

І.В. Стойка
Р.І. Яцишин

Івано-Франківський
національний медичний
університет

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ РОЗВИТКУ САРКОПЕНІЇ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ У ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Ключові слова: саркопенія,
ревматоїдний артрит,
біоімпедансометрія,
неалкогольний стеатогепатит,
неалкогольна жирова хвороба
печінки.

Дослідження свідчать, що близько 15% хворих на ревматоїдний артрит (РА) мають ознаки ураження печінки. Часто супутньою патологією при РА є неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Саркопенія та НАСГ при РА виникають у зв'язку з хронічним запальним процесом, гормональною терапією та обмеженням фізичної активності через больовий синдром. **Мета дослідження:** виявлення саркопенії та її фенотипу у хворих на РА у поєднанні з НАСГ. **Методи дослідження.** Усім пацієнтам з РА проведено обстеження та встановлено діагноз згідно з діагностичними критеріями Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR)/Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR) 2010, алгоритм діагностики НАСГ згідно з уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826. Нами використано наступні рекомендовані Європейською робочою групою з саркопенії (EWCSOP2) методи діагностики саркопенії: опитувальник SARC-F, біоімпедансометрія, тести на фізичну працездатність, динамометрію. **Результати.** Обстежено 72 хворих на РА. У 38 випадках встановлено саркопенію. У 25 випадках діагностовано НАСГ в поєднанні з саркопенією. У більшості випадків встановлено, що саме фенотип саркопенічного ожиріння є характерним для пацієнтів з РА та НАСГ — 66%, остеосаркопенія — 29% та остеосаркопенічне ожиріння — 5%. **Висновок.** НАСГ досить часто діагностується у пацієнтів з РА у поєднанні з саркопенією, оскільки вони мають спільні патогенетичні механізми і впливають на перебіг, тяжкість та підходи до лікування основної патології.

ВСТУП

Саркопенія — це прогресуюче та генералізоване захворювання скелетних м'язів, яке пов'язане з підвищеною ймовірністю несприятливих наслідків, включаючи падіння, переломи та смертність [1, 2]. Виділяють первинну та вторинну форми саркопенії. Первинна саркопенія — це вікова дегенеративна втрата м'язової маси, вторинна саркопенія є наслідком прогресування основного захворювання, на фоні якого відбуваються дегенеративні зміни м'язової системи [2].

Європейська робоча група із саркопенії (EWCSOP2) виділила наступну стадійність саркопенії: імовірна саркопенія, саркопенія та тяжка саркопенія. В основі цього поділу саркопенії за стадіями лежать наступні чинники: м'язова сила, м'язова маса та фізична активність [3].

Також доцільно віддиференціювати саркопенію фенотипово. Виділяють наступні фенотипи саркопенії: остеосаркопенія — це поєднання остеопорозу або остеопенії з саркопенією, остеосаркопенічне ожирін-

ня — поєднання остеопенії (остеопорозу) з саркопенією та ожирінням та саркопенічне ожиріння — наявність саркопенії та ожиріння [4].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням. НАЖХП об'єднує спектр клініко-морфологічних змін печінки, що представлені неалкогольним жировим гепатозом, неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), фіброзом, цирозом печінки (ЦП) та гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) в осіб, які не вживають алкоголь в гепатотоксичних дозах [5]. Діагноз НАСГ підтверджується на основі симптомів, наявних у пацієнта, змін з боку структури печінки, а саме ультразвукового дослідження (УЗД), стеатометрії, результатів лабораторних тестів (загальний аналіз крові, печінкові проби, гострофазові показники та ін.) та фізикального обстеження.

Поєднання ревматоїдного артриту (РА), саркопенії та НАСГ може бути складним і виникати через різні механізми [6, 7]:

1. Загальна системна запальна відповідь: РА характеризується системною запальною відповіддю, яка може впливати на інші системи організму, включаючи м'язову та печінкову тканину. Запальна реакція також може викликати інсулінорезистентність, що може впливати на метаболічні процеси в м'язах та зумовлювати розвиток саркопенії. Крім того, запальний компонент може впливати на процес регенерації м'язів та перетворення м'язової тканини.

2. Збільшена продукція цитокінів: цитокіни, такі як фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) та інші, які відіграють ключову роль у патогенезі РА, також можуть впливати на м'язову масу та функцію, а також на функцію печінки.

3. Знижена фізична активність: специфічні обмеження рухливості та біль, пов'язані з РА, можуть призвести до зниження фізичної активності, що, своєю чергою, може викликати розвиток саркопенії.

4. Медикаментозне лікування: деякі лікарські засоби, що застосовуються для лікування РА, такі як глюкокортикостероїди та метотрексат, можуть чинити негативний вплив на м'язову масу та функцію.

5. Метаболічні зміни: знижена фізична активність та системна запальна відповідь, характерні для РА, можуть зумовлювати розвиток метаболічних порушень, таких як НАСГ [8].

Ці механізми можуть спільно впливати на розвиток саркопенії та НАСГ у пацієнтів з РА [8]. Розуміння цих взаємозв'язків може бути корисним для розробки інтегрованих стратегій лікування, спрямованих не лише на зменшення вираженості симптомів РА, але й на поліпшення управління супутніми хворобами, такими як саркопенія та НАСГ.

Мета роботи: виявлення саркопенії та її фенотипу у хворих на РА у поєднанні з НАСГ.

Методи дослідження. Усім пацієнтам з РА проведено обстеження та встановлено діагноз згідно з класифікаційними критеріями Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR)/Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR) 2010, алгоритм діагностики НАСГ згідно з уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826. Нами використано наступні рекомендовані EWCSOP2 методи діагностики саркопенії: опитувальник SARC-F, біоімпедансометрія, тести на фізичну працездатність, динамометрія.

Критерії включення наступні: хворі на РА, серопозитивний варіант (ревматоїдний фактор (РФ)+, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП)+), активність II–III ст., Rtг-стадія II–III, функціональна недостатність суглобів (ФНС) II–III, вік 40–60 років, скарги на зниження м'язової сили, яку визначали за допомогою динамометра.

Згідно з рекомендаціями EWCSOP2, для встановлення діагнозу «саркопенія» потрібно керуватися алгоритмом «Виявити — оцінити — підтвердити — тяжкість» (Find — Assess — Confirm — Severity (F-A-C-S), де F — виявити за опитувальником SARC-F, A — оцінити динамометром та тестом «встати зі стільця», C — підтвердити двофотонною рентгенівською абсорбцією

метрією/біоімпедансним аналізом/комп'ютерною томографією/магнітно-резонансною томографією, S — встановити тяжкість саркопенії за допомогою тестів, які дозволяють оцінити функцію м'язів (швидкість ходи, SPPB-тест, тест «3-метровий», тест «400 метрів») [9].

Задля діагностування НАЖХП використовували УЗД та стеатометрію печінки. Стеатоз має декілька ступенів розвитку [10]:

- ступінь S.1 — легкий стеатоз (частка клітин печінки/гепатоцитів з жиром становить $>5-33\%$, а коефіцієнт затухання (K3) $2,20-2,29$ дБ/см);
- ступінь S.2 — помірний (частка клітин печінки/гепатоцитів з жиром становить $>33-66\%$, а K3 $2,30-2,90$ дБ/см);
- ступінь S.3 — тяжкий (частка клітин печінки/гепатоцитів з жиром становить $>66\%$, а K3 $>2,90$ дБ/см);
- ступінь S.0 — це норма з відсутністю стеатозу.

Статистичні методи: систематизація даних, отриманих в ході науково-дослідних робіт, виконана за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel; обробка та аналіз результатів досліджень здійснювалися за допомогою програми IBM SPSS Statistic 26. Відмінності вважалися значущими за умови $p < 0,05$.

Результати. У обстеження було включено 72 хворих на РА, яким проведено діагностику та встановлено діагноз згідно з діагностичними критеріями EULAR/ACR 2010. Пацієнтам проведено дообстеження на виявлення саркопенії згідно з критеріями діагностики саркопенії, рекомендованими EWCSOP2, а саме опитувальник SARC-F, тести на фізичну активність, динамометрія та біоімпедансометрія та УЗД печінки задля діагностики НАСГ. З метою виявлення саркопенії проведено опитування згідно з SARC-F, показник якого у групі хворих становив $6,2 \pm 0,7$, а в групі здорових — $4,0 \pm 0,5$. Для оцінки проведено динамометрію та тест «вставати зі стільця» (табл. 1).

Таблиця 1

Методи оцінки саркопенії у досліджуваній та контрольній групах

Показник	Досліджувана група (n=72)	Контрольна група (n=12)	p
Тест «вставати зі стільця»	$17 \pm 1,25$	$13,7 \pm 0,64$	$p < 0,005$
Динамометрія	$22,6 \pm 4,4$	$29,9 \pm 2,2$	$p < 0,005$

Наступний етап у діагностиці саркопенії згідно з рекомендаціями EWCSOP2 — підтвердження саркопенії. Нами проведено біоімпедансометрію для визначення масової частки жирової та м'язової тканин. Масова частка підшкірної жирової тканини у групі хворих осіб становила $41,4 \pm 2,9\%$, що відповідало високому та дуже високому рівню ожиріння, порівняно з групою здорових осіб $28,3 \pm 3,9\%$. Масова частка скелетних м'язів у хворих була у межах $19,8 \pm 1,9\%$, тоді як у групі здорових осіб — $29,3 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$). Щодо масової частки вісцерального жиру, то у досліджуваній групі вона становила $12,3 \pm 2\%$, а у контрольній групі — $4,8 \pm 3\%$ (табл. 2).

У 38 випадках встановлено діагноз саркопенії. З метою фенотипової диференціації необхідне проведення двофотонної рентгенівської абсорбціометрії, а саме визначення T-критерію задля діагностування остеопору.

Відзначено, що у 11 хворих Т-критерій становив $-2,5$ та нижче, що свідчить на користь остеопорозу. Оскільки у пацієнтів вже діагностовано саркопенію, можна констатувати, що у 29% встановлено остеосаркопенію, а у 66% — саркопенічне ожиріння, тому що Т-критерій становив більше -1 , а індекс маси тіла був у межах $30,5-34,8$ [11]. Також встановлено, що остеосаркопенічне ожиріння відмічено у 2 пацієнтів, що становило 5%.

У групі хворих, яким встановлено діагноз саркопенічного ожиріння, проведено стеатометрію з метою виявлення НАЖХП, тест Кейджа, визначено рівень аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), креатинфосфокінази ММ (КФК-ММ) та С-реактивного білка та відібрано 9 хворих з підтвердженою НАЖХП, які не мали РА та саркопенії.

Згідно з отриманими результатами лабораторних показників, відмічено, що рівень С-реактивного білка та КФК-ММ був підвищеним у пацієнтів з саркопенічним ожирінням, РА та НАЖХП порівняно з пацієнтами з НАЖХП, коли показники АлАТ та АсАТ майже не відрізнялися (табл. 3).

Показники стеатометрії вказували на наявність НАЖХП у 76% пацієнтів із саркопенічним ожирінням. Більшість пацієнтів мали перший ступінь S1, а саме легкий стеатоз — 15 хворих; S2 (середній стеатоз) — 3 хворих, та S3 (тяжкий стеатоз) — 1 пацієнт.

ОБГОВОРЕННЯ

Поняття «саркопенія» на початку ХХІ ст. визначалося як нозологія для осіб старшого та похилого віку, але на цей час активно впроваджується поняття вторинної саркопенії, яка асоційована з супутніми захворюваннями. Часто саркопенія поєднується із захворюваннями кістково-суглобової системи. В цьому дослідженні показано вплив хронічного запального процесу, малорухливого способу життя, які характерні для РА, на частоту виявлення саркопенії та НАЖХП [4].

Разом з ожирінням частка НАЖХП різко зростає серед популяції і стає одним з найбільш часто діагностованих уражень печінки.

У дослідженні Lee та співавторів [12] відмічено, що поширеність НАЖХП у пацієнтів без саркопенії стано-

вила 4–14% (без ожиріння) та 50–72% (з ожирінням), Поширеність НАЖХП у пацієнтів із саркопенією становила 9–30% (без ожиріння) та 61–83% (з ожирінням).

У дослідженні, яке проводили Hong та співавтори [13], визначали взаємозв'язок між саркопенією та НАЖХП. Вищий ризик виникнення НАЖХП відзначено у пацієнтів з нижчою м'язовою масою та системною запальною відповіддю. У пацієнтів з саркопенією виявлено вищий рівень С-реактивного білка та більшу частку жирової тканини порівняно з особами без саркопенії.

У дослідженні Коо та співавторів [14] оцінювали 309 пацієнтів, де поширеність саркопенії становила 8,7; 17,9 і 35,0% у пацієнтів без НАЖХП, з НАЖХП і НАСГ відповідно ($p < 0,001$).

ОБМЕЖЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Це дослідження мало низку обмежень, зокрема, невеликі групи досліджуваних. Для отримання більш достовірних результатів необхідне проведення обстежень більшої вибірки пацієнтів. У цьому дослідженні не враховували стадію тяжкості саркопенії, а тільки її наявність. Стеатометрія проводилася виключно в групі пацієнтів із підтвердженим фенотипом саркопенічного ожиріння. Також задля точної діагностики НАЖХП та НАСГ золотим стандартом є біопсія з наступним гістологічним дослідженням біоптату, яка в цьому дослідженні не проводилася.

ВИСНОВКИ

Саркопенія — захворювання, яке дедалі частіше діагностується як супутня патологія. М'язова система відіграє важливу роль в гомеостазі обмінних процесів організму в цілому, тому актуальним нині є виявлення саркопенії не тільки у хворих з ураженням суглобового апарату, а і в пацієнтів з надмірною масою тіла, ожирінням, ендокринологічними порушеннями тощо.

Оскільки хворі на РА приймають базисну терапію у вигляді метотрексату, який, своєю чергою, чинить гепатотоксичну дію, а також саме захворювання, що характеризується системним запальним процесом, метаболічними змінами, порушенням фізичної активності, може призводити до патології гепатобілярної системи, такої як НАЖХП (НАСГ). Жирова дистрофія печінки — одне з найпоширеніших морфологічних змін, які діагностуються на сьогодні.

Отже, РА, саркопенія та НАЖХП є хворобами зі спільними етіологічними та патогенетичними ланками та часто поєднуються та діагностуються.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

Інформація про фінансування. Наукова робота виконувалася в рамках наукової тематики згідно з планом науково-дослідної роботи «Імунологічні, біохімічні та метаболічні порушення при патології внутрішніх органів: диференційовані підходи до лікування та медичної реабілітації хворих» кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є.М. Нейка ІФНМУ.

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті. Стойка І.В. — аналіз отриманих даних, написання та корекція тексту, відбір пацієнтів, статис-

Таблиця 2
Показники біоімпедансометрії у досліджуваній та контрольній групах

Показники	Досліджувана група (n=72)	Контрольна група (n=12)	P
Жирова тканина, %	36,4±3,9	28,3±3,9	p<0,005
М'язова тканина, %	19,8±2,1	29,3±1,6	p<0,005
Вісцеральна жирова тканина, %	12,1± 2,2	4,2± 3,3	p<0,005

Таблиця 3
Лабораторні показники пацієнтів з саркопенічним ожирінням та контрольної групи

Показники	Досліджувана група (n=25)	Контрольна група (n=9)	P
АлАТ, Од/л	49,1±4,3	43±3,9	p<0,12
АсАТ, Од/л	38,3±9,4	34,3±1,6	p<0,12
С-реактивний білок, мг/л	6,9±1,5	2,5±1,1	p<0,005
КФК-ММ, Од/л	185,5±6,9	157,2±3,6	p<0,005

тична обробка, збір та обробка матеріалу, аналіз даних літературних джерел. Яцишин Р.І. — концепція та дизайн дослідження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2 (2019) Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, Jan 1; 48(1): 16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019 Jul 1; 48(4): 601. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.
2. Dzhus M.B., Kulyk M.S., Karasevska T.A. et al. (2022) Sarcopenia and Rheumatic Diseases: Is There Any Connection. *Pain, Joints, Spine*; 12(4): 201–210. doi.org/10.22141/pjs.12.4.2022.349.
3. Povorozyuk V.V., Dzerovych N.I., Ivanyk O.S. et al. (2019) Sarcopenia and Rheumatoid Arthritis. *Pain, Joints, Spine*, 9(2): 83–89. doi.org/10.22141/2224-1507.9.2.2019.172120.
4. Yatsyshyn R., Stoika I. (2018) Phenotypes of secondary sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*; 77: 1351. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2305.
5. Bellentani S. (2017) The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int. Jan*; 37 (Suppl. 1): 81–84. doi: 10.1111/liv.13299. PMID: 28052624.
6. An H.J., Tizaoui K., Terrazzino S. et al. (2020) Sarcopenia in Autoimmune and Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci.* Aug 7; 21(16): 5678. doi: 10.3390/ijms21165678. PMID: 32784808; PMCID: PMC7461030.
7. Pascual-Fernández J., Fernández-Montero A., Córdova-Martínez A. et al. (2020) Sarcopenia: Molecular Pathways and Potential Targets for Intervention. *Int. J. Mol. Sci.* Nov 22; 21(22): 8844. doi: 10.3390/ijms21228844. PMID: 33266508; PMCID: PMC7700275.
8. Tovo C.V., Fernandes S.A., Buss C. et al. (2017) Sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease: Is there a relationship? A systematic review. *World J. Hepatol.*, Feb 28; 9(6): 326–332. doi: 10.4254/wjh.v9.i6.326. PMID: 28293382; PMCID: PMC5332422.
9. Cawthon P.M. (2015) Assessment of Lean Mass and Physical Performance in Sarcopenia. *J. Clin. Densitom.* Oct-Dec; 18(4): 467–71. doi: 10.1016/j.jocd.2015.05.063. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26071168.
10. Stepanov Y., Zavorodnia N., Lukianenko O. et al. (2019) Assessment of the hepatic and pancreatic structure with shear wave elastography and steatometry in obese children. *Georgian. Med. News.* Oct; (295): 51–56. PMID: 31804199.
11. Musio A., Perazza F., Leoni L. et al. (2023) Osteosarcopenia in NAFLD/MAFLD: An Underappreciated Clinical Problem in Chronic Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* Apr 19; 24(8): 7517. doi: 10.3390/ijms24087517. PMID: 37108675; PMCID: PMC10139188.
12. Lee Y.H., Jung K.S., Kim S.U. et al. (2015) Sarcopaenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: Nationwide surveys (KNHANES 2008–2011). *J. Hepatol.* Aug; 63(2): 486–93. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.051. Epub. 2015 Mar 12. PMID: 25772036.
13. Hong H.C., Hwang S.Y., Choi H.Y. et al. (2014) Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology.* May; 59(5): 1772–8. doi: 10.1002/hep.26716. Epub 2014 Mar 24. PMID: 23996808.

14. Koo B.K., Kim D., Joo S.K. et al. (2017) Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J. Hepatol.* Jan; 66(1): 123–131. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.019. Epub. 2016 Sep 4. PMID: 27599824.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC PATTERNS OF THE DEVELOPMENT OF SARCOPENIA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN COMBINATION WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

I.V. Stoika, R.I. Yatsyshyn

Ivano-Frankivsk National Medical University

Abstract. *Non-alcoholic steatohepatitis is often a concomitant pathology in rheumatoid arthritis. Studies indicate that about 15% of RA patients have signs of disease. Sarcopenia and non-alcoholic steatohepatitis in rheumatoid arthritis occurs in connection with the chronic inflammatory process, hormonal therapy and limitation of physical activity due to pain syndrome. The purpose of this work is to identify sarcopenia and its phenotype in patients with rheumatoid arthritis in combination with non-alcoholic steatohepatitis. Methods.* All patients with RA were examined and diagnosed according to the EULAR/ACR 2010 diagnostic criteria, NASH diagnostic algorithm according to the unified clinical protocol of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 dated November 6, 2014. We used the following EWCSOP2 recommended methods for diagnosing sarcopenia: SARC-F questionnaire, bioimpedance measurement, physical performance tests, dynamometry. **The results.** 72 patients with rheumatoid arthritis were examined. In 38 cases, sarcopenia was established. In 25 cases of diagnostic NASH in combination with sarcopenia. In most cases, it was found that the phenotype of sarcopenic obesity is characteristic of patients with RA and NASH — 66%, osteosarcopenia — 34% and osteosarcopenic obesity — 5%. **Conclusion.** NASH is quite often diagnosed in patients with RA in combination with sarcopenia, as they have common pathogenetic mechanisms and influence the course, severity and approaches to the treatment of the underlying pathology.

Key words: sarcopenia; rheumatoid arthritis; bioimpedancemetry, non-alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease.

Відомості про авторів:

Стойка І.В., асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є.М. Нейка, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна.

E-mail: istoika@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-6221-9345

Яцишин Р.І., доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є.М. Нейка, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1262-5609