям диагностики саркопении FNIN больных разделили на две группы – со сниженной (саркопения) и нормальной ММ. И путем сравнения с данными эталонного метода (ДРА) вычислялись чувствительность, специфичность и точность УЗ-моделей в диагностике саркопении. Группа разработки моделей состояла из 63 больных ХСН (32 женщины и 31 мужчина) со средними показателями возраста $77,2 \pm 7,7$ лет, роста $164 \pm 9,8$ см, массы тела $76,7 \pm 16,4$ кг, ИМТ $28,5 \pm 5,8$ кг/м² и окружности талии $98,5 \pm 14,0$ см. ИМТ в среднем соответствовал верхней границе нормы либо повышенной массе тела, 38% имели ожирение. Саркопению в данной выборке выявили у 51% (32) обследуемых, из них 11 (34%) имели ИМТ >30 кг/м². Среди лиц с нормальной

ММ ожирением страдали 13 (42%) человек из 31. По доле представленности ожирения (ИМТ >30 кг/м²) больные саркопенией не отличались от лиц с нормальной ММ ($p=0,608$).

Оценку структуры и функции камер сердца проводили путем эхокардиографического исследования на ультразвуковой диагностической системе Philips CX-50 (фирмы Philips Ultrasound Inc., Нидерланды) кардиологическим датчиком (секторный монокристалльный фазированный датчик) с частотой 1-5 МГц в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества (Lang R.M. et al., 2015).

Ферментно-колориметрический метод использовался для определения биохимических показателей крови (мочевина, общий белок, альбумин и общий холестерин). Концентрация креатинина крови определялась кинетическим методом Яффе. Концентрацию цистатина С в сыворотке крови определяли методом иммунотурбодиметрии с латексным усилением с использованием коммерческого набора реактивов и калибраторов фирмы «DIALAB GmbH» (Австрия). За референсное значение был принят диапазон 0,5-1,2 мг/л.

СКФ рассчитывали по уравнениям СКД-ЕPI, основанным на сывороточной концентрации креатинина (СКД-ЕPI_{Cr}), цистатина С (СКД-ЕPI_{Cys}) и обоих маркеров (СКД-ЕPI_{Cr-Cys}). СКФ выражали в мл/мин/1,73 м². Расчет абсолютной СКФ проводили с учетом площади поверхности тела (ППТ) конкретного пациента и выражали в мл/мин. Клиренс креатинина (КК) оценивали по формуле Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault, CG) и выражали в мл/мин.

Для оценки функционального класса больных ХСН проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) и оценку по шкале оценки клинического состояния.

Математическую обработку полученных данных производили на базе персонального компьютера в табличном процессоре Excel 2013, пакетах прикладных программ StatSoft Statistica (12 версия) и MedCalc 19.2 (MedCalc Software, Бельгия). При соблюдении условия закона нормального распределения для независимых переменных применяли непарный t-критерий Стьюдента, а для зависимых переменных – парный t-критерий Стьюдента. Результаты анализа представляли в виде $M \pm sd$ (где, M – среднее значение; sd – стандартное отклонение). При ненормальном распределении данных для сравнительного анализа несвязанных выборок использовали U-критерий Манна-Уитни, а для связанных применяли критерий Вилкоксона, с представлением результатов в виде медианы (Me), верхнего (Q_1) и нижнего (Q_3) квартилей – $Me [Q_1; Q_3]$. Сравнительный анализ качественных (номинальных и порядковых) переменных осуществляли с применением точного критерия Фишера. Использовали критерий Мак-Нимара для анализа связанных выборок при измерении с помощью дихотомической переменной. Статистически достоверными считали различия при уровне значимости менее 0,05 ($p < 0,05$). Для построения моделей применяли однофакторный и множественный линейный регрессионный анализы. Для оценки согласованности методов производили сравнение пар данных с помощью построения графиков Бланда-

Альтмана. Относительная дельта между СКФ по креатинину и цистатину С вычислялась по формуле: $((\text{СКД-ЕРІcr} - \text{СКД-ЕРІcys}) / \text{СКД-ЕРІcr}) \times 100\%$. Вычисление чувствительности, специфичности и диагностической точности осуществляли путем построения четырехпольных таблиц сопряженности. Расчет 95% доверительного интервала (95% ДИ) для частот и долей осуществлялся по методу Уилсона.

Результаты исследования

На основании данных ДРА согласно критериев FNIN Project Sarcopenia (2014) у 42 из 86 больных ХСН выявили саркопению, что составило 49% (95% ДИ: 39-59). Данные больные ХСН и саркопенией (21 мужчина и 21 женщина) составили основную группу. Контрольную группу представили 44 больных ХСН с нормальной ММ (21 мужчина и 23 женщины).

При сравнительном анализе основной и контрольной групп межгрупповых различий по частоте представленности больных по уровню функционального класса (ФК) и стадии ХСН не обнаружили. Так, доля больных с II, III и IV ФК ХСН в основной группе составила 42,9%, 40,5% и 16,6%, а в контрольной 47,7%, 40,9% и 11,4% соответственно, при отсутствии достоверных различий (для всех пар сравнения $p > 0,05$). Обращало внимание, что при анализе количественных показателей ТШХ больные с саркопенией отличались достоверно меньшим пройденным расстоянием – 175 [70; 363] м против 376 [292,5; 421,5] м, $p < 0,001$. Это может свидетельствовать о низкой специфичности ТШХ у больных ХСН пожилого и старческого возраста с саркопенией как в отношении диагностики, так и определения функционального класса ХСН.

Пациенты обеих групп не различались по количеству принимаемых лекарственных средств (7 [6; 9] для основной и 7 [5; 7] для контрольной группы) и получали лечение в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных с ХСН (Мареев В.Ю. и др., 2018).

При сравнительном анализе пациенты основной и контрольной групп не отличались по возрасту ($78,8 \pm 8,4$ против $76,7 \pm 5,9$ лет, $p = 0,18$), ИМТ ($27,5 \pm 6,4$ против $29,1 \pm 5,0$ кг/м², $p = 0,19$), жировой массе у женщин ($28,0$ [22,6; 36,9] против $35,6$ [25,7; 40,4] кг, $p = 0,17$), жировой массе у мужчин ($27,5$ [20,1; 32,0] против $21,2$ [18,3; 32,0] кг, $p = 0,37$). Согласно логике разделения групп выявили статистически достоверные меньшие величины ММ у больных саркопенией. Для женщин основной группы АТМ $15,9 \pm 2,9$ кг против $19,0 \pm 2,5$ кг в контрольной ($p < 0,001$), и для мужчин $20,2 \pm 4,3$ кг против $24,5 \pm 3,1$ кг ($p < 0,001$) соответственно. Сходные более низкие показатели кистевой динамометрии были характерны для больных саркопенией – для мужчин 23 [20; 26] кг против 35 [31; 39] кг ($p < 0,001$) и для женщин 14 [9; 17] кг против 20 [17; 21] кг ($p < 0,001$).

При анализе этиологии ХСН не выявили межгрупповых различий по ее генезу. Так, при сравнении группы больных ХСН и саркопенией с группой ХСН и нормальной ММ стенокардия напряжения I-II ФК встречалась у 71% и 68% больных ($p = 0,816$), постинфарктный кардиосклероз у 38% и 27% ($p = 0,258$),

гипертоническая болезнь у 88% и 86% ($p=1,0$), фибрилляция предсердий у 41% и 59% ($p=0,139$), кардиомиопатии у 12% и 18% ($p=0,549$), сахарный диабет 2 типа у 31% и 21% ($p=0,326$) и аортальный стеноз у 2% и 11% ($p=0,202$) соответственно. В контрольной группе больных с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) было представлено больше – 20 (45%) против 13 (31%) в основной группе, однако это различие не оказалось достоверным ($p=0,12$). В основной группе преимущественно были представлены больные со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ) ($<40\%$) – 38,1% против 27,3% в контрольной ($p=0,358$). В контрольной группе преобладали больные с промежуточной ФВ (40-49%) – 40,9% против 35,7% в основной ($p=0,662$). И доля пациентов с ФВ $>50\%$ составила 26,2% в основной группе и 31,8% в контрольной ($p=0,638$). Однако, достоверных межгрупповых различий показателей, характеризующих систолическую функцию левого желудочка, выявить в каждой из пар сравнения не удалось.

Вышеперечисленное позволяет заключить, что по критериям отбора (возрасту, ФК и стадии ХСН, ИМТ, композиционному составу тела) основная и контрольная группы были сопоставимы для проведения дальнейшего исследования и окончательного анализа.

Исследование стандартизованных величин скорости клубочковой фильтрации

Сравнительный анализ сывороточных концентраций креатинина и цистатина С имел особенности. Так, на фоне недостоверно меньшей концентрации креатинина $87,1 \pm 19,8$ мкмоль/л против $94,7 \pm 17,7$ мкмоль/л в контрольной ($p=0,07$), отмечалась большая величина цистатина С крови в основной группе – $1,43 \pm 0,35$ мг/л против $1,2 \pm 0,26$ мг/л в контрольной ($p < 0,001$).

В дальнейшем производилось сопоставление расчетных СКФ по уравнению СКD-EPI на основе креатинина (СКD-EPI_{cr}) и цистатина С (СКD-EPI_{cys}) в каждой из групп. Диапазон СКФ для больных саркопенией по СКD-EPI_{cr} составил 35-106 мл/мин/1,73 м² и 23-96 мл/мин/1,73 м² по СКD-EPI_{cys}. Для контрольной группы диапазон СКФ по СКD-EPI_{cr} соответствовал 33-100 мл/мин/1,73 м² и по СКD-EPI_{cys} 31-101 мл/мин/1,73 м².

При сравнительном анализе больных по признаку саркопении средние значения СКФ при расчёте на основании сывороточной концентрации креатинина как в основной, так и в контрольной группе (таблица 1), соответствовали возрастной норме и между собой достоверно не различались ($p=0,29$). Расчет СКФ по цистатину С выявил существенно более низкие значения фильтрационной функции почек в основной группе, что достоверно отличалось от контрольной группы ($p=0,002$).

Таблица 1 – Расчетные показатели фильтрационной функции в зависимости от синдрома саркопении (СКФ в мл/мин/1,73 м²)

Уравнение расчета СКФ	Саркопения (n=42)	Контроль (n=44)	p
СКД-ЕРІсг, мл/мин/1,73 м ² (M±sd)	65,8±18,2	62,1±13,6	0,29
СКД-ЕРІсус, мл/мин/1,73 м ² (M±sd)	47,7±17,8	59,7±17,3	0,002
Дельта СКД-ЕРІсг – СКД-ЕРІсус, мл/мин/1,73 м ² (Me [Q ₁ ; Q ₃])	20,0 [11,0; 23,0]	2,5 [-2,0; 9,0]	<0,001
Относительная дельта СКД-ЕРІсг – СКД-ЕРІсус, % (Me [Q ₁ ; Q ₃])	28,6 [22,4; 35,9]	3,6 [-3,2; 16,1]	<0,001

Для полной картины требовались внутригрупповые сравнения СКФ по креатинину и цистатину С в каждой группе с расчетом дельты СКФ по СКД-ЕРІсг и СКД-ЕРІсус. В контрольной группе выявилась незначительная по величине медиана дельты СКД-ЕРІсг – СКД-ЕРІсус – 2,5 мл/мин/1,73 м² (или 3,6%), что для достоверных различий между СКФ по креатинину и цистатину С (p=0,21) было недостаточно. В основной же группе медианная дельта составила 20 мл/мин/1,73 м², что соответствовало 28,6% от СКФ по СКД-ЕРІсг. То есть, фактор саркопении приводил к существенному завышению СКФ по СКД-ЕРІсг по сравнению с СКД-ЕРІсус (p<0,001). Сравнительный анализ абсолютных и относительных величин дельт СКД-ЕРІсг – СКД-ЕРІсус показал значительные межгрупповые расхождения (p<0,001).

Таким образом, для больных саркопенией характерно завышение расчетной СКФ по креатинину по сравнению с цистатином С со значением в 20 мл/мин/1,73 м². Если средние исходные величины СКФ по креатинину соответствовали возрастной норме (>60 мл/мин/1,73 м²) в обеих группах, то только в основной группе использование цистатина С достоверно привело к показателям клубочковой фильтрации, соответствующих С 3 а стадии ХБП (СКД-ЕРІсг vs СКД-ЕРІсус, p<0,001).

Для полноценного суждения о расхождении расчетных СКФ по креатинину и цистатину С требовалась оценка двух параметров: вычисление ее систематического характера (она же систематическая ошибка (СО) или расхождение) и анализ зависимости величины дельты от величины СКФ. Для данных целей был выбран анализ Бланда-Альтмана. Так, его проведение в основной группе, что представлено на рисунке 1, показало систематическое завышение СКФ на величину 18,07 мл/мин/1,73 м² при расчетах по СКФ СКД-ЕРІсг по сравнению с СКД-ЕРІсус. Характер разброса точек на графике Бланда-Альтмана позволяет говорить об отсутствии зависимости между величиной СКФ и величиной дельты уравнений СКД-ЕРІсг и СКД-ЕРІсус. Аналогичная оценка в контрольной группе (рисунок 2) выявила систематическое завышение СКФ по креатинину над СКФ по цистатину на 2,3 мл/мин/1,73 м². А облако точек свидетельствовало также об отсутствии зависимости дельты между СКФ по креатинину и цистатину С от величины самой СКФ.

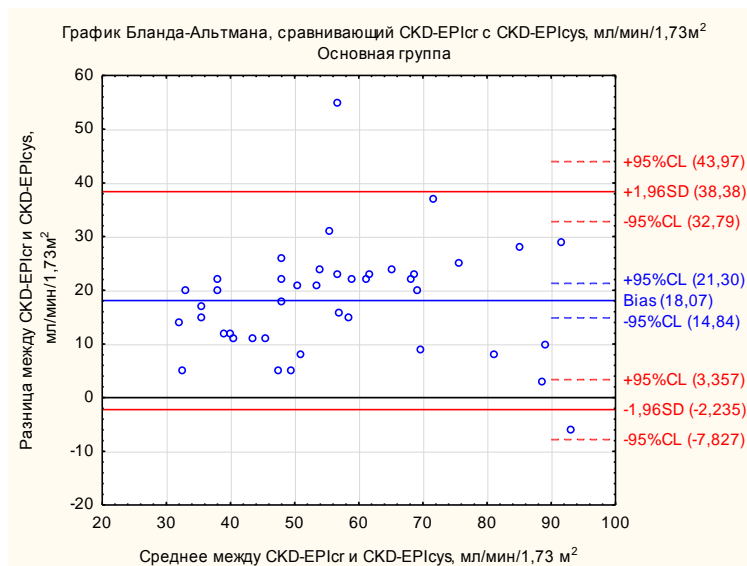


Рисунок 1 – График Бланда-Альтмана. Различия СКФ по уравнениям СКД-EPICr и СКД-EPICys в основной группе. СО 18,07 мл/мин/1,73 м².

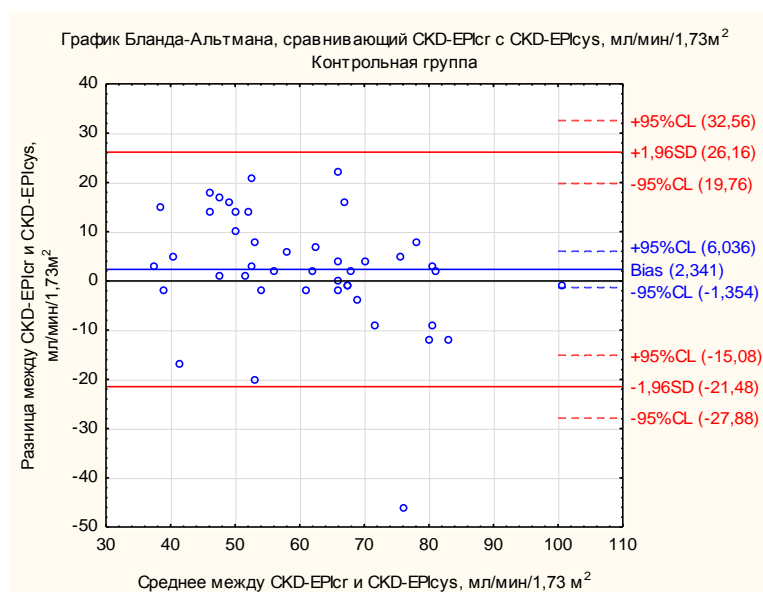


Рисунок 2 – График Бланда-Альтмана. Различия СКФ по уравнениям СКД-EPICr и СКД-EPICys в контрольной группе. СО 2,34 мл/мин/1,73 м².

По показателю точности P_{30} оценка СКФ по креатинину крови у больных с нормальной ММ была достоверно выше, чем у пациентов с саркопенией – 73% против 29%, $p < 0,001$. Итак, по двум основным критериям согласия между методами измерения (систематическая ошибка близкая к нулю и величина P_{30}) креатинин в роли маркера клубочковой фильтрации показал хорошую точность в оценке СКФ в контрольной группе. Напротив, у больных ХСН и саркопенией большое систематическое расхождение (18,07 мл/мин/1,73 м²) с низкой долей показателя P_{30} (29%) показали неудовлетворительную точность креатинина при расчете СКФ со смещением к ее завышению.

Оценка тяжести нарушений фильтрационной функции почек
(стандартизованные величины)

С учетом широкой диссоциации СКФ по креатинину и цистатину С мы провели оценку ее клинической значимости путем создания шкалы диапазонов СКФ, соответствующих стадиям ХБП. Следует отметить, что с учетом поперечного дизайна нашего исследования полноценная диагностика ХБП путем повторной оценки СКФ через 3 месяца была невозможна.

При оценке СКФ традиционным способом (по СКD-EPI_{cr}) СКФ <60 мл/мин/1,73 м² зарегистрировали у 17 (40,5%) больных ХСН с саркопенией и у 20 (45%) больных с нормальной ММ (таблица 2), что достоверно между собой не различалось (p=0,8). Ни одного случая СКФ в диапазоне 15-29 мл/мин/1,73 м², соответствующему С 4 стадии ХБП, в обеих группах не выявили.

Таблица 2 – Сравнение представленности диапазонов СКФ по данным различных вариантов уравнения СКD-EPI (СКФ в мл/мин/1,73 м²)

Уравнение	Диапазон СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Количество случаев		p
		Саркопения (n=42)	Контроль (n=44)	
СКD-EPI _{cr}	<60	17	20	0,668
	45-59	12	15	0,646
	30-44	5	5	1,0
	15-29	0	0	-
СКD-EPI _{cys}	<60	34	23	0,006
	<45	20	9	0,011
	45-59	14	14	1,0
	30-44	13	9	0,326
	15-29	7	0	0,005

В контрольной группе расчеты, основанные на СКD-EPI_{cys}, не выявили достоверно новых случаев СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (p=0,453) и ни одного случая в диапазоне СКФ 14-29 мл/мин/1,73 м². Противоположный эффект обнаружили в группе больных саркопенией, где число диагностированных случаев СКФ <60 мл/мин/1,73 м² достоверно удвоилось – с 17 до 34 (p<0,001) или увеличилось с 40,5% до 81% (на 40,5%). Зарегистрировали достоверные межгрупповые различия (p=0,006) при сравнении СКФ по СКD-EPI_{cys} менее 60 мл/мин/1,73 м². Расчет отношения шансов в верификации СКФ <60 мл/мин/1,73 м² по СКD-EPI_{cys} среди больных саркопенией по сравнению с больными с нормальной ММ составил 3,44 (95% ДИ: 1,47-10,24, p=0,006). Также, в основной группе выявили 7 случаев СКФ в диапазоне 15-29 мл/мин/1,73 м², что было статистически значимо по сравнению с контролем (p=0,005).

По контрольной точке СКФ <45 мл/мин/1,73 м² установлена диагностическая важность применения цистатина С у больных саркопенией, которая позволила выявить на 36% больше таких больных (достоверный прирост с 5 до 20 случаев, $p < 0,01$), чего не наблюдалось в контрольной группе (недостоверный прирост с 5 до 9, $p = 0,289$)

Таким образом, статистическая обработка данных свидетельствует о том, что использование цистатина С в роли маркера почечной фильтрации, позволяет выявить не только больше случаев клинически значимого снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² среди больных саркопенией (на 40%), но и верифицировать более тяжелые формы нарушения фильтрационной функции почек. В группе больных с нормальной ММ цистатин С не обладал такой ценностью и не привел к достоверному увеличению выявления более тяжелых степеней снижения СКФ. Таким образом, для более точной диагностики тяжести нарушений фильтрационной функции почек у больных ХСН с саркопенией целесообразно использовать цистатин С.

Исследование абсолютных величин скорости клубочковой фильтрации

Мы применили такой же алгоритм оценки влияния саркопении на расчетную абсолютную СКФ у больных ХСН, как и при стандартизованной СКФ. Дополнительно представлен расчет клиренса креатинина (КК) по формуле Кокрофта-Голта (CG) с включением его в сравнительный анализ. Согласно данным таблицы 3, исходная оценка СКФ традиционным способом (СКД-ЕП_{сг}) показала практически идентичные величины в обеих группах ($p = 0,99$).

Таблица 3 – Расчетные показатели фильтрационной функции в зависимости от синдрома саркопении (СКФ в мл/мин, Ме [Q₁; Q₃])

Уравнение расчета СКФ	Саркопения (n=42)	Контроль (n=44)	p
СКД-ЕП _{сг} , мл/мин	66,5 [49; 85]	65 [49; 77]	0,99
СКД-ЕП _{сус} , мл/мин	44,5 [36; 65]	60,5 [47; 76]	<0,001
КК по CG, мл/мин	55,6 [42,7; 78,2]	67 [57,5; 77]	0,1
Дельта СКД-ЕП _{сг} – СКД-ЕП _{сус} , мл/мин	18,5 [10,0; 26,0]	3,0 [-2,0; 10,5]	<0,001
Относительная дельта СКД-ЕП _{сг} – СКД-ЕП _{сус} , %	28,5 [21,5; 35,1]	4,2 [-3,5; 16,7]	<0,001
Дельта CG – СКД-ЕП _{сг} , мл/мин	-7,2 [-12,5; -1,4]	0,8 [-6,4; 6,6]	0,002
Дельта CG – СКД-ЕП _{сус} , мл/мин	10,1 [0,9; 22,5]	5,7 [-4,7; 14,3]	0,03

Но, как и в случае стандартизованных, при сравнении абсолютных величин выявлена завышающая роль креатинина при расчете СКФ в сравнении с цистатином С в основной группе. Медианная дельта СКД-ЕП_{сг} – СКД-ЕП_{сус} составила 18,5 мл/мин, что было существенно больше, чем в

контрольной группе – 3,0 мл/мин, а в процентном соотношении выражалось в виде 28,5% против 4,2% (таблица 3). При оценке КК по СГ не обнаружили межгрупповых различий ($p=0,1$). Однако отмечались существенные различия при внутригрупповом сравнении величины КК по СГ с СКФ по СКД-ЕРІсг и СКД-ЕРІсус. Так, в основной группе эти различия были статистически значимыми (для СКД-ЕРІсг vs СКД-ЕРІсус $p<0,001$; для СКД-ЕРІсг vs СГ $p=0,001$; для СКД-ЕРІсус vs СГ $p<0,001$). А в группе контроля – недостоверными (для все пар сравнений $p>0,05$).

Таким образом, для больных саркопенией характерно завышение расчетной абсолютной СКФ по креатинину по сравнению с цистатином С на 18,5 мл/мин.

Далее с помощью анализа Бланда-Альтмана (рисунки 3 и 4) вычисляли систематические ошибки (СО) и анализировали характер распределения точек при сопоставлении расчетных СКФ по креатинину и цистатину С. В основной группе (рисунок 3) СО составила 18,45 мл/мин в виде более высоких значений СКФ, рассчитанных по сывороточной концентрации креатинина над СКФ, рассчитанных по цистатинолу С. В контрольной группе характер смещения был таким же, но с меньшей величиной – 2,4 мл/мин, то есть без существенных различий (рисунок 4).

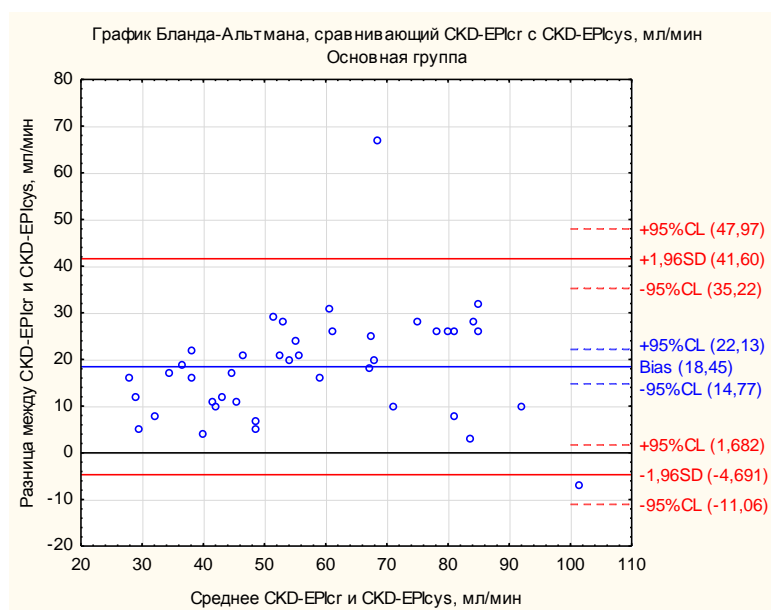


Рисунок 3 – График (Бланда-Альтмана) сопоставления СКФ по уравнениям СКД-ЕРІсг и СКД-ЕРІсус в основной группе. СО 18,45 мл/мин.

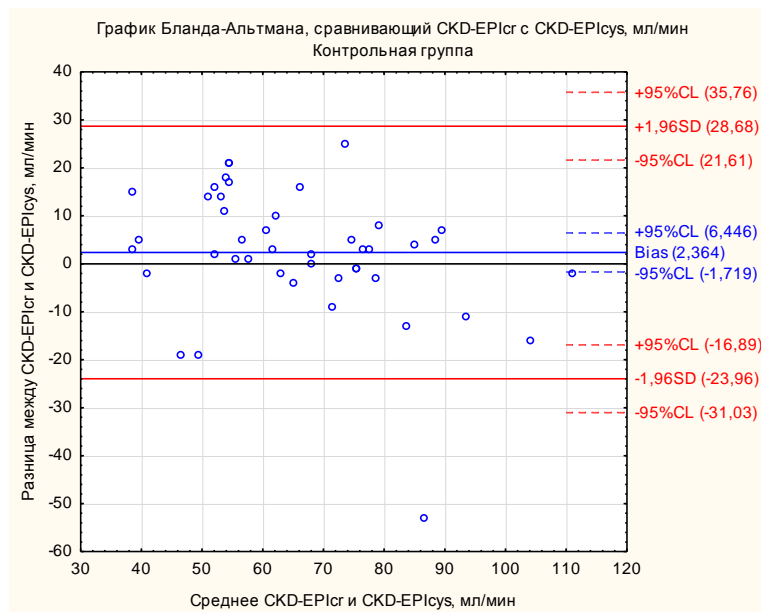


Рисунок 4 – График (Бланда-Альтмана) сопоставления СКФ по уравнениям СКД-EPICr и СКД-EPICys в контрольной группе, мл/мин. CO 2,36 мл/мин.

При анализе доли согласованности в пределах 30% между условным эталонным способом расчета СКФ (СКД-EPICys) и тестовым (СКД-EPICr) – показателю точности P_{30} , получено преимущество в контрольной группе – 73% против 29%, $p < 0,001$.

Таким образом, согласно значению CO близкой к нулю и величине P_{30} равной 73%, креатинин в роли маркера клубочковой фильтрации показал хорошую точность в оценке СКФ в контрольной группе. У больных ХСН с саркопенией большое систематическое расхождение (18,45 мл/мин) и низкая величина P_{30} (29%) продемонстрировали неудовлетворительную точность креатинина при расчете абсолютной СКФ со смещением к ее завышению.

Оценка тяжести нарушений фильтрационной функции почек (абсолютные величины)

С целью оценки глубины нарушений абсолютной СКФ нами с практической точки зрения были выбраны два значения СКФ и клиренса креатинина – это 30 мл/мин и 50 мл/мин. Если клиренс креатинина и СКФ < 30 мл/мин являются стандартной точкой для коррекции лекарственной терапии, то величина в 50 мл/мин актуальна при контроле безопасности терапии прямыми пероральными антикоагулянтами, в частности у больных ХСН и фибрилляцией предсердий. Значение СКФ менее 15 мл/мин нами не анализировалось по причине невключения таких пациентов с ХСН в исследование.

Как показано в таблице 4, случаев СКФ < 30 мл/мин не выявили с помощью уравнения СКД-EPICr ни в одной из групп. Однако в основной группе при расчете СКФ по СКД-EPICys обнаружили 7 таких пациентов ($p = 0,005$). Расчет КК по CG среди больных саркопенией позволил выявить с достоверным отличием от контрольной группы 5 пациентов с величиной менее 30 мл/мин ($p = 0,024$). Внутригрупповые сравнения оказались справедливы

только для основной группы и показали достоверные преимущества перед СКД-ЕРІсг только уравнения СКД-ЕРІсус ($p=0,016$). Тогда как при сравнении СГ и СКД-ЕРІсг достоверных преимуществ не выявили ($p=0,063$). Следует отметить, что диагностического превосходства перед формулой Кокрофта-Голта уравнение СКД-ЕРІсус (5 против 7, $p=0,625$) не показало.

Таблица 4 – Сравнение представленности диапазонов СКФ по данным различных вариантов уравнения СКД-ЕРІ и формулы СГ

Уравнение расчета СКФ	Саркопения (n=42)	Контроль (n=44)	p
СКД-ЕРІсг <30 мл/мин	0	0	-
СКД-ЕРІсус <30 мл/мин	7	0	0,005
КК по СГ <30 мл/мин	5	0	0,024
СКД-ЕРІсг <50 мл/мин	12	6	0,114
СКД-ЕРІсус <50 мл/мин	26	12	0,002
КК по СГ <50 мл/мин	14	7	0,08

Анализ формул расчета СКФ в контрольной точке СКФ <50 мл/мин не выявил межгрупповых различий при применении традиционных уравнений СКД-ЕРІсг ($p=0,114$) и КК по СГ ($p=0,08$). Обращало внимание существенное преимущество использования СКД-ЕРІсус в основной группе при сравнении с контролем – 26 против 12 ($p=0,002$). Отношение шансов выявления СКФ <50 мл/мин для СКД-ЕРІсус составило 4,33 (95% ДИ: 1,74-10,76, $p=0,002$). Внутригрупповые сравнения также четко показали выгоду от применения СКД-ЕРІсус при расчете СКФ над СКД-ЕРІсг ($p<0,001$) и КК по СГ ($p<0,001$). Преимущество расчёта с использованием сывороточной концентрации цистатина С отсутствовало в контрольной группе (для всех пар сравнений $p>0,05$). При этом среди больных саркопенией с помощью уравнения СКД-ЕРІсус по сравнению с СКД-ЕРІсг удалось выявить на 33% больше пациентов с СКФ <50 мл/мин, а по сравнению с КК по СГ – на 29%.

Представленный анализ данных показал, что применение цистатина С при расчете абсолютной СКФ является более чувствительным инструментом в выявлении СКФ менее 30 и 50 мл/мин. Следует отметить, что данное преимущество, несмотря на численное превосходство над клиренсом креатинина по формуле Кокрофта-Голта, не было статистически достоверным для значения СКФ <30 мл/мин.

Введение поправки при расчете скорости клубочковой фильтрации у больных хронической сердечной недостаточностью и саркопенией

Ввиду малой доступности цистатина С в роли маркера СКФ в практическом здравоохранении (по ряду объективных причин) мы изучили возможность введения поправки «на саркопению» при традиционном методе оценки фильтрационной функции почек. Для решения этой задачи с помощью

однофакторного линейного регрессионного анализа разработали универсальное уравнение регрессии, где переменной отклика служила СКФ по СКD-EPI_{cys}, а независимой переменной – СКФ по СКD-EPI_{cr}. При разработке уравнения данные стандартизованной и абсолютной СКФ объединили в одну группу, что определило ее универсальность. Статистическая значимость уравнения поправки подтверждалась значениями: $F=188,4$, $p<0,001$, $r=0,834$, $R^2=0,696$, скорректированного $R^2=0,693$, стандартной ошибки 10,2 мл/мин.

Уравнение поправки СКФ по креатинину при саркопении (здесь и далее Поправка) имеет вид:

$$СКD-EPI_{cys} = (СКD-EPI_{cr} \times 0,78) - 3,8$$

Поправка в равной степени подходит для коррекции как стандартизованной (при индексации на стандартную ППТ 1,73 м²), так и абсолютной СКФ (применительно к ППТ конкретного обследуемого), что было доказано при проведении анализа Бланда-Альтмана. Получено минимальное систематическое расхождение с СКФ по цистатину С – для стандартизованной СКФ -0,2 мл/мин/1,73 м² и -0,13 мл/мин для абсолютной.

Диагностические свойства Поправки, а именно чувствительность, специфичность и точность в выявлении таких контрольных точек СКФ как <60 мл/мин/1,73 м², <45 мл/мин/1,73 м², <30 мл/мин/1,73 м², <50 мл/мин и <30 мл/мин представлены в таблице 5. Диагностическая точность колебалась в пределах 83,3-92,9%, что свидетельствовало о хорошем качестве разработанной модели уравнения Поправки.

Таблица 5 – Точность уравнения Поправки по сравнению с СКФ по СКD-EPI_{cys}

Контрольные точки	Чувствительность	Специфичность	Точность
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	94,1%	87,2%	92,9%
СКФ <45 мл/мин/1,73 м ²	80,0%	86,4%	83,3%
СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²	57,1%	97,1%	90,5%
СКФ <50 мл/мин	88,5%	93,8%	90,5%
СКФ <30 мл/мин	71,4%	97,1%	92,3%

Таким образом, предложенная Поправка позволяет достоверно улучшить оценку СКФ у больных ХСН с саркопенией, обладает достаточной диагностической точностью в выявлении ее контрольных значений и может быть рекомендована для использования в клинической практике.

Разработанная Поправка имеет ряд ограничений. В первую очередь, то, что уравнение Поправки справедливо для популяции больных ХСН с саркопенией старше 60 лет в диапазоне СКФ 35-106 мл/мин/1,73 м² по СКD-EPI_{cr} и СКФ 23-96 мл/мин/1,73 м² по СКD-EPI_{cys}. Во-вторых, это небольшой объем выборки (42 больных ХСН), что требует проведения более широкого

исследования для её окончательного внедрения в повседневную практику. В-третьих, уравнение Поправки требует оценки на аналогичной популяции больных ХСН с саркопенией.

Ультразвуковой метод диагностики саркопении у больных хронической сердечной недостаточностью старше 60 лет

При разработке УЗ-моделей расчета АТМ мы использовали данные, полученные при УЗ-сканировании мышц конечностей (площади мышц на уровне плеч, предплечий и бедер), пола, роста и массы тела. В роли эталона выступала АТМ, измеренная с помощью ДРА. Эти параметры были использованы для вычисления АТМ, которая выступала при проведении множественного линейного регрессионного анализа в роли переменной отклика. Таким образом, нами предложены две альтернативные регрессионные модели (уравнения) расчета АТМ – модель (1) и модель (2):

- модель (1): $ATM = 6,0 + (-1,767) \times Sex + 0,119 \times M + 0,121 \times S_{b+h+f} \times L$
($F=242,6$, $p<0,001$, $r=0,961$, $R^2=0,925$, $adj.R^2=0,921$, $Std.Er.=1,24$ кг)

- модель (2): $ATM = 6,823 + (-2,117) \times Sex + 0,127 \times M + 0,162 \times S_{b+f} \times L$
($F=258,4$, $p<0,001$, $r=0,963$, $R^2=0,929$, $adj.R^2=0,925$, $Std.Er.=1,20$ кг)

Где: Sex – пол (мужской=1; женский=2); M – масса тела, кг; L – рост, м; S – площадь поперечного сечения мышцы, cm^2 ; S_b – площадь бицепса; S_h – площадь мышц предплечья; S_f – площадь прямой мышцы бедра; r – коэффициент корреляции Пирсона; R^2 – коэффициент детерминации; $adj.R^2$ (adjusted R^2) – скорректированный коэффициент детерминации; $Std.Er.$ (standart error of estimate) – стандартная ошибка.

Модель (1) учитывала площади мышц предплечья, плеча и бедра, а модель (2) – только плеча и бедра. Обе модели обладали весьма высокой прогностической мощностью – $R^2=0,925$ для модели (1) и $R^2=0,929$ для модели (2). Соответствующие стандартные ошибки в 1,24 кг для и 1,20 кг обладали незначительной погрешностью.

Для оценки СО между эталонным методом (ДРА) и моделями построили графики Бланда-Альтмана. Обе модели оказались лишены систематического характера расхождений – для модели (1) -0,0017 кг и для модели (2) <0,00001 кг. Характер распределения точек показал отсутствие зависимости разности между методами оценки мышечной массы от величины мышечной массы.

Далее, используя результаты вычисленных АТМ согласно уравнений регрессии (моделей), все больные были разделены на 2 группы по признаку саркопении, с последующим сравнением с исходными результатами. Для математической обработки полученных данных использовали четырехпольную таблицу сопряженности. По результатам которой чувствительность, специфичность и точность для модели (1) составили 90,6%, 96,8% и 93,6%, а для модели (2) – 87,5%, 96,8% и 92,0% соответственно.

Таким образом, ультразвуковые модели диагностики саркопении обладали высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющей достичь диагностической точности для первой модели 93,6%, а для второй – 92% по критериям FNII. Предложенные модели имели такие ограничения как:

1) справедливость для группы больных ХСН старше 60 лет; 2) малая величина выборки при разработке УЗ-моделей (63 человека); 3) отсутствие проверки диагностических свойств моделей на аналогичной группе больных ХСН.

Алгоритм диагностики саркопении и оценки СКФ у больных хронической сердечной недостаточностью стационарного профиля

Учитывая широкую распространенность саркопении среди больных ХСН старше 60 лет стационарного профиля, низкую доступность оценки ММ с помощью ДРА и актуальность точного расчета СКФ предложен алгоритм действий врача для принятия решения об оценке ММ конечностей и СКФ (рисунок 5). При первичном контакте с больным ХСН при подозрении на саркопению по данным кистевой динамометрии для окончательной верификации требуется оценка АТМ с помощью ДРА. При недоступности исследования или нетранспортабельности пациента (больные отделений реанимации и интенсивной терапии, выраженная мышечная астения и т.д.) альтернативой является УЗИ мышц. Далее по результатам оценки ММ или мышечных площадей производится дифференциация между саркопенией и нормальной ММ. С учетом полученных данных на этапе оценки СКФ принимается решение о методе ее расчета – по креатинину (при нормальной ММ) или по цистатину С при верификации саркопении. У больных саркопенией при недоступности оценки сывороточной концентрации цистатина С предлагается альтернативный вариант в виде использования уравнения Поправки при расчете по креатинину крови.



Рисунок 5 – Алгоритм принятия решения для диагностики саркопении и оценки скорости клубочковой фильтрации у больных ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование дополняет представления о влиянии ММ на уровень креатинина крови, показывает насколько существенно саркопения влияет на величину расчетной СКФ по креатинину, точность выявления глубины нарушений клубочковой фильтрации и показатель P_{30} . Подтверждена ведущая роль неСКФ-зависимой детерминанты уровня креатинина крови – массы скелетной мускулатуры у больных ХСН.

Проведенное исследование раскрывает высокую распространенность (49%) саркопии среди стационарных больных ХСН старше 60 лет в отечественных условиях, что является первым элементом актуальности проблемы. Выявлены функциональные особенности больных саркопией в виде более низких результатов ТШХ по сравнению с больными с нормальной ММ.

Проблема неизученности фактора саркопии при оценке СКФ по креатинину существовала давно. А при современной активной терапии ХСН многочисленными препаратами, большинство из которых требуют коррекции дозировок в зависимости от СКФ, требовала ответа на этот вопрос для обеспечения безопасности пациентов.

Была выявлена негативная роль саркопии при оценке СКФ, которая за счет ложного занижения уровня креатинина крови, приводила к значительной переоценке расчетной СКФ. Показано, что это сопровождается ложным снижением на $\approx 40\%$ количества больных ХСН с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и абсолютно не позволяет выявлять лиц с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² и СКФ < 30 мл/мин. А величина точности P_{30} (относительно СКФ по цистатину С), равная 29%, носила неудовлетворительный характер.

Для решения этой проблемы разработали поправку при расчете СКФ у больных саркопией, которая позволила увеличить достоверность оценки СКФ и снизить потенциальные риски лекарственной терапии среди больных ХСН.

Предложен протокол УЗИ мышц и алгоритм оценки полученных данных для вычисления АТМ с последующей оценкой наличия саркопии. Разработанный способ значительно облегчает клиницисту задачу диагностики саркопии.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют рекомендовать избирательный подход при оценке СКФ традиционным способом по уровню креатинина крови у больных с ХСН в зависимости от наличия синдрома саркопии. Также, полученные нами данные позволяют рекомендовать УЗИ мышц в роли инструмента диагностики саркопии у больных ХСН.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность саркопии по критериям FNH среди больных хронической сердечной недостаточностью старше 60 лет в условиях терапевтического стационара составляет 49%.
2. Скорость клубочковой фильтрации у больных хронической

сердечной недостаточностью и саркопенией, рассчитанная с использованием сывороточной концентрации креатинина, значительно выше ее величины, полученной при расчетах с применением сывороточной концентрации цистатина С в среднем на 28,6%. Это может способствовать недооценке нарушений фильтрационной функции почек у 40% пациентов.

3. Ультразвуковое исследование мышц при оценке аппендикулярной тощей массы позволяет выявить синдром саркопении с диагностической точностью 92,0-93,6% в сравнении с двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрией.

4. Учет наличия саркопении у пациентов с хронической сердечной недостаточностью позволяет скорректировать актуальную величину расчетной скорости клубочковой фильтрации по сывороточной концентрации креатинина с точностью 83,3-92,9% путем введения систематической поправки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных хронической сердечной недостаточностью и саркопенией расчет скорости клубочковой фильтрации целесообразно производить с использованием сывороточного уровня цистатина С по уравнению СКД-EPI_{сус}.

2. У больных хронической сердечной недостаточностью и саркопенией расчет скорости клубочковой фильтрации с использованием сывороточного креатинина целесообразно производить с поправкой по формуле:

$$\text{СКФ} = (\text{СКД} - \text{EPI}_{\text{cr}} \times 0,78) - 3,8$$

3. Для диагностики саркопении у больных хронической сердечной недостаточностью может использоваться ультразвуковое исследование мышц конечностей с расчетом аппендикулярной тощей массы (АТМ) по следующим уравнениям:

- модель (1): $\text{АТМ} = 6,0 + (-1,767) \times \text{Sex} + 0,119 \times M + 0,121 \times S_{b+h+f} \times L$

- модель (2): $\text{АТМ} = 6,823 + (-2,117) \times \text{Sex} + 0,127 \times M + 0,162 \times S_{b+f} \times L$

Где, Sex – пол (мужской=1; женский=2); M – масса тела, кг; L – рост, м; S – площадь поперечного сечения мышцы, см²; S_b – площадь бицепса, измеренная на уровне середины расстояния от локтевого сгиба до передней подмышечной складки; S_h – площадь мышц предплечья (m. brachioradialis, m. extensor carpi radialis longus и m. extensor carpi radialis brevis), измеренная на уровне 2-3 см ниже локтевого сгиба; S_f – площадь прямой мышцы бедра, измеренная на уровне середины расстояния от передне-верхней ости подвздошной кости до верхнего полюса надколенника.

4. Диагностику саркопении у больных хронической сердечной недостаточностью старше 60 лет и оценку скорости клубочковой фильтрации осуществлять на основе следующего алгоритма:



СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ахметшин, И.М. Значение саркопении в диагностике хронической болезни почек / И.М. Ахметшин, Н.И. Гуляев, А.В. Гордиенко // Мат. Всеросс. Междисциплин. Конгр. «Молчановские чтения-2018». – СПб, 2018. – С. 52.
2. Гуляев, Н.И. Саркопения в клинике внутренних болезней / Н.И. Гуляев, И.М. Ахметшин, А.В. Гордиенко, Д.Ю. Анохин, Р.Ф. Сайфуллин // Военно-медицинский журнал – 2018. – Т. 339, № 12. – С. 24-30.
3. Гуляев, Н.И. Саркопения. Взгляд Терапевта / Н.И. Гуляев, И.М. Ахметшин, А.В. Гордиенко, В.В. Кузнецов, Д.С. Полтарейко // Клиническая патофизиология. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 3-8.
4. Гуляев, Н.И. Возможности ультразвуковой диагностики саркопении у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью / Н.И. Гуляев, И.М. Ахметшин, А.В. Гордиенко, В.В. Яковлев // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 6. – С. 1039-1044.
5. Гуляев, Н.И. Саркопения как причина гиподиагностики хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / Н.И. Гуляев, И.М. Ахметшин, А.В. Гордиенко, А.Н. Куликов // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 1. – С. 121-126.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CG – Cockcroft-Gault, формула Кокрофта-Голта;

СКD-EPIcr – уравнение СКD-EPI, рассчитанное по уровню креатинина крови;

СКД-EPI_{cys} – уравнение СКД-EPI, рассчитанное по уровню цистатина С крови;

FNIH Sarcopenia Project – Проект «Саркопения» Фонда национальных институтов здоровья США;

L – рост;

M – масса тела;

$M \pm sd$ – средняя арифметическая \pm стандартное отклонение;

$Me [Q1; Q3]$ – медиана, первый и третий квартили;

P_{30} – доля расхождений тестового метода при сравнении с контрольным в пределах ошибки $\pm 30\%$;

S – площадь поперечного сечения;

АТМ – аппендикулярная тощая масса;

ДРА – двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия;

ИМТ – индекс массы тела;

КК – клиренс креатинина;

ММ – мышечная масса;

ППТ – площадь поверхности тела;

СО – систематическая ошибка;

ТШХ – тест 6-минутной ходьбы;

УЗ – ультразвуковой;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ФВ – фракция выброса левого желудочка;

ФК – функциональный класс;

ХБП – хроническая болезнь почек;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность.