



Рушкевич Ю.Н., Пашковская И.Д., Галиевская О.В., Мальгина Е.В.✉, Лихачев С.А.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Предикторы белково-энергетической недостаточности у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А.; сбор материала, обработка, анализ результатов, написание текста – Рушкевич Ю.Н., Пашковская И.Д., Галиевская О.В., Мальгина Е.В.

Подана: 18.10.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: malgina1908@gmail.com

Резюме

Введение. Одним из факторов, общим для пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС), является нарушение обмена веществ, а именно наличие гиперметаболизма, которое характеризуется значительным увеличением скорости всех реакций и процессов в покое с развитием белково-энергетической недостаточности (БЭН).

Цель. Оценить особенности антропометрического статуса и ряда биохимических показателей у пациентов с БАС с выявлением предикторов развития у них БЭН.

Материалы и методы. В основную группу вошло 25 пациентов с БАС; в группу сравнения – 20 человек без признаков нервно-мышечной патологии. Проводили клиническое и антропометрическое обследование, изучали биохимические показатели обмена веществ у пациентов с БАС с длительностью заболевания 12,9 [8,9; 16,3] мес. и в группе сравнения.

Результаты. В дебюте БАС пациенты имели незначительный избыток индекса массы тела (ИМТ). Через 12,9 [8,9; 16,3] мес. от начала заболевания показано значимое снижение массы тела, ИМТ и ухудшение функционального состояния пациентов по шкале ALSFRS-R. Установлено уменьшение обхватных размеров груди, талии, ягодиц, плеча, предплечья, запястья, бедра и голени; величин подкожно-жировых складок на груди, по задней поверхности плеча с двух сторон и на передней брюшной стенке, а также снижение уровня трансферрина и повышение концентрации общего холестерина в крови у пациентов с БАС через год от начала заболевания относительно группы сравнения, что характеризует наличие БЭН у этих пациентов. По результатам ROC-анализа установлены пороговые уровни изученных антропометрических и метаболических показателей развития БЭН с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью.

Заключение. Установлены предикторы выявления ранних признаков развития БЭН у пациентов с БАС, такие как ИМТ, величины подкожно-жировых складок на груди слева и справа, передней брюшной стенке, концентрации трансферрина и холестерина в крови, пороговые уровни которых имеют высокую чувствительность,



специфичность, а значение AUC под ROC-кривой больше 0,7, что соответствует хорошему качеству диагностической модели.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, белково-энергетическая недостаточность, антропометрия, индекс массы тела, метаболические показатели

Rushkevich Yu., Pashkouskaya I., Galievskaya O., Malgina E.✉, Likhachev S.
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Predictors of Protein-Energy Malnutrition in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing – Rushkevich Yu., Likhachev S.; collecting material, processing, analyzing results, writing text – Rushkevich Yu., Pashkouskaya I., Galievskaya O., Malgina E.

Submitted: 18.10.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: malgina1908@gmail.com

Abstract

Introduction. One of the factors common for patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a metabolic disorder, same as a hypermetabolism, the characteristic of which leads to the emergence of a rate of all reactions and processes at rest with the development of protein-energy malnutrition (PEM).

Purpose. To assess the characteristics of the anthropometric status and a number of biochemical parameters in ALS patients, identifying predictors of the development of PEM in them.

Materials and methods. The main group included 25 ALS patients; the comparison group included 20 people without signs of neuromuscular pathology. A clinical and anthropometric examination was carried out, and biochemical parameters of metabolism were studied in ALS patients with a disease duration of 12.9 [8.9; 16.3] months and in the comparison group.

Results. At the onset of ALS, patients had a slight excess of body mass index (BMI). After 12.9 [8.9; 16.3] months from the onset of the disease, a significant decrease in body weight, BMI and deterioration in the functional state of patients according to the ALSFRS-R scale was shown. A decrease in the girth dimensions of the chest, waist, buttocks, shoulder, forearm, wrist, thigh and lower leg was established; the size of subcutaneous fat folds on the chest, along the back surface of the shoulder on both sides and on the anterior abdominal wall, as well as a decrease in the level of transferrin and an increase in the concentration of total cholesterol in the blood in patients with ALS one year from the onset of the disease relative to the comparison group, which characterizes the presence of PEM in these patients. Based on the results of ROC analysis, threshold levels of the studied anthropometric and metabolic indicators of the development of PEM were established with fairly high sensitivity and specificity.

Conclusion. Predictors for identifying early signs of PEM development in ALS patients have been established, such as BMI, the size of subcutaneous fat folds on the chest on the

left and right, the anterior abdominal wall, the concentration of transferrin and cholesterol in the blood, the threshold levels of which have high sensitivity, specificity, and an AUC value under The ROC curve is greater than 0.7, which corresponds to the good quality of the diagnostic model.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, protein-energy malnutrition, anthropometry, body mass index, metabolic parameters

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь двигательного нейрона (БДН) – это группа прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит дисфункция центрального и периферического двигательного нейрона, сопровождающихся прогрессирующим развитием слабости скелетной и/или бульбарной мускулатуры, мышечных атрофий. Одним из факторов, общим для большинства пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС), является нарушение обмена веществ, а именно наличие гиперметаболизма (25–68% пациентов [1]), которое характеризуется значительным увеличением скорости всех реакций и процессов в покое, необходимых для обеспечения жизнедеятельности организма. Кроме того, для пациентов с БАС характерно явление отрицательного энергетического баланса, когда расход энергии превышает ее поступление. Оба эти процесса приводят к тому, что по мере прогрессирования заболевания происходит нарастающее снижение массы тела [2] с последующим возникновением белково-энергетической недостаточности (БЭН) и потерей мышечной массы.

Согласно определению, приведенному в Клинических рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений пищевого статуса Национальной ассоциации клинического питания, белково-энергетическая недостаточность (БЭН, нутритивная недостаточность, алиментарная дистрофия) – это патологическое состояние, характеризующееся развитием симптомов дефицита белков и энергии, а также и других макро- и микронутриентов в результате относительной или абсолютной их недостаточности, развивающейся вследствие частичного или полного голодания [3]. БЭН имеет характерные клинические проявления (потеря тургора и эластичности кожи, выступание костей скелета, ломкость и тусклость волос, нарушение пигментации кожи, отеки). Однако, учитывая то, что для БДН характерно развитие синдрома гиперметаболизма (повышенной потребности в нутриентах), выявление доклинических признаков БЭН является принципиально важным этапом оказания помощи пациентам данной категории.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить особенности антропометрического статуса и ряда биохимических показателей у пациентов с БДН с выявлением предикторов развития у них белково-энергетической недостаточности.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено среди 25 пациентов с БАС (5 (20%) мужчин и 20 (80%) женщин), проходивших стационарное обследование и лечение в условиях РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Медиана возраста составила 63,0 [55,0; 67,0] года. По форме дебюта заболевания пациенты были распределены следующим образом: 11 (44%) – бульбарный дебют, 8 (32%) – шейно-грудной, 6 (24%) – пояснично-крестцовый. Длительность временных промежутков между осмотрами пациентов с БАС составила Ме 12,9 [8,9; 16,3] мес.

Критерии включения пациентов:

- лица мужского и женского пола;
- пациенты с болезнью двигательного нейрона (боковой амиотрофический склероз, прогрессирующая мышечная атрофия, прогрессирующий бульбарный паралич, первичный боковой склероз, прогрессирующий псевдобульбарный паралич).

Критерии исключения – пациенты с онкологическими, воспалительными заболеваниями головного мозга, инфекционными заболеваниями в острой и хронической стадиях, психическими заболеваниями, расстройствами сознания различной степени выраженности, декомпенсированной патологией органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем, циррозом печени с явлениями портальной гипертензии, сахарным диабетом с отсутствием эффекта от введения инсулина, тяжелой хронической почечной недостаточностью, беременностью.

В группу сравнения вошли 20 пациентов (6 (30%) мужчин и 14 (70%) женщин) с компенсированным соматическим статусом, без признаков нервно-мышечной патологии. Медиана возраста 53,5 [46,5; 62,5] года. Группы сопоставимы по возрасту (U , $p=0,06$) и полу (χ^2 , $p=0,5$).

Для оценки антропометрического статуса проводились измерение массы пациента медицинскими весами, измерение длины тела, расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: $I = m / h^2$, где m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах. Значения индекса массы тела от 18,5 до 25 кг/м² соответствуют норме; показатели менее 18,5 кг/м² – дефициту массы тела; значения 25 кг/м² и выше – избыточной массе тела или ожирению [4]. Измерение обхватов производилось сантиметровой лентой. Фиксировались следующие параметры: обхват груди, обхват талии, обхват ягодиц, обхваты плеча и запястья с двух сторон, а также обхваты бедра и над лодыжками с двух сторон.

Состояние подкожной жировой клетчатки оценивалось при измерении подкожно-жировой складки (в мм) с помощью калипера (рис. 1). Измерялись размеры следующих подкожно-жировых складок: на груди с двух сторон (складка у латерального края большой грудной мышцы между передней подмышечной и срединно-ключичной линиями), на передней брюшной стенке (горизонтальная складка на расстоянии 5 см справа от пупка), на задней поверхности плеча с двух сторон (вертикальная складка над трицепсом в области наибольшего обхвата плеча), на передней поверхности плеча с двух сторон (вертикальная складка над бицепсом в области наибольшего обхвата плеча), на внутренней поверхности предплечья с двух сторон (вертикальная складка в области наибольшего обхвата предплечья), на бедре (положение пациента – сидя на краю кушетки, захватывается складка у основания бедра параллельно паховой складке).

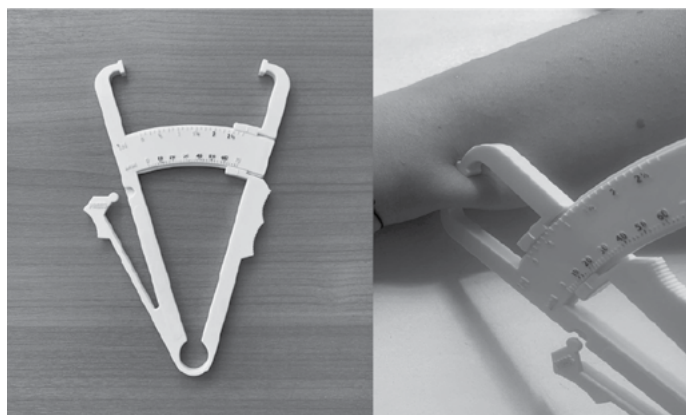


Рис. 1. Калипер, общий вид (слева) и в момент измерения размера подкожно-жировой складки (справа)

Fig. 1. Caliper, general view (left) and at the time of measuring the size of the subcutaneous fat fold (right)

С целью выявления и оценки метаболических признаков БЭН пациентам выполнялся биохимический анализ крови с определением уровней общего белка, альбумина, глюкозы, трансферрина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности. Кровь для исследования брали из кубитальной вены локтевого сгиба. Определение лабораторных показателей в сыворотке крови выполняли на биохимическом анализаторе AU 480 фирмы Olympus с использованием реагентов производства Olympus.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением пакетов прикладных программ Statistica 10.0. Для проверки нормальности распределения количественных данных использовали критерий Шапиро – Уилка. При распределении признака, отличном от нормального, результаты представляли в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей (Me [LQ; UQ]). Применяли U-критерий Манна – Уитни, T-критерий Вилкоксона. ROC-анализ проводили с определением пороговых значений показателей, их чувствительности и специфичности с использованием программы Attestat, версия 13.1. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании функционального состояния пациентов с БАС по шкале нарушений функций ALSFRS-R в дебюте заболевания Me составила 47,0 [44,0; 47,0] балла. При оценке состояния через 12,9 [8,9; 16,3] мес. установлено снижение функциональных возможностей пациентов с БАС до Me 44,0 [39,0; 46,0] балла ($W, p=0,003$), что свидетельствует о неуклонно прогрессирующем характере течения заболевания (табл. 1).

При БДН выявлено, что в дебюте заболевания все пациенты находились в нормальном весе 72,0 [64,0; 80,0] кг и имели незначительный избыток ИМТ 26,3 [24,5; 28,7] кг/м². Через 12,9 [8,9; 16,3] мес. от начала заболевания у пациентов показано

Таблица 1
Масса тела, ИМТ и баллы по шкале ALSFRS-R у пациентов основной группы в динамике наблюдения
Table 1
Body weight, BMI and scores on the ALSFRS-R scale in patients of the main group during follow-up

Показатель	Срок наблюдения		Статистическая значи- мость различий
	в дебюте заболевания	спустя год от начала заболевания	
ALSFRS-R, баллы	47,0 [44,0; 47,0]	44,0 [39,0; 46,0]	p=0,003
Масса тела, кг	72,0 [64,0; 80,0]	67,0 [61,0; 76,0]	p=0,004
ИМТ, кг/м²	26,3 [24,5; 28,7]	24,8 [24,2; 27,1]	p=0,003

Примечание: различия значимы по Т-критерию Вилкоксона.

значимое снижение массы тела (Т, p=0,004). Критическое снижение массы тела более чем на 10% выявлено у 24% пациентов, что является показанием к проведению чреспищеводной эндоскопической гастростомии.

На рис. 2 показана динамика изменения ИМТ у пациентов с БАС и в группе сравнения спустя год между наблюдениями. В основной группе ИМТ статистически значимо уменьшается (Т, p=0,003) относительно исходных значений, в отличие от группы сравнения.

Темп снижения массы тела пациентов с БАС составил Ме 0,15 [0;0; 0,51] кг/мес. То есть наблюдается прогрессирующее постепенное снижение массы и ИМТ до 150 г в месяц. В связи с этим факт потери массы тела у пациентов с БАС часто нивелируется до тех пор, пока вес пациентов не достигает критического уровня, что оказывает негативное влияние на течение заболевания.

Проведено сравнение массы тела, ИМТ и обхватных размеров пациентов основной группы с длительностью заболевания 12,9 [8,9; 16,3] мес. с аналогичными показателями группы сравнения (табл. 2).

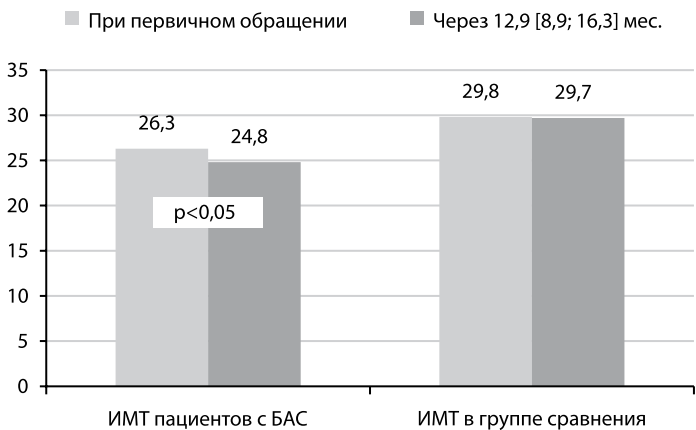


Рис. 2. Динамика ИМТ у пациентов обеих групп
Fig. 2. Dynamics of BMI in patients of both groups

Таблица 2

Масса тела и обхватные размеры у пациентов основной группы и группы сравнения

Table 2

Body weight and girth dimensions in patients of the main group and comparison group

Показатель	Основная группа через год от начала заболевания	Группа сравнения	Статистическая значимость раз- личий
Масса тела, кг	67,0 [61,0; 76,0]	85,0 [72,7; 89,5]	p=0,03
ИМТ, кг/м ²	24,8 [24,2; 27,1]	29,8 [26,8; 32,1]	p=0,03
Обхват груди	96,0 [88,0; 101,0]	106 [101,0; 110,25]	p<0,001
Обхват талии	91,0 [80,0; 98,0]	100,5 [90,3; 103,5]	p=0,004
Обхват ягодиц	101,3 [96,0; 107,0]	109 [104,0; 116,5]	p<0,001
Обхват плеча справа	30,0 [28,0; 33,0]	35,5 [32,0; 38,0]	p<0,001
Обхват плеча слева	28,5 [27,5; 31,0]	36,0 [32,0; 37,5]	p<0,001
Обхват запястья справа	17,0 [17,0; 18,0]	18,0 [17,3; 19,0]	p>0,05
Обхват запястья слева	17,0 [16,5; 18,0]	18,0 [17,5; 18,8]	p=0,028
Обхват бедра справа	54,0 [52,0; 59,5]	62,0 [58,5; 67,75]	p<0,001
Обхват бедра слева	53,5 [50,0; 58,0]	61,5 [57,5; 66,0]	p<0,001
Обхват голени справа	36,5 [34,0; 39,0]	40,0 [36,5; 41,0]	p=0,005
Обхват голени слева	36,0 [36,0; 37,0]	40,0 [36,8; 41,5]	p=0,001
Обхват над лодыжкой справа	23,75 [22,0; 25,0]	24,0 [23,0; 25,5]	p>0,05
Обхват над лодыжкой слева	23,0 [22,5; 24,0]	23,75 [23,0; 25,0]	p>0,05

Примечание: здесь и в таблицах 3, 4 – различия значимы по U-критерию Манна – Уитни.

Установлены значимо низкие значения массы и ИМТ у пациентов с БАС через год от дебюта заболевания по сравнению с группой сравнения (U, p<0,05), что может указывать на предрасположенность пациентов к снижению веса в связи с исходно высоким метаболизмом и повышенным уровнем энергетических затрат, которые обуславливают субклинический характер развития БЭН.

ИМТ ниже порогового значения 28,7 позволяет прогнозировать субклинический характер развития БЭН при БАС с чувствительностью 80% и специфичностью 60%, площадь под ROC-кривой (AUC) для этого показателя составляет 0,653±0,09 (95% ДИ 0,49–0,79) при p=0,082, (рис. 3). Т. е. у значимого большинства (80%) пациентов с БАС выявляется пороговое значение ИМТ 28,7 кг/м² и ниже, что отражает облигатность (обязательность) прогрессирующего снижения ИМТ при БАС.

Учитывая, что ИМТ и динамика его снижения у пациентов БАС имеют выраженную связь с выживаемостью [5, 6], своевременная коррекция этого показателя может оказывать сдерживающее влияние на прогрессирование заболевания, а также улучшать функциональный статус пациентов.

Аналогичные результаты были получены в других научных исследованиях. В метаанализе нутритивного статуса 427 пациентов баз данных трех клинических исследований показано, что ИМТ является независимым фактором выживаемости пациентов с БАС, а наименьший уровень смертности лежал в диапазоне ИМТ 30–35 кг/м², с возрастанием смертности у пациентов с ИМТ ниже 30 и выше 35 кг/м² [6]. В нашем исследовании только 4 (16%) пациента имели исходный ИМТ в диапазоне 30–35 кг/м², в то время как остальные 21 (84%) имели ИМТ ниже 30 или выше 35 кг/м²,

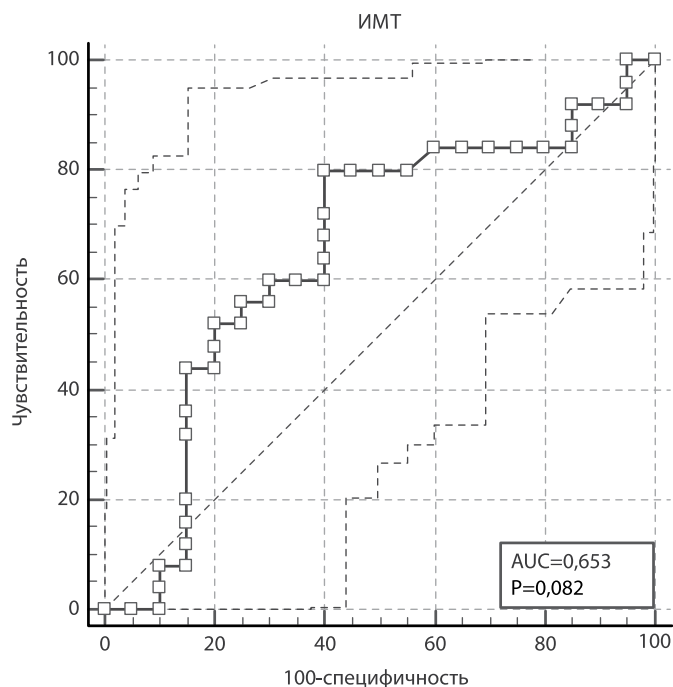


Рис. 3. ROC-кривая ИМТ пациентов с БАС
Fig. 3. ROC curve of BMI of patients with ALS

т. е. 4 пациента из 5 имеют более высокий риск смертности в зависимости от ИМТ в дебюте заболевания. Лучшая выживаемость пациентов с высоким ИМТ по сравнению с нормальным ИМТ объясняется предположительно более низким исходным уровнем метаболизма, при этом увеличение смертности среди пациентов с БАС с ИМТ выше 35 кг/м^2 связывают с более высокой частотой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [6].

При анализе ряда антропометрических показателей установлено значимое уменьшение обхватных размеров в основной группе через год от начала заболевания относительно группы сравнения (табл. 2). Почти все измеряемые параметры (обхват груди, талии, ягодиц, плеча, предплечья, запястья, бедра и голени) у пациентов с БДН на момент осмотра значимо меньше ($U, p < 0,05$). При этом при измерении обхвата над лодыжкой не было получено значимого уменьшения размеров, что, вероятно, обусловлено наличием скрытых отеков у пациентов с БДН, что может быть одним из клинических признаков наличия БЭН.

В обеих группах была проведена сравнительная оценка размеров подкожно-жировых складок с помощью калипера (табл. 3). Было выявлено значимое уменьшение их величины на всех измеряемых уровнях у пациентов с БДН.

Значимое уменьшение величины подкожно-жировых складок было получено на груди с двух сторон, по задней поверхности плеча с двух сторон и на передней брюшной стенке ($U, p < 0,05$), что указывает на существенное снижение количества

Таблица 3

Размеры подкожно-жировых складок (ПЖС) пациентов с БДН и группы сравнения

Table 3

Dimensions of subcutaneous fat folds (SFF) of patients with MND and the comparison group

Параметр, мм	Основная группа через год от нача- ла заболевания	Группа срав- нения	Статистическая значимость раз- личий
ПЖС на спине справа	18,0 [12,0; 22,0]	22,0 [18,0; 25,0]	p>0,05
ПЖС на спине слева	17,0 [14,0; 22,0]	21,0 [17,5; 24,0]	p>0,05
ПЖС на груди справа	10,0 [8,0; 12,0]	14,5 [11,0; 18,0]	p=0,006
ПЖС на груди слева	10,0 [10,0; 12,0]	14,0 [12,0; 19,0]	p=0,004
ПЖС передняя поверхность плеча справа	10,0 [8,0; 17,0]	10,0 [9,5; 16,5]	p>0,05
ПЖС передняя поверхность плеча слева	10,0 [10,0; 12,0]	10,0 [8,5; 15,5]	p>0,05
ПЖС задняя поверхность плеча справа	15,0 [11,0; 18,0]	20,0 [17,0; 22,0]	p<0,001
ПЖС задняя поверхность плеча слева	15,0 [12,0; 19,0]	19,0 [16,5; 22,0]	p<0,001
ПЖС на предплечье справа	10,0 [8,0; 13,0]	10,0 [7,0; 11,5]	p>0,05
ПЖС на предплечье слева	8,0 [7,0; 10,0]	10,0 [7,5; 11,5]	p>0,05
ПЖС на передней брюшной стенке	22,0 [17,0; 28,0]	32,5 [22,0; 40,5]	p=0,011
ПЖС на бедре справа	15,0 [12,0; 20,0]	18,5 [14,5; 21,0]	p>0,05
ПЖС на бедре слева	14,5 [14,0; 17,0]	18,5 [13,5; 20,5]	p=0,065
ПЖС на голени справа	13,0 [10,0; 17,0]	15,5 [12,0; 18,0]	p>0,05
ПЖС на голени слева	14,0 [11,0; 15,0]	14,5 [12,0; 16,5]	p>0,05

жировых клеток и, соответственно, энергетического резерва организма у пациентов с БДН.

Величина подкожно-жировой складки на груди справа ниже порогового уровня ≤ 13 мм является диагностически значимой при прогнозировании БЭН у пациентов с БДН с чувствительностью 82%, специфичностью 61% и AUC $0,713 \pm 0,09$ (95% ДИ 0,55–0,85) при $p=0,017$. Величина складки на груди слева имела пороговый уровень ниже ≤ 11 мм (чувствительность – 62%, специфичность – 78% и AUC – $0,718 \pm 0,09$ (95% ДИ 0,55–0,85) при $p=0,014$). Пороговый уровень подкожно-жировой складки на передней брюшной стенке составил ≤ 28 мм с чувствительностью 80%, специфичностью 61% и AUC – $0,702 \pm 0,08$ (95% ДИ 0,54–0,83) при $p=0,017$.

Изменения показателей веса и ИМТ, полученные в нашем исследовании, указывают на наличие у пациентов признаков БЭН в условиях гиперметаболизма и отрицательного энергетического баланса. Известно, что одной из причин потери массы тела при БАС является повышенный катаболизм углеводов, белков и липидов [7, 8].

Были проанализированы ключевые метаболические показатели белкового, липидного и углеводного обмена в крови у пациентов с БАС и антропометрическими признаками БЭН. В табл. 4 представлены концентрации общего белка, альбумина, трансферрина, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови в обеих группах исследования.

Показатели общего белка, альбумина, трансферрина, триглицеридов и глюкозы в обеих группах не выходили за пределы общепринятых референтных значений. Показатели общего холестерина (референтные границы – 3,3–5,2 ммоль/л) и ЛПНП

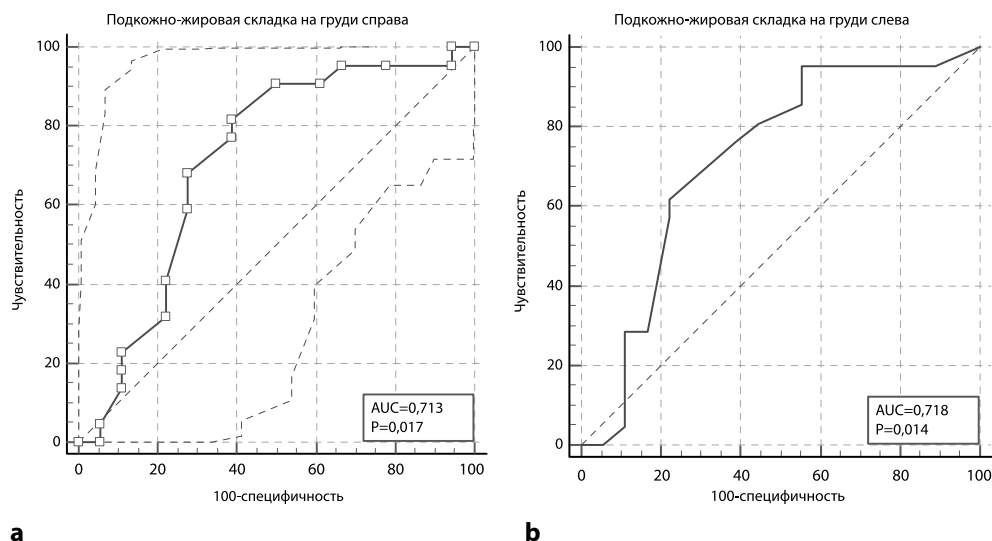


Рис. 4. ROC-кривая подкожной жировой складки на груди справа (а) и слева (б) у пациентов с БАС
Fig. 4. ROC curve of the subcutaneous fat fold on the chest on the right (a) and left (b) in patients with ALS

Таблица 4

Биохимические показатели пациентов обеих групп, Ме [LQ; HQ]

Table 4

Biochemical parameters of patients in both groups, Me [LQ; HQ]

Показатель	Основная группа через год от начала заболевания	Группа сравнения	Статистическая значимость различий
Общий белок, г/л	70,3 [68; 74,3]	71,6 [68; 73,6]	p>0,05
Альбумин, г/л	41,7 [40,6; 44,6]	43,9 [42; 45,4]	p>0,05
Трансферрин, г/л	2,3 [2,1; 2,6]	2,6 [2,4; 3,0]	p=0,041
Холестерин общий, ммоль/л	6,2 [5,1; 7,0]	5,3 [5,0; 5,7]	p=0,004
Триглицериды, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,9]	1,3 [0,9; 1,7]	p>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,3; 1,8]	1,3 [1,1; 1,6]	p>0,05
ЛПНП, ммоль/л	4,3 [2,6; 5,9]	4,0 [3,0; 4,2]	p>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,2; 6,2]	5,4 [4,9; 5,7]	p>0,05

(1,9–3,9 ммоль/л) превышают эти значения как у пациентов с БДН, так и у добровольцев группы сравнения, кроме того, среди последних отмечается некоторое снижение ЛПВП (референтные значения – 1,4–1,8 ммоль/л), что указывает на изменения липидного спектра в обеих группах.

Как видно из табл. 4, у пациентов основной группы установлены значимое снижение уровня трансферрина (U, p=0,041) и повышение концентрации общего холестерина (U, p=0,004) относительно группы сравнения.

Снижение уровня трансферрина может указывать на недостаточность белкового питания у пациентов с БДН. Ограничение поступления белковой пищи ведет к дефициту аминокислот, необходимых для синтеза трансферрина, и может быть

обусловлено ограниченным поступлением белковой пищи вследствие бульбарных нарушений, а также наличия синдрома гиперметаболизма, для которого характерно повышение потребности в нутриентах.

Значимое повышение концентрации общего холестерина сопряжено с избыточной массой тела пациентов с БДН. Однако, учитывая то, что холестерин входит в состав всех клеточных мембран, повышение его уровня при БДН может носить компенсаторный характер в ответ на явления гиперметаболизма и сопряженного с ним усиленного катаболизма.

Системный метаболический дисбаланс может повлиять на множество физиологических процессов и систем в организме человека и выражается в снижении ИМТ, жировой и безжировой массы тела, изменении уровня циркулирующих метаболитов, включая гиперлипидемию. Рядом исследователей показано, что при БАС преимущественно поражаются быстрые мышечные волокна, которые используют гликолиз в качестве основного источника энергии, тогда как устойчивые к БАС медленно сокращающиеся мышечные волокна генерируют всю необходимую им АТФ за счет окислительных митохондриальных процессов [9, 10]. Вполне вероятно, что метаболическая дисфункция способствует нейродегенерации наряду с другими патологическими механизмами, такими как агрегация белков, эксайтотоксичность нейронов и нейровоспаление [11].

Концентрация трансферрина в сыворотке крови ниже порогового уровня $\leq 2,34$ г/л может указывать на недостаточность белкового питания у пациентов с БДН с чувствительностью 60% и специфичностью 83%, площадь под ROC-кривой (AUC) для этого теста составляет $0,704 \pm 0,09$ (95% ДИ 0,53–0,85) при $p=0,025$.

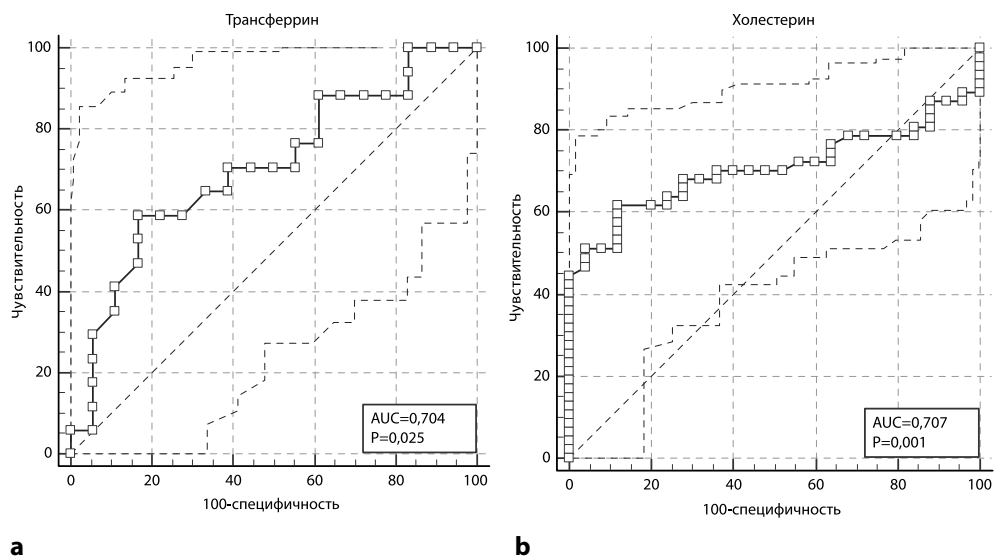


Рис. 5. ROC-кривая трансферрина (а) и общего холестерина (б) в сыворотке крови пациентов с БДН
Fig. 5. ROC curve of transferrin (a) and total cholesterol (b) in the blood serum of patients with motor neuron disease



Таблица 5
Предикторы развития БЭН у пациентов с БАС
Table 5
Predictors of PEM development in patients with ALS

Показатель	Пациенты с БАС / группа сравнения			
	Пороговый уровень	ДЧ, %	ДС, %	AUC
ИМТ, кг/м ²	28,7	80	60	0,653
Подкожно-жировая складка на груди справа, мм	13	82	61	0,713
Подкожно-жировая складка на груди слева, мм	11	62	78	0,718
Подкожно-жировая складка на передней брюшной стенке, мм	28	80	61	0,702
Трансферрин, г/л	2,34	60	83	0,704
Холестерин, ммоль/л	5,79	62	88	0,707

Концентрация общего холестерина выше порогового уровня $>5,79$ ммоль/л является предиктором развития БЭН при БДН с чувствительностью 62% и специфичностью 88%, AUC $0,707 \pm 0,06$ (95% ДИ 0,59–0,81) при $p=0,001$.

Таким образом, по результатам ROC-анализа установлены пороговые уровни ряда изученных антропометрических и метаболических показателей развития БЭН с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью (табл. 5). Статистически значимые значения AUC (0,7–0,8) выявленных предикторов соответствуют хорошему качеству диагностической модели.

Определение предложенных антропометрических данных и биохимических показателей у пациентов с БАС позволит своевременно проводить коррекцию выявленных изменений и поможет сохранить уровень белково-энергетического баланса в организме и оказывать сдерживающее влияние на прогрессирование заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов БАС с длительностью заболевания 12,9 [8,9; 16,3] мес. установлены значимо низкие значения антропометрических показателей, таких как ИМТ, обхватные размеры груди, талии, ягодиц, плеча, бедра, голени и величины подкожно-жировых складок на груди, поверхности плеча, передней брюшной стенке, бедре, что указывает на предрасположенность пациентов к снижению веса и уменьшению энергетического резерва организма, которые обуславливают субклинический характер развития БЭН у пациентов с БДН.

Индекс массы тела, величины подкожно-жировых складок на груди слева и справа и на передней брюшной стенке обладают высокой информативностью в выявлении ранних признаков БЭН при БДН. По результатам ROC-анализа пороговые уровни данных показателей имеют чувствительность свыше 80%, специфичность свыше 60% и значение AUC, равное или больше 0,7, что соответствует хорошему качеству диагностической модели. Объективными признаками БЭН при БДН являются два метаболических предиктора – низкий уровень трансферрина и высокое содержание общего холестерина в крови, пороговые уровни которых имеют высокую специфичность выше 80%, но недостаточно высокую чувствительность – 60% и значение AUC больше 0,7.

Выявленные антропометрические и метаболические показатели могут служить ранними предикторами БЭН среди пациентов с БДН, а своевременная коррекция выявленных нарушений может оказывать сдерживающее влияние на прогрессирование заболевания, а также улучшать функциональный статус пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jenny A. Pape, Julianne H. Grose. The Effects of Diet and Sex in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(5):301–315. doi: 10.1016/j.neurol.2019.09.008.
2. Ngo S.T., Steyn F.J., McCombe P.A. Body mass index and dietary intervention: implications for prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;340(1–2):5–12. doi: 10.1016/j.jns.2014.02.035. Epub 2014 Mar 3.
3. *Clinical recommendations for the diagnosis and correction of nutritional disorders*. National Association for Clinical Nutrition. Moscow, 2013. (in Russian)
4. Khosla T., Lowe C.R. Indices of obesity derived from body weight and height. *Br J Prev Soc Med*. 1967;21:122–128.
5. Rushkevich Yu., Likhachev S., Pereverzeva O., Haliyeuskaya O. The Role of Body Mass Index Dynamics in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Actual problems of neurology and neurosurgery. Reviewed collection of scientific papers*, 2022;25:190–199. (in Russian)
6. Ngo S.T., Steyn F.J., McCombe P.A. Body mass index and dietary intervention: implications for prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;340(1–2):5–12. doi: 10.1016/j.jns.2014.02.035. Epub 2014 Mar 3.
7. Fayemendy P., Marin B., Labrunie A. et al. Hypermetabolism Is a Reality in Amyotrophic Lateral Sclerosis Compared to Healthy Subjects. *J Neurol Sci*. 2021;420:117257.
8. Dupuis L., Pradat P.F., Ludolph A.C., Loeffler J.P. Energy Metabolism in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Lancet Neurol*. 2011;10:75–82.
9. Ferri A., Coccurello R. What Is "Hyper" in the ALS Hypermetabolism? *Mediat. Inflamm*. 2017:e7821672.
10. Schiaffino S., Reggiani C. Fiber Types in Mammalian Skeletal Muscles. *Physiol. Rev*. 2011;91:1447–1531.
11. Maksimovic K., Youssef M., You J., Sung H.-K., Park J. Evidence of Metabolic Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Patients and Animal Models. *Biomolecules*. 2023;13(5):863–883. doi: 10.3390/biom13050863.