



Метаболические основы обоснования терапии питанием при хронических заболеваниях печени

Першко А. М., Яровенко И. И., Першко В. А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6

Для цитирования: Першко А. М., Яровенко И. И., Першко В. А. Метаболические основы обоснования терапии питанием при хронических заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 185–191. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-185-191

✉ Для переписки:

Першко Анатолий Михайлович

pershkoam@mail.ru

Першко Анатолий Михайлович, вторая кафедра (терапии усовершенствования врачей)

Яровенко И. И., вторая кафедра (терапии усовершенствования врачей)

Першко В. А., кафедра военно-полевой терапии

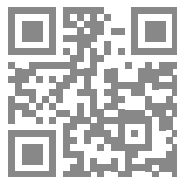
Резюме

В последние 10 лет углубленное изучение процессов метаболизма при хронических заболеваниях печени и бурное развитие новых технологий в производстве макро- и микронутриентов, фармаконутриентов в клинической диетологии и нутрициологии привели к созданию принципиально новых подходов в терапии питанием при этих заболеваниях. Признается тот факт, что диетические вмешательства при хронических заболеваниях печени должны следовать не только общим рекомендациям, указанным как потребность в энергии и белке, но и способствовать нормализации аминокислотного состава крови, обмена макро- и микроэлементов, витаминов и др. Особое значение приобретают методы диетической коррекции печеночной энцефалопатии, а также использования с лечебной целью микро- и фармаконутриентов.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, цирроз печени, гепатит, жировой гепатоз, клиническая диетология, нутрициология

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: PQSQZZ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-185-191>

Metabolic basis for substantiation of nutrition therapy in chronic liver diseases

A. M. Pershko, I. I. Yarovenko, V. A. Pershko

Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Akademika Lebedev street, 6, 194044, Russia

For citation: Pershko A. M., Yarovenko I. I., Pershko V. A. Metabolic basis for substantiation of nutrition therapy in chronic liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 185–191. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-185-191

✉ *Corresponding author:*

Anatoli M. Pershko
pershkoam@mail.ru

Anatoli M. Pershko, the second department of therapy advanced medical training,
I. I. Yarovenko, the second department of therapy advanced medical training.
V. A. Pershko, military field therapy department

Summary

Over the past 10 years, an in-depth study of metabolic processes in chronic liver diseases and the rapid development of new technologies in the production of macro- and nutrients, pharmacological nutrients in clinical dietetics and nutritional science have led to the creation of fundamentally new approaches in nutritional therapy for these diseases. It is recognized that dietary interventions for chronic liver diseases should not only follow the general recommendations indicated as the need for energy and protein, but also contribute to the normalization of the amino acid composition of the blood, the metabolism of macro- and microelements, vitamins, etc. Methods of dietary correction are of particular importance hepatic encephalopathy, as well as the use of micro- and pharmacological nutrients for therapeutic purposes.

Keywords: chronic liver diseases, hepatic cirrhosis, hepatitis, steatohepatosis, clinical dietetics, nutriceology

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Печень – одна из важнейших биохимических лабораторий, обеспечивающая обмен и усвоение пищевых субстратов, макро- и микроэлементов, витаминов у человека [44]. По своему набору биохимических «инструментов» и технологических решений такая лаборатория обеспечивает весь спектр необходимых биохимических превращений нутриентов и предоставляет организму полноценный пластический материал и энергию. Воздействие на печень патогенных факторов, чередование процессов хронического воспаления и регенерации, прогрессирование фиброза существенным образом сказываются на статусе питания, качестве и продолжительности жизни человека.

В ближайшей исторической ретроспективе, всегда при хронических заболеваниях печени (ХЗП) назначалась диета № 5 по Певзнеру [2]. Знания о химической структуре пищевых веществ и технологиях кулинарной обработки пищи давали ей хорошее теоретическое обоснование, однако с позиций доказательной медицины ее клиническая эффективность не была исследована и вызвала много вопросов. Каковой должна быть терапия питанием при ХЗП с учетом современных достижений медицинской науки? Вопрос открытый.

Возможно, **первый постулат**, который следует принять, заключается в том, что характер диетических модификаций должен соответствовать активности воспалительного процесса и тяжести поражения печени. По современным представлениям

[23, 15], лечебный рацион питания при ХЗП на стадии гепатита и/или жирового гепатоза должен соответствовать физиологическим нормам питания здорового человека с включением всех групп продуктов: злаки, фрукты и овощи, а также молочные, мясные и рыбные продукты. Включение в рацион питания фруктов и овощей, пищевой клетчатки (в общем эквиваленте до 40 г/сут), обладающих антиоксидантным и противовоспалительным действием, замедляет прогрессирование хронического воспаления, усиливает перистальтику кишечника, а также нормализует кишечную микрофлору. Фундаментальная роль и значимость нормализации кишечной микрофлоры при ХЗП представлена в ряде обзоров [10, 37]. При этом важно учесть, что любая формула сбалансированного питания не может быть в равной степени адекватной сразу всем пациентам. Существуют большие группы людей, у которых под влиянием климато-географических факторов и профессии возникли особенности обмена веществ, обуславливающие иное питания. Среди ограничительных диетических рекомендаций следует упомянуть тот факт, что при хронических холестатических заболеваниях печени со стеатореей целесообразно ограничить прием нейтральных жиров до 40 г/сут., а в качестве дополнительного источника жиров могут служить триглицериды со средней длиной цепи, которые перевариваются и всасываются при отсутствии желчных кислот в просвете кишечника.

Вместе с тем, за последние годы был вскрыт целый ряд и других важнейших обстоятельств, которые могут оказывать заметное влияние на клиническое течение ХЗП. Так, анализ литературы показывает, что регулярное употребление кофе вне зависимости от формы напитка: растворимый или заварной кофе, сопровождается замедлением темпов прогрессирования хронического гепатита и цирроза печени, а также имеет более низкий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [20]. Если в первоначальных исследованиях описывалась лишь достоверная связь между употреблением кофе и улучшением функциональных показателей печени [42, 47], то в последние годы стали приводиться убедительные доказательства связи между употреблением кофе и замедлением прогрессирования ЦП, а также снижением показателей летальности [7, 19, 43, 50]. В одном из крупнейших и высококачественных на сегодняшний день исследований было установлено [43], что употребление 2–3 чашек кофе в день снижает показатели летальности от ЦП на 46% и до 71% у тех пациентов, которые употребляли 4 и более чашек кофе ежедневно. Полученные данные были взяты из многонационального исследования в США, включавшего 162022 мужчин и женщин. Важно отметить, что потребление кофе в пищу в исследуемой группе регистрировалось до начала развития ХЗП, что минимизирует систематическую ошибку.

Общеизвестно, что ежегодно в мире от ХЗП умирает более одного миллиона человек. По расчетным данным Gow P. и соавт. [20], прогноз потенциально спасенных жизней в мире, если можно будет реализовать стратегию «4 чашки кофе в день», может относиться к 720000 пациентам с ХЗП. Механизм действия, с помощью которого кофе обеспечивает защитный эффект при ХЗП, четко не продемонстрирован, но похоже, что кофеин не является защитным химическим веществом [19]. Из других химических соединений, которые содержатся в кофе, обсуждается лечебный эффект дитерпенов и хлорогеновых кислот [48]. Установлено, что высокое потребление кофе коррелирует с повышенной чувствительностью к инсулину, что позволяет предположить, что кофе уменьшает инсулинорезистентность и, связанный с этим феноменом, прогрессирующий фиброз печени [40]. Кроме того, потребление кофе также ассоциируется с более низкими показателями биохимического воспаления в печени. В эксперименте показано [48], что добавление кофе в пищу животных снижает содержание в крови IFN-γ и TNF-α.

Новое освещение в литературе также получил синдром перегрузки железом (СПЖ) при ХЗП [1, 3]. В первую очередь, это касается пациентов с неалкогольной и алкогольной болезнью печени, хроническими вирусными гепатитами С, В и др. При этих заболеваниях ранняя диагностика и лечение СПЖ позволяет замедлить прогрессирование хронического гепатита до цирроза печени и значительно уменьшает риск гепатоцеллюлярной карциномы [16]. Общеизвестно, что СПЖ связан с избыточным накоплением железа в печени и ретикулоэндотелиальной системе организма. Развитие заболевания имеет мультифакторную природу. Наиболее

частыми внешними причинами СПЖ являются: гемолиз эритроцитов различного генеза (болезнь Миньковского-Шоффара, сидероахрестические анемии, дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты и др.), избыточное поступление железа в организм (диета, бесконтрольный прием препаратов железа, частые гемотранфузии и др.) и собственно хронические заболевания печени. К внутренним факторам, по мнению многих авторов [16], относится гетерозиготное носительство мутантных генов C282Y и H63D/Y, которые не приводят к развитию наследственного гемохроматоза, однако при ХЗП способствуют манифестации СПЖ. Перенасыщение железом трансферрина сопровождается включением дополнительного транспорта железа, связанного с альбумином. Данный комплекс легко проникает во все органы и ткани организма и вызывает токсические эффекты. При этом в тканях происходит усиленное образование коллагена и повреждение ДНК, образуются токсические свободные радикалы, а работа собственных антиоксидантных систем становится неэффективной.

Диагностика СПЖ основывается на оценке избыточного содержания железа в крови, повышения уровня ферритина в крови свыше 300 мкг/л у мужчин и свыше 200 мкг/л у женщин, а также насыщения трансферрина железом свыше 45% [5, 16]. Способы лечения СПЖ, помимо этиотропной и патогенетической терапии хронического гепатита, включают: строгий отказ от алкоголя, диету с ограничением железа до 8–12 мг/сут и определенный режим кровопусканий.

При сформировавшемся циррозе печени (ЦП), согласно рекомендациям Европейского общества по изучению заболеваний печени [15, 23], суточная потребность в энергии должна составлять уже не менее 35 ккал/кг. Это обеспечивает расходы энергии на основной обмен, термогенез, а также энерготраты, связанные с физической активностью. При этом наличие портативного калориметра у постели пациента – наилучшая альтернатива для оценки суточной потребности в энергии. Результаты непрямой калориметрии у пациентов с ЦП демонстрируют снижение дыхательного коэффициента, что свидетельствует о метаболическом переключении с основного источника энергии – глюкозы на жирные кислоты. При этом синтез белка уменьшается, а процесс глюконеогенеза из аминокислот из-за уменьшения гликогена в печени увеличивается. Это весьма энергоемкий процесс, что еще в большей степени увеличивает расход энергии. В литературе такое метаболическое состояние организма получило название «ускоренного голодания» [21, 22]. Среди других причин, вызывающих состояние гиперметаболизма при ЦП, следует отметить сопутствующую инфекцию, наличие «цитокинового шторма» при острых токсических гепатитах, внепеченочные проявления заболевания печени, а также наличие асцита. Было показано [14], что развитие асцита существенно увеличивает расход энергии и этот эффект имеет тенденцию к обратному развитию с удалением асцитической жидкости. В свою очередь, ускоренное голодание усугубляется снижением потребления пищи из-за множества других факторов, включая анорексию

при хронических заболеваниях, невкусную пищу с ограничением соли, портальную гипертензию, которая способствует нарушению моторики кишечника, снижению всасывания питательных веществ и энтеропатию с потерей белка.

Рекомендуемое суточное потребление белка при ЦП должно составлять 1,2–1,5 г/кг. Масса скелетных мышц – это самый большой запас белка в организме, который регулируется процессами его синтеза и распада и отвечает за гомеостаз белка [12, 38]. Повышенный уровень аммиака в крови, снижение тестостерона и гормона роста, эндотоксемия, а также снижение потребления и всасывания питательных веществ способствуют потере мышечной массы и развитию саркопении [45]. Установлено, что развитие саркопении ухудшает клинические исходы, независимо от тяжести заболевания печени [9]. Тяжесть и этиология заболевания печени также влияют на мышечную массу, при этом холестатическая и алкогольная болезнь печени приводят к наиболее тяжелой потере мышечной массы независимо от тяжести основного заболевания [12, 13]. Установлено, что основным молекулярным регулятором массы скелетных мышц является миостатин – член суперсемейства трансформирующего фактора роста- β , который ингибирует синтез белка и потенциально увеличивает протеолиз [38]. Клинические данные также были подтверждены на экспериментальных моделях [49]. Среди других механизмов, определяющих протеолиз скелетных мышц, предполагают повышенную аутофагию, опосредованную протеасомами [41].

Ряд потенциальных терапевтических стратегий рекомендуется для лечения саркопении. Помимо диетических рекомендаций и увеличения физической активности, они включают заместительную гормональную терапию и стратегию снижения уровня аммиака в крови. К сожалению, заместительная гормональная терапия с использованием гормона роста или тестостерона не подтвердили своей высокой эффективности. Долгосрочные стратегии снижения аммиака могут приводить к увеличению мышечной массы и сократительной силы, но данные получены из доклинических исследований и требуют проверки в крупных исследованиях. В то же время тем пациентам, у которых на пероральной диете состояние ухудшается, рекомендуется кратковременное энтеральное или парентеральное питание. Существуют ограниченные, но последовательные данные о том, что дополнительное питание улучшает качество жизни, если оно приводит к увеличению мышечной массы. В ряде исследований показано, что у сильно истощенных пациентов с циррозом печени, энтеральное питание повышает уровень сывороточного альбумина и снижает показатели госпитальной смертности по сравнению со стандартной пероральной диетой [15, 44]. Продemonстрировано преимущество раннего начала энтерального питания после трансплантации печени. Есть некоторые доказательства того, что парентеральное питание может быть лучше энтерального питания у пациентов с системным порто-шунтированием и печеночной энцефалопатией, поскольку энтеральное кормление может усугубить гипераммониемию [39].

Дискуссия в научной литературе о том, следует ли ограничивать потребление белка пациентам с печеночной энцефалопатией, стала подвергаться обоснованному сомнению. Общепринятая практика в течение многих лет основывалась на рекомендациях назначения низкобелковой диеты, ограничивающей уровни циркулирующих в крови азотистых продуктов метаболизма, которые, как предполагалось, могут способствовать развитию нейротоксичности. Вместе с тем было показано, что нормальное или высокое потребление белка пациентами с печеночной энцефалопатией не вызывало ухудшения ее клинического течения и даже улучшало психическое состояние пациентов [17]. Напротив, нутриционная поддержка с ограничением белка практически не влияла на печеночную энцефалопатию и только ухудшала показатели белково-энергетической недостаточности [11]. Вопрос о включении в рацион питания пациентов с ПЭ питательных смесей с преобладающей композицией аминокислот с разветвленной цепью долгое время оставался дискуссионным, поскольку Кокрановский метаанализ 2003 г. не показал убедительной пользы от их применения [6]. Последний консенсус полагает, что все пациенты с ПЭ должны избегать питания с низким содержанием белка [24]. Некоторая степень ограничения белка может быть неизбежной в первые несколько дней лечения острой ПЭ. При этом замена в рационе питания молочного белка на овощной и использование питательных смесей, обогащенных аминокислотами с разветвленной цепью, является предпочтительным. Кроме того, специализированные питательные смеси не только улучшают клиническое течение ПЭ, но и в целом улучшают нутриционный статус пациентов с ЦП [18, 27, 31, 33]. Примечательно, что внутривенное введение аминокислот с разветвленной цепью подобной эффективности не обладает [32].

Дефицит цинка обнаруживается у 80% пациентов с циррозом печени [8]. Серьезность выявленных нарушений обусловлена тем, что низкие уровни цинка в крови достоверно ассоциируются с уменьшением выживаемости пациентов с ЦП алкогольного генеза и являются результатом нарушения кишечной абсорбции, связанной с подавлением экспрессии переносчиков цинка и нарушением кишечной проницаемости [29, 34]. Кроме того, по мнению ряда авторов, дефицит цинка может быть вовлечен в патогенез печеночной энцефалопатии при ХЗП [8]. Добавление в терапию препаратов цинка в дозах 600 мг/сут. подавляет экспрессию TNF- α и снижает нейтрофильную инфильтрацию печени при алкогольном гепатите и циррозе печени [29, 30, 46], а также улучшает когнитивные функции пациентов с ПЭ, хотя другие исследования показывают противоречивые находки и роль цинка в лечении ХЗП остается спорной.

В литературе представлена точка зрения, что дефицит селена также может быть связан с тяжестью печеночной недостаточности при различных ХЗП и прогрессирующим фиброзом у пациентов с хроническим гепатитом С [25]. Среди других факторов, оказывающих влияние на клиническое течение печеночной энцефалопатии, обсуждается роль

марганца. Установлено, что повышение марганца в крови у пациентов с ЦП достоверно ассоциируется с его селективным накоплением в базальных ганглиях [28].

Второй постулат, по-видимому, должен обосновывать частоту и ритмику питания пациентов с тяжелым заболеванием печени. На вопрос, может ли частое питание помочь предотвратить ускоренное голодание и связанный с ним протеолиз, получен утвердительный ответ. Поскольку самая длинная продолжительность голодания ночью, стратегия сокращения ночного голодания с поздним вечерним перекусом является наиболее рациональной. В клинических исследованиях было подтверждено, что ночной перекус улучшает метаболический профиль и качества жизни пациентов с ЦП, хотя их мышечная масса и не показывала последовательного улучшения. Согласно результатам наших исследований, эта стратегия также предусматривает реализацию и другой цели, в частности, замедление прогрессирования печеночной энцефалопатии. Общеизвестно, что основным источником энергии для головного мозга является глюкоза. В исследовании Henkel A. S. и соавт. было установлено, что во время ночного голодания 58% энергии при ЦП поступает за счет окисления жиров, тогда как у здоровых лиц 55% энергии образуется из углеводов [23]. Более того, у пациентов с ЦП после ночного голодания истощаются уже сниженные запасы гликогена и возникающие метаболические процессы аналогичны тем, которые возникают при длительном голодании у здоровых лиц [36]. В этой связи, пациентам с тяжелым поражением печени с печеночной энцефалопатией рекомендуется избегать длительного голодания, а если его продолжительность прогнозируется более 12 часов заблаговременно проводить внутривенную инфузию глюкозы.

Третий постулат, который также следует признать, проистекает из фундаментальных принципов нормальной физиологии человека: если проблема с питанием заключается в нарушении метаболических процессов, то нет никаких оснований полагать, что простое добавление большего количества энергии или других питательных веществ что-либо изменит. В ряде клинических исследований показано, что у пациентов с прогрессирующим ЦП существенно снижается в крови, тканях и органах содержание аминокислот с разветвленной цепью (валин, изолейцин, лейцин) и резко возрастает уровень ароматических аминокислот (фенилаланин, триптофан, тирозин) [26, 35, 49]. Установлено, что нарушенный баланс аминокислот замедляет глобальный синтез белка и способствует развитию саркопении. Так, валин, изолейцин и лейцин, которые принимают активное участие в процессах синтеза мышечного белка, также задействованы в синтезе гемоглобина и энергообеспечении организма. Напротив, избыток ароматических аминокислот при печеночной недостаточности сопровождается синтезом «ложных» медиаторов и усугублением печеночной энцефалопатии. В этой связи, многие авторы признают тот факт, что диетические вмешательства при ЦП должны следовать не только общим рекомендациям, указанным как

«потребность в энергии и белке у пациентов с циррозом печени», но и способствовать нормализации аминокислотного состава крови. Реализация этой целевой установки достигается использованием целевых питательных смесей, обогащенных аминокислотами с разветвленной цепью. Кроме того, печень является основным хранилищем многих водорастворимых витаминов. Потеря емкости хранения усугубляет их дефицит, а также дефицит питательных микроэлементов, что сказывается на уровне метаболизма и ряде биохимических превращений пищевых субстратов. Установлено, что недостаток жирорастворимых витаминов при ХЗП является общим. Распространенность дефицита витамина D среди населения в целом колеблется от 20 до 100%. Уровень витамина D (25 (ОН) D) ниже 20 нг/мл был обнаружен у 92% пациентов с ЦП, преимущественно при хронических холестатических состояниях. Установлена, тесная взаимосвязь между уровнем витамина D и реакцией на лечение пациентов с вирусным гепатитом С, неалкогольной жировой болезнью печени и теми, у кого развилась гепатоцеллюлярная карцинома. Дефицит витамина К также всегда следует учитывать у пациентов с ЦП, в особенности, при холестатических заболеваниях, и у пациентов, находящихся на парентеральном питании. Пациенты с алкогольным ЦП всегда склонны к дефициту водорастворимых витаминов, особенно витамина В1. Дефицит витаминов В6, В12 и фолиевой кислоты возникает в результате уменьшения их запасов в печени. При этом, адекватность коррекции витаминов должна основываться на результатах скрининга по оценке их содержания в крови.

Четвертый постулат, по-видимому, должен провозглашать комплексность проводимой терапии, последовательность и настойчивость в ее реализации, однако без определенных излишеств. Так, адекватное содержание а рациона белка обеспечивает лучший азотистый баланс, напротив, его чрезмерные уровни не приравниваются к рациональной лечебной стратегии. Парадокс заключается в том, что предоставление питательных веществ, которые не могут быть полностью и адекватно метаболизированы пациентами с ХЗП, может потенциально добавить проблемы гипергликемии, липидемии и продолжающегося метаболического стресса. Кроме того, поскольку системный воспалительный ответ и активация иммунной системы приводят к необычной потребности в аминокислотах, более высокие уровни обеспечения белком вызовут избыток в крови нежелательных аминокислот, которые требуют метаболического удаления. В этих клинических ситуациях рекомендуется постепенность в наращивании потребления энергии и белка в пропорции, отвечающей примерно 50% потребности, при одновременном полном обеспечении электролитами, питательными микроэлементами и жидкостью. При этом уровни адекватного кормления могут быть достигнуты через 48–72 часов [4].

Таким образом, разработка и реализация стратегий терапии питанием при ХЗП чрезвычайно трудна и может быть достигнута, прежде всего, путем корректировки рациона питания и программ нутриционной поддержки, а также

соблюдением ритмики перорального приема пищи. Формирование мультидисциплинарных бригад с привлечением врача диетолога и проведением

среди пациентов учебных занятий может существенным образом повысить достижение поставленных целей.

Литература | References

1. Bogush L.S. Diagnostics algorithm of iron dysbolism in patients with chronic diffusive liver disease. *Health and Ecology Issues*. 2008;(3):142–148. (In Russ.)
Богущ Л. С. Алгоритм диагностики нарушений обмена железом у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. // Проблемы здоровья и экологии. 2008, № 3. – С. 142–148.
2. Диетология. Руководство для врачей / Под редакцией А. Ю. Барановского. – 4-е издание. СПб, из-во «Питер», 2012. – 504 с.
3. Mikhtiev S.N., Mikhtieva O. A. Iron overload syndrome in chronic liver disease: focus on non-alcoholic fatty liver disease. *Lechaschi Vrach Journal*. 2017(17):2–7. (in Russ.)
Михтиев С. Н., Михтиева О. А. Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени. // Лечащий врач. 2017, № 17. – С. 2–7.
4. Pershko A.M., Grinevich V.B., Ivanyuk E. S. Nutritional support in a multidisciplinary hospital. St. Petersburg, 2020. 32 p. (in Russ.)
Першко А. М., Гриневич В. Б., Иванюк Е. С. Нутриционная поддержка в многопрофильном стационаре. – СПб, 2020. – 32 с.
5. Polunina TE, Maev IV. [Diagnosis of iron overload syndrome]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2010;(5):61–8. Russian. PMID: 20731136.
Полунина Т. Е., Маев И. В. Диагностика синдрома перегрузки железом. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010, № 5. – С. 61–68.
6. Als-Nielsen B., Koretz R. L., Kjaergard L. L., et al. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2003;(2): CD001939. doi: 10.1002/14651858.CD001939. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2: CD001939. PMID: 12804416.
7. Bravi F., Tavani A., Bosetti C., et al. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev*. 2017 Sep;26(5):368–377. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000252
8. Bresci G., Parisi G., Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment. *Eur J Med*. 1993 Aug-Sep;2(7):414–6. PMID: 8258031.
9. Carey E.J., Lai J. C., Wang C. W., et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2017 May;23(5):625–633. doi: 10.1002/lt.24750
10. Chen P., Torralba M., Tan J., et al. Supplementation of saturated long-chain fatty acids maintains intestinal eubiosis and reduces ethanol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):203–214.e16. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.014
11. Córdoba J., López-Hellín J., Planas M., et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. 2004 Jul;41(1):38–43. doi: 10.1016/j.jhep.2004.03.023
12. Dasarathy J., McCullough A. J., Dasarathy S. Sarcopenia in alcoholic liver disease: clinical and molecular advances. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017 Aug;41(8):1419–1431. doi: 10.1111/acer.13425
13. DiCecco S.R., Wieners E. J., Wiesner R. H., Southorn P. A., et al. Assessment of nutritional status of patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Mayo Clin Proc*. 1989 Jan;64(1):95–102. doi: 10.1016/s0025-6196(12)65308-7
14. Dolz C., Raurich J. M., Ibanez J., et al. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology*. 1991 Mar;100(3):738–44. doi: 10.1016/0016-5085(91)80019-6
15. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):172–193. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024
16. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):3–22. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001
17. Gheorghe L., Iacob R., Vadan R., et al. Improvement of hepatic encephalopathy using a modified high-calorie high-protein diet. *Rom J Gastroenterol*. 2005 Sep;14(3):231–8. PMID: 16200232.
18. Gluud L.L., Dam G., Borre M., et al. Oral branched chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials. *J Nutr*. 2013 Aug;143(8):1263–8. doi: 10.3945/jn.113.174375
19. Goh G.B., Chow W. C., Wang R., et al. Coffee, alcohol and other beverages in relation to cirrhosis mortality: the Singapore Chinese Health Study. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):661–9. doi: 10.1002/hep.27054
20. Gow P., Spelman T., Gardner S., et al. Estimates of the Global Reduction in Liver Disease-related Mortality With Increased Coffee Consumption. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Oct;52(7):1195–1203. doi: 10.1111/apt.16020
21. Greco A.V., Mingrone G., Benedetti G., et al. Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1998 Feb;27(2):346–50. doi: 10.1002/hep.510270205
22. Guglielmi F.W., Panella C., Buda A., et al. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism. Multicentre prospective study by the 'Nutritional Problems in Gastroenterology' Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis*. 2005 Sep;37(9):681–8. doi: 10.1016/j.dld.2005.03.010
23. Henkel A.S., Buchman A. L. Nutritional support in patients with chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Apr;3(4):202–9. doi: 10.1038/ncpgasthep0443
24. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014 Sep;61(3):642–59. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.042
25. Himoto T., Yoneyama H., Kurokohchi K., et al. Selenium deficiency is associated with insulin resistance in pa-

- tients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Nutr Res.* 2011 Nov;31(11):829–35. doi: 10.1016/j.nutres.2011.09.021
26. Holeczek M. Branched-chain amino acid supplementation in treatment of liver cirrhosis: Updated views on how to attenuate their harmful effects on cataplerosis and ammonia formation. *Nutrition.* 2017 Sep;41:80–85. doi: 10.1016/j.nut.2017.04.003
27. Holeczek M. Three targets of branched-chain amino acid supplementation in the treatment of liver disease. *Nutrition.* 2010 May;26(5):482–90. doi: 10.1016/j.nut.2009.06.027
28. Inoue E., Hori S., Narumi Y. et al. Portalsystemic encephalopathy: presence of basal ganglia lesions with high signal intensity on MR images. *Radiology.* 1991 May;179(2):551–5. doi: 10.1148/radiology.179.2.2014310
29. Kang Y.J., Zhou Z. Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med.* 2005 Aug-Oct;26(4–5):391–404. doi: 10.1016/j.mam.2005.07.002
30. Katayama K., Saito M., Kawaguchi T., et al. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Nutrition.* 2014 Nov-Dec;30(11–12):1409–14. doi: 10.1016/j.nut.2014.04.018
31. Kawaguchi T., Izumi N., Charlton M. R., Sata M. Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. *Hepatology.* 2011 Sep 2;54(3):1063–70. doi: 10.1002/hep.24412
32. Naylor C.D., O'Rourke K., Detsky A. S., Baker J. P. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology.* 1989 Oct;97(4):1033–42. doi: 10.1016/0016-5085(89)91517-5
33. Ndraha S., Hasan I., Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones.* 2011 Jan;43(1):18–22. PMID: 21339541.
34. Nicoletti A., Ponziani F. R., Biolato M., et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: from non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2019 Sep 7;25(33):4814–4834. doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4814
35. Nishikawa H., Enomoto H., Ishii A. et al. Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 Dec;8(6):915–925. doi: 10.1002/jcsm.12212
36. Owen O. E. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest.* 1983 Nov;72(5):1821–32. doi: 10.1172/JCI111142
37. Pace A., de Weerth A., Berna M., et al. Pancreas and liver injury are associated in individuals with increased alcohol consumption. *Clin. Gastroenterol. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Nov;7(11):1241–6. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.010
38. Periyalwar P., Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis.* 2012 Feb;16(1):95–131. doi: 10.1016/j.cld.2011.12.009
39. Plauth M., Cabré E., Campillo B., et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Hepatology. *Clin Nutr.* 2009 Aug;28(4):436–44. doi: 10.1016/j.clnu.2009.04.019
40. Poole R., Kennedy O. J., Roderick P., et al. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ.* 2017 Nov 22;359:j5024. doi: 10.1136/bmj.j5024. Erratum in: *BMJ.* 2018 Jan 12;360:k194. PMID: 29167102; PMCID: PMC5696634.
41. Qiu J., Tsien C., Thapalaya S. et al. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012 Oct 15;303(8):E983–93. doi: 10.1152/ajpendo.00183.2012
42. Ruhl C.E., Everhart J. E. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology.* 2005 Jan;128(1):24–32. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.075
43. Setiawan V.W., Wilkens L. R., Lu S. C., Hernandez B. Y., Le Marchand L., Henderson B. E. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology.* 2015 Jan;148(1):118–25; quiz e15. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.005
44. Shergill R., Syed W., Rizvi S.A., Singh I. Nutritional support in chronic liver disease and cirrhotics. *World J Hepatol.* 2018 Oct 27;10(10):685–694. doi: 10.4254/wjh.v10.i10.685
45. Sinclair M., Grossmann M., Hoermann R., et al. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: a randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2016 Nov;65(5):906–913. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.007
46. Takuma Y., Nouse K., Makino Y., Hayashi M., Takahashi H. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Nov;32(9):1080–90. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04448.x
47. Tanaka K., Tokunaga S., Kono S., et al. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. *Int J Epidemiol.* 1998 Jun;27(3):438–43. doi: 10.1093/ije/27.3.438
48. Torres D.M., Harrison SA. Is it time to write a prescription for coffee? Coffee and liver disease. *Gastroenterology.* 2013 Apr;144(4):670–2. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.015
49. Tsien C., Davuluri G., Singh D et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology.* 2015 Jun;61(6):2018–29. doi: 10.1002/hep.27717
50. Tverdal A., Skurtveit S. Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. *Ann Epidemiol.* 2003 Jul;13(6):419–23. doi: 10.1016/s1047-2797(02)00462-3