



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-222-2-120-130>

Саркопения и неалкогольная жировая болезнь печени

Мязин Р.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, (пл. Павших борцов, д. 1, Волгоград, 400066, Россия)

Для цитирования: Мязин Р.Г. Саркопения и неалкогольная жировая болезнь печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 222 (2): 120–130. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-120-130

✉ Для переписки:

Мязин Роман Геннадиевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней

Мязин Роман

Геннадиевич

naclo@mail.ru

Резюме

EDN: NPLWSY



В литературном обзоре рассмотрена роль питания в развитии скелетной мускулатуры. Изложен патогенез развития саркопии и современные аспекты ее диагностики.

Представлены возможные варианты влияния лекарственных препаратов на состояние скелетной мускулатуры и ее функциональную активность. Рассмотрена связь между саркопией и неалкогольной жировой болезнью печени с предполагаемыми подходами к терапии данных коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: саркопения, патогенез, диагностика, лечение, неалкогольная жировая болезнь печени



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-222-2-120-130>

Sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease

R. G. Myazin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, (1, sq. Fallen fighters, Volgograd, 400066, Russia)

For citation: Myazin R. G. Sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 222 (2): 120–130. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-120-130

✉ *Corresponding author:*

Roman G. Myazin, Ph.D., Associate Professor of the Department of Internal Medicine

Roman G. Myazin

naclo@mail.ru

Summary

The literature review examines the role of nutrition in the development of skeletal muscles. The pathogenesis of the development of sarcopenia and modern aspects of its diagnosis are outlined. Possible options for the influence of drugs on the state of skeletal muscles and its functional activity are presented. The relationship between sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease with proposed approaches to the treatment of these comorbid diseases is considered.

Keywords: sarcopenia, non-alcoholic fatty liver disease, diagnostic, treatment.

Саркопенией называется синдром прогрессирующей и генерализованной потери массы, силы и функции скелетных мышц [1, 2]. К 2050 г. саркопение станет общемировой проблемой из-за роста числа лиц пожилого и старческого возрастов [2], повышая затраты на здравоохранение, заболеваемость, инвалидизацию. В докладе Организации объединенных наций (ООН) 2023 г.: «Не оставить никого без внимания в условиях старения населения мира» подчеркнуто, что в 2021 г. население мира в возрасте 65 лет и старше насчитывало 761 млн чел., что в 5,9 раза больше, чем в 1950 г., и в 2,3 раза больше, чем в 1991 г. По среднему варианту прогноза ООН, а в ближайшие 30 лет в мире число людей пожилого и старческого возраста может увеличиться еще в 2,1 раза, до 1 664 млн. чел. на начало 2051 года [3].

Общеизвестно, что все ткани организма человека формируются из пищеварительных веществ (нутриентов), поступающих с пищей в желудочно-кишечный тракт с их дальнейшим поступлением в кровоток. В разные возрастные периоды жизни человека отмечается различное соотношение основных ингредиентов пищи. Потребность в белках у детей значительно выше по сравнению со взрослыми, поскольку белки (в особенности животного происхождения) обеспечивают растущий организм ребенка незаменимыми аминокислотами [4, 5]. У взрослых людей прирост мышечной массы также невозможен без адекватного обеспечения белковой пищей. Скелетная мышца в основном состоит из белков, осуществляя метаболические реакции для производства энергии с использованием глюкозы и липидов, и способна самовосстанавливаться после физических нагрузок [6]. Мышечная ткань человека является основным белковым пулом при неадекватном нутритивном обеспечении, а также при стрессорных ситуациях [7]. При длительном катаболическом голодании развивается истощение (или кахексия) с утратой мышечной и жировой массы. Мышечный белок при катаболизме идет на нужды организма человека как источник аминокислот для ремоделирования, и расходуется для энергетического обеспечения через глюконеогенез. При этом развивается истощение мышц, физическая слабость и потеря работоспособности [8].

При саркопении происходит прогрессирующее снижение массы, силы и функции мышц с развитием их истощения, преобладанием деградации мышечного белка над его синтезом и одновременным увеличением либо сохранением жировой ткани с развитием феномена саркопенического ожирения. По мнению ряда авторов, концепция саркопенического ожирения предполагает наличие одновременного снижения мышечной массы и силы и увеличения жира более 25% у мужчин и 38% у женщин от общей массы тела по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) или биоэлектрического импедансного анализа [9, 10].

Саркопеническое ожирение ассоциируется с воспалением, повышенным риском переломов, и наблюдаются у пациентов с висцеральным ожирением, в то время как у больных с избыточным накоплением подкожного жира имеет место более низкая смертность, что укладывается в понятие так называемого «парадокса ожирения». Стоит отметить, что

в настоящее время в литературе имеется более 500 статей с противоречивыми результатами о влиянии ожирения на саркопению. Проведение крупномасштабных исследований, ориентированных на выделение диагностических критериев фенотипов саркопенического ожирения (висцерального и подкожного) в будущем обеспечит персонализированный подход к терапии и профилактике данного состояния [11].

Еще недавно неизбежное возрастное истощение мышечной массы у лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей рассматривалось исключительно как гериатрическая проблема. В связи со старением человеческой популяции, в последние годы были приняты согласительные документы по саркопении у лиц старших возрастных групп [1, 2, 12, 13].

Европейская рабочая группа по изучению саркопении у пожилых людей (EWGSOP) рассматривает саркопению как «синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной утратой мышечной массы и силы с увеличением риска неблагоприятных событий, таких как инвалидизация, ухудшение качества жизни и смерть» [1].

Распространенность саркопении колеблется от 5 до 13% у людей в возрасте 60–70 лет и достигает 50% у лиц старше 80 лет [1, 2, 14, 15].

Особенностью мышечного статуса является его влияние на прогноз для жизни пожилого человека. При анализе выживаемости в течение 2 лет пациентов старшего возраста наибольшее прогностическое влияние имела сила сжатия кисти и способность к самообслуживанию [16]. Невысокие показатели мышечной силы и нарушения равновесия, выявленные у участников исследования, значительно повышали риск их падений в будущем.

По мере того, как человек стареет, за каждое прожитое десятилетие вплоть до старческого возраста повышается риск смертности, обусловленный низкой массой тела. Наименьшая летальность женщин пожилого и старческого возраста отмечена при индексе массы тела, равном 31,7 кг/м², а у мужчин того же возраста этот показатель был равен 28,8 кг/м² [17].

Возрастные изменения при саркопении и физической слабости у пожилых имеют под собой воспалительный патогенез, иммуносенсибилизацию, анаболическую резистентность и окислительный стресс. Потенцируют эти явления малоподвижный образ жизни и белково-энергетическая недостаточность вследствие возрастной потери аппетита [18]. К саркопении приводит и ряд возрастных заболеваний (хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек) [19].

Но только ли гериатрической проблемой является саркопение? Сегодня саркопение диагностируется среди лиц среднего и молодого возрастов, и даже у детей с тяжелыми заболеваниями [20]. Истощение мышц в этом случае рассматривается как воспалительное состояние. У части больных саркопение сопровождается остеопорозом и ожирением с замещением мышечной ткани жировой. Развивается миостеатоз с накоплением жировой ткани в структуре мышц, который является результатом повышенной системной анаболической резистентности [6]. Вследствие миостеатоза развивается

функциональная несостоятельность мышц, что увеличивает риск смертности [13, 18].

На сегодняшний день выделяют первичную и вторичную саркопению. Первичная (или возрастная) саркопения обусловлена факторами, сопровождающими старение. Саркопения, развивающаяся при определенных состояниях (недостаток потребления белка и/или энергии, прием глюкокортикоидов, миорелаксантов, состояние невесомости) и вследствие длительно протекающих заболеваний, называется вторичной. [2, 21, 22].

Саркопения может быть как следствием, так и причиной различных заболеваний. В основе патогенеза саркопии лежит гипераммониемия и низкое количество аминокислот с разветвленной цепью, оказывающих негативное влияние на жизненный прогноз пациента [23, 24].

Аммиак участвует в патогенезе саркопии через механизмы, включающие повышенную экспрессию миостатина и маркеров аутофагии, что приводит к нарушению метаболизма мышечной ткани и саркопии. Скелетные мышцы заменяют печень на первом звене детоксикации аммиака в результате модификации генов, кодирующих ключевые белки, которые участвуют в снижении уровня аммиака. Возникает порочный круг, при котором гипераммониемия вызывает повреждение мышц и саркопию, ограничивая способность мышц удалять избыток переносимого кровью аммиака, и порочный круг замыкается [25, 26].

Хотя мышечная ткань и не рассматривается как эндокринный орган, мышцы метаболически активны [27]. В последние годы выявлено более 650 миокинов, секретируемых мышцами, лишь 5% из которых сегодня детально исследованы [28–31]. В процессе старения мышц изменяется экспрессия миокинов, в частности, интерлейкина-15 и миостатина, что запускает процесс развития саркопии [12].

Атрофия мышц характеризуется усиленной деградацией белка, где важную роль играют сигнальные факторы роста. Ядерные рецепторы факторов транскрипции (PPAR) активируются жирными кислотами и их производными. PPAR регулируют гены, которые участвуют в развитии, метаболизме, воспалении и других клеточных процессах в различных органах. PPAR также экспрессируются в мышцах, оказывая плеiotропные реакции. Существует три изоформа PPAR (PPAR- α , - β/δ , - γ). Отмечена высокая экспрессия PPAR- α в тканях с эффективным катаболизмом жирных кислот, включая скелетные мышцы. PPAR β/δ экспрессируется повсеместно и является преобладающим изоформом в скелетных мышцах, участвуя в энергетическом метаболизме и переключении типа волокон. PPAR- γ экспрессируется в адипоцитах, участвуя в отложении липидов в мышцах и других органах. В совокупности все три изоформы PPAR оказывают важное влияние на гомеостаз мышц. Исследованиями последних лет обнаружена взаимосвязь между PPAR и микробиотой кишечника, поскольку количество PPAR изменяется при истощении скелетных мышц при их взаимодействии с кишечной микробиотой [6].

Экспериментальными исследованиями на лабораторных животных было доказано влияние просветной микробиоты кишки на массу и функцию

скелетных мышц. В частности, скелетная мускулатура и содержание метаболитов в сыворотке крови у мышей со стерильным кишечником значительно отличались по количеству аминокислот аланина и глицина, снижению экспрессии генов, кодирующих белки, участвующие в сборке и функционировании нервно-мышечных соединений, от мышей со здоровым кишечным микробиомом. Пересадка кишечной микробиоты мышам стерильной линии увеличило объем мышечной массы и функциональную активность мышц, что доказывает влияние микробиоты кишечника на регуляцию массы и функции скелетных мышц у мышей [32].

На экспериментальных моделях старения показано увеличение проницаемости слизистой оболочки кишечника из-за возрастных изменений просветного кишечного микробиома. При этом сама просветная микробиота способна модулировать явление «анорексии старения» [14, 18, 19, 33–35].

Для диагностики саркопии в Консенсусе 2010 г. Европейская рабочая группа по изучению саркопии у пожилых людей (EWGSOP) рекомендовала использовать три критерия: низкую мышечную массу, определяемую компьютерной томографией (КТ), магнитно-резонансной томографией (МРТ), двухфотонной рентгеновской абсорбциометрией (ДРА) ультразвуковым исследованием (УЗИ), биоимпедансным анализом для оценки объема жировой и безжировой массы тела, измерение толщины кожно-жировой складки калиперометрией; низкую мышечную силу, определяемую динамометрией; сниженную мышечную функцию, определяемую тестами скорости вставания со стула и скорости ходьбы [1].

Согласно Консенсусу EWGSOP выделяют три стадии саркопии (I - пресаркопия, характеризуется снижением мышечной массы без снижения ее силы и функции; II — саркопия, характеризуется снижением скелетной мышечной массы, ее силы или функции; III — тяжелая саркопия, характеризуется снижением всех трех параметров — массы, силы и функции мышц) [2]. У пациентов с пресаркопией, саркопией и тяжелой саркопией отмечен более высокий риск смерти по сравнению со здоровыми людьми [36, 37].

Диагностика стадий саркопии важна при выборе лечения и реабилитации больных. Рекомендации по диагностике саркопии были обновлены в 2019 г. Консенсусом EWGSOP-2 [2]. В алгоритме диагностики саркопии EWGSOP-2 отправной точкой является наличие 4 баллов и более по опроснику SARC-F [38]. Основным индикатором вероятной саркопии является сниженная мышечная сила, измеряемая динамометрией [2, 26]. Диагноз подтверждается сниженной мышечной массой. При одновременном снижении массы, силы и функции мышц саркопия считается тяжелой [21].

КТ, МРТ, оценка скелетно-мышечного индекса (СМИ), а также ультразвуковое исследование (УЗИ) являются «золотыми стандартами» для оценки мышечной массы [39–41]. В рекомендациях Консенсуса EWGSOP-2 подчеркивается, что ультразвуковая оценка мышечной массы — надежный и достоверный метод выявления саркопии у пожилых людей с сопутствующей патологией [15, 36, 42, 43].

Ультразвуковой метод определения мышечной массы (например, измерением толщины прямой мышцы живота (ТПМЖ)) обладает большей точностью по сравнению с антропометрическими методами, а также большей доступностью, чем КТ, ДРА и биоимпедансный анализ, и может проводиться всем пациентам без ограничений [44–50].

На сегодняшний день опубликовано достаточно большое число исследований, по влиянию саркопении на развитие метаболических нарушений, в том числе на развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Эти данные, основанные на оси «мышцы — печень», позволяют по-новому посмотреть на медикаментозные и немедикаментозные подходы к терапии НАЖБП, и дают убедительное обоснование для изучения скелетных мышц в качестве терапевтической мишени при НАЖБП и метаболическом синдроме [51].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП или стеатозная болезнь печени) представляет собой хроническое метаболическое заболевание печени при отсутствии экзогенных факторов ее токсического поражения, обусловленное накоплением липидов в гепатоцитах, и морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой [52]. НАЖБП включает два различных патологических состояния с различными прогнозами: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Стеатоз является начальной стадией НАЖБП. НАСГ является клинически прогрессирующей формой НАЖБП с развитием фиброза печени у 15–20% больных со стеатозом, и в дальнейшем может трансформироваться в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [53].

Распространенность НАЖБП растет во всем мире, отражая текущую эпидемию ожирения с развитием резистентности к инсулину, сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома [54].

30% пациентов с НАЖБП с компенсированным циррозом достигают стадии декомпенсации через 8–10 лет. Степень тяжести фиброза при НАЖБП служит предиктором неблагоприятного исхода, ассоциированного с риском смерти и трансплантации печени [55, 56]. «Золотого стандарта» неинвазивной диагностики НАЖБП на сегодняшний день нет [57].

Факторами риска прогрессирования НАЖБП являются возраст старше 50 лет, метаболический синдром (МС), дислипидемия, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2-го типа (СД 2), артериальная гипертензия, повышенный уровень ферритина и мононуклеотидный полиморфизм гена PNPLA3 [58, 59].

Первой работой, обнаружившей связь саркопении с НАЖБП, было исследование 2010 г, показавшее, что у лиц с возрастной саркопенией, которая связана с более высоким индексом массы тела (ИМТ) и жировой массой, была повышенная распространенность НАЖБП [60].

Дальнейшие исследования показали, что в процессе старения увеличение жировой массы и уменьшение мышечной массы приводят к ускорению метаболических нарушений [61].

S. W. Kim и соавт. опубликована масштабная работа о взаимосвязи между саркопенией и НАЖБП на основе данных национального обследования

здоровья и питания в Южной Корее. Пациенты как с ожирением, так и без ожирения показали значительно более высокую распространенность НАЖБП при наличии у них саркопении [62]. Кроме того, в этом же исследовании было показано, что среди пациентов с НАЖБП наличие саркопении было независимо связано с более высокой вероятностью прогрессирующего фиброза печени, оцениваемого с помощью неинвазивных предикторов фиброза [62].

Недавние исследования показали, что саркопения тесно связана с ожирением и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Была проведена причинно-следственная связь между саркопеническим ожирением и НАСГ. Хотя ожирение является основным фактором риска НАЖБП и НАСГ, часть пациентов с НАЖБП имеет нормальный индекс массы тела (ИМТ). Термин «не страдающий ожирением» относится к людям с нормальным ИМТ или избыточным весом. Почти 40% пациентов с НАЖБП не страдают ожирением, примерно 10% из них имеют нормальный ИМТ (<25,0), и около 30% имеет избыточный вес без ожирения (ИМТ 25,0–29,9). Однако риск НАСГ и других метаболических заболеваний у пациентов без ожирения не ниже, чем у лиц с ожирением, поскольку у них также могут развиваться сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). При этом патогенез НАЖБП без ожирения остается неясным. Одна из возможных гипотез заключается в том, что потеря массы скелетных мышц ослабляет чувствительность и специфичность ИМТ при диагностике ожирения.

Исследованиями выявлена тесная связь между НАЖБП и саркопенией. Распространенность саркопении постепенно увеличивается по мере прогрессирования НАЖБП. И наоборот, саркопения увеличивает риск развития НАСГ или фиброза печени у пациентов с НАЖБП и влияет на смертность от цирроза печени (ЦП). Саркопения также нередко встречается у лиц, не страдающих ожирением. У пациентов с НАЖБП без ожирения мышечная масса и мышечная сила значительно ниже при сравнении с пациентами с ожирением. Важно уделять больше внимания оценке состояния скелетных мышц у пациентов с НАЖБП, и найти эффективное лечение как для заболевания печени, так и для лечения саркопении. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выявить подробную взаимосвязь между саркопенией и НАЖБП, и предложить новые идеи для стратегий их лечения. Предложены многочисленные потенциальные медиаторы оси «мышцы — печень», включая снижение уровня тестостерона и гормона роста, аммиака и эндотоксемии [63].

Миокин — миостатин, который является регулятором массы скелетных мышц, также обладает и выраженными печеночными эффектами. Блокада миостатина в экспериментальных исследованиях не только увеличивала мышечную массу у лабораторных животных, но также защищала мышечный от развития НАЖБП и повышала чувствительность к инсулину [64, 65]. Миостатин в раннем детском возрасте ускоряет развитие и рост адипоцитов [66]. Рецептор миостатина ACVR2B присутствует также в печеночных звездчатых клетках, что делает возможным взаимное влияние скелетных мышц и печени. Развитие воспалительных изменений

в печени у пациентов с НАЖБП может стимулировать активацию миостатина и приводить к развитию саркопении. С другой стороны, первичное развитие саркопении может опосредованно через миостатин активировать фиброгенные звездчатые клетки печени. Адипонектин является еще одним потенциальным посредником в оси «мышечная ткань — печень». Рецепторы адипонектина в мышцах регулируют передачу сигналов инсулина и усиливают окисление жирных кислот, при этом предполагается существование перекрестной связи между адипонектином и миостатином [67]. Ожирение и воспаление жировой ткани сопровождаются гипoadипонектинемией. Поскольку миостатин увеличивает массу жировой ткани, а это в свою очередь снижает секрецию адипонектина, начинаться этот процесс может в скелетных мышцах, воздействуя как на печень, так и на жировую ткань [51].

Работами последних лет показано, что у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза определяется более выраженная гипераммониемия в сравнении с лицами без сопутствующего поражения печени [68].

В Российской Федерации в 2019 г. впервые в мире был принят Российский Консенсус: «Гипераммониемия у взрослых» (2019; 2021), отразивший указанную проблему при различных заболеваниях, в том числе и при заболеваниях печени [69].

Пациентам с патологией печени и сопутствующей саркопенией актуально исследование уровня аммиака капиллярной крови, поскольку у таких больных наряду с явлениями печеночной энцефалопатии (ПЭ) наблюдается гипераммониемия [23].

Лептин и другие адипокины из жировой ткани усиливают катаболизм мышц и, как следствие, развитие саркопении, наличие которых при НАЖБП связано с высокой вероятностью прогрессирующего фиброза печени [62, 70].

Аммиак (NH₃) в организме человека образуется в результате деятельности кишечной микробиоты, а также распада белков и аминокислот при физических нагрузках. Синтез мочевины в гепатоцитах является основным путем нейтрализации аммиака. На долю мочевины приходится до 85% от всего выводимого из организма азота. Следовательно, у пациентов с ожирением и НАЖБП происходят нарушения на всех уровнях: дисбиоз кишечника вследствие нарушений питания; снижение толерантности к физическим нагрузкам с преобладанием распада белков; снижение функции гепатоцитов. ПЭ развивается при возрастании уровня аммиака в 1,5–2,0 раза из-за токсического действия аммиака на ткань головного мозга. Это отражается на адаптации организма к физическим нагрузкам, а также на метаболизме скелетной мускулатуры, что приводит к прогрессированию НАЖБП. Гипераммониемия нарушает сократительную функцию скелетных мышц и усиливает физическую слабость даже вне зависимости от потери мышечной массы, а также оказывает важное влияние на синтез миокинов [71].

Утилизация аммиака компенсируется мышцами ограниченный период времени в ходе интенсивных физических нагрузок. Но так как при воспалительных заболеваниях печени скелетные мышцы становятся главным органом, накапливающим аммиак,

усиленный мышечный захват аммиака нарушает сократительный ответ скелетных мышц [71].

Обновление скелетных мышц — это медленный процесс, и временное снижение уровня аммиака в сыворотке крови не обязательно снижает уровень аммиака в мышцах или предотвращает метаболические и молекулярные нарушения. Необходимо исследование стратегии долгосрочного снижения уровня аммиака, прежде чем такой подход может быть использован для устранения потери мышечной массы и нарушения ее сократительной функции. Новые потенциально эффективные методы снижения уровня аммиака в мышцах включают использование проникаемых для клеток сложных эфиров альфа-кетоглутарата (α -KG), которые могут обеспечить прямые анаплеротические реакции с удалением аммиака в виде глутамина. Утилизация глутамина является важным фактором в стратегии долгосрочной утилизации аммиака для защиты скелетных мышц. В качестве анаплеротических субстратов были предложены изолейцин и валин, так как они могут удалить один моль аммиака на моль аминокислот. Но молекулярные и функциональные ответы на эти вмешательства пока не оценивались в доклинических и клинических исследованиях по снижению мышечного аммиака или уменьшению саркопении. Новые молекулярные таргетные стратегии, способные оказывать влияние на метаболизм белков скелетных мышц, включают использование антагонистов миостатина, прямых активаторов мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin — mTORC1), антиоксидантов и митохондриальных протективных агентов. Однако необходимы масштабные доклинические исследования этих потенциальных стратегий лечения саркопении, прежде чем они будут переведены в клиническую практику [72].

Саркопения выявляется почти у половины больных циррозом печени (ЦП). Аммиак участвует в патогенезе саркопении при ЦП через механизмы, включающие повышенную экспрессию миостатина и маркеров аутофагии, что приводит к нарушению метаболизма мышечной ткани и саркопении. Скелетные мышцы заменяют печень на первичном звене детоксикации аммиака в результате модификации генов, кодирующих ключевые белки, которые участвуют в снижении уровня аммиака при ЦП. Формируется порочный круг, при котором гипераммониемия вызывает повреждение мышц и саркопению, ограничивая способность мышц удалять избыток переносимого кровью аммиака [73, 74]. При ЦП саркопения снижает качество жизни больных, повышает смертность, увеличивает риск ПЭ [26, 75, 76].

Высокие концентрации аммиака являются причиной нейротоксичности, приводящей к неврологическим расстройствам, известным как печеночная энцефалопатия. Аммиак вреден для скелетных мышц. В моделях на животных избыток аммиака, вызванный печеночной недостаточностью и портальной гипертензией, негативно влияет на гомеостаз мышечного белка посредством механизмов, включающих истощение АТФ, активацию ядерного фактора каппа-В и активацию миостатина, тем самым способствуя деградациии мышц. Доказано, что

мышечная слабость в терминальной стадии заболевания печени частично связана с высокой концентрацией аммиака, поскольку стратегии снижения уровня аммиака в доклинических моделях цирроза уменьшают саркопению [77].

Высокий уровень аммиака у пациентов с ЦП ассоциирован с тяжелыми осложнениями и ростом летальности, что делает исследование уровня аммиака важным лабораторным маркером и терапевтической мишенью [24].

Гипераммониемия в связи с гепатоцеллюлярной дисфункцией и портосистемным шунтированием при ЦП является медиатором оси «мышцы — печень» и способствует развитию саркопении у данной категории пациентов [78].

Гипераммониемия активирует протеолиз скелетных мышц путем аутофагии, усиливая экспрессию миостатина, что нарушает синтез белков в мышцах с формированием саркопении [79].

При оценке эффектов немедикаментозного лечения пациентов с саркопенией в ассоциации с НАЖБП проводилось изучение влияния регулярных физических упражнений. Было обнаружено, что у субъектов с ожирением с сохраненной массой скелетных мышц регулярные физические упражнения были связаны с достоверно сниженной вероятностью НАЖБП (46% против 55%; $p < 0,001$) [62].

Митохондриальная дисфункция скелетных мышц способствует мышечной атрофии, а также тому, насколько нарушенный субстрат скелетных мышц, затрачивая энергию, способствуют развитию и прогрессированию неалкогольной жировой болезни печени. Учитывая положительное влияние повышенной физической активности как на печеночные, так и на внепеченочные компоненты метаболического синдрома, коррекция митохондриальной дисфункции скелетных мышц является еще одним перспективным подходом для лечения метаболических нарушений, включая НАЖБП [51].

В исследовании R. P. Elam и соавт. проводилась оценка влияния L-орнитина и L-аргинина на выносливость и увеличение мышечной массы у здоровых мужчин-волонтеров при высоких физических нагрузках. Одна половина из них получала аминокислоты (2 г L-аргинина и 1 г L-орнитина), другая половина получала плацебо. Оценивались выносливость, объем мышечной массы и показатель деструкции мышц — мочевого гидроксипролин. Исследуемые, принимавшие L-орнитин и L-аргинин, набрали достоверно больший объем мышечной массы ($p < 0,05$), показали большую выносливость ($p < 0,05$), а также имели достоверно меньший уровень мочевого гидроксипролина ($p < 0,05$), чем в группе контроля [51].

В результатах других исследований также были представлены данные по значительному увеличению сывороточного уровня гормона роста на 45-й и 90-й минутах после интенсивных анаэробных нагрузок на фоне приема 170 мг/кг L-орнитина [80].

При медикаментозном лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза с сопутствующей потерей мышечной массы были подтверждены положительные эффекты препарата L-орнитин-L-аспартат (LOLA). Снижение уровня аммиака с помощью LOLA увеличивало мышечную массу пациентов со стеатозом, улучшало их

когнитивные функции, сокращало время пребывания в стационаре и достоверно улучшало качество их жизни [81].

Было проведено экспериментальное исследование мышечных изменений в модели НАСГ у грызунов, чтобы выяснить их внутреннюю взаимосвязь и изучить потенциальные корректирующие терапевтические агенты. Инфильтрация печени воспалительными клетками и площадь отложения коллагена значительно уменьшились у мышей на диете с высоким содержанием жиров и высоким содержанием холестерина (ДВСЖ) при лечении LOLA. Выявлено, что LOLA значительно увеличивала безжировую массу тела, силу хвата и средний диаметр мышечных волокон у мышей на ДВСЖ. Эти данные свидетельствуют о том, что возникновение НАСГ предшествует саркопении у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, а связанная со стеатогепатитом гипераммониемия может способствовать патогенезу саркопении. Сделан вывод, что LOLA может быть эффективным лекарственным средством как при стеатогепатите, так и при саркопеническом ожирении, что должно быть далее подтверждено на группах пациентов. [63].

Терапия LOLA эффективна у пациентов с саркопенией, связанной с НАЖБП/НАСГ. Например, в исследовании 463 пациентов с ожирением печени, 29% из которых были неалкогольными, больным проводилось лечение пероральным приемом LOLA до 60 дней. В результате было отмечено значительное снижение исходно повышенных ферментов печени. В другом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) 72 пациента перорально получали LOLA в течение 12 недель. В результатах РКИ отмечено значительное дозозависимое снижение трансаминаз вместе со снижением триглицеридов, и улучшение соотношения печень/селезенка. Также описаны случаи улучшения микроциркуляции в печени у пациентов с НАСГ, получавших LOLA. Подтверждение этих первоначальных выводов о благотворном эффекте LOLA для лечения саркопении при хронических заболеваниях печени (как НАЖБП, так и цирроз) теперь требуется в больших, хорошо контролируемых исследованиях, чтобы продемонстрировать, что монотерапия LOLA является эффективным средством для профилактики и лечения саркопении при хронических заболеваниях печени [82].

Применение LOLA в комплексной терапии пациентов с НАСГ нормализует биохимическую активность и уменьшает атерогенные изменения фракций липопротеидов сыворотки крови [51, 83].

Снижение содержания аммиака с помощью LOLA одновременно увеличивало мышечную массу тела пациентов с патологией печени [26].

Исследования на экспериментальных животных моделях ПЭ, а также у больных с циррозом печени и гипераммониемией показали, что LOLA эффективен для снижения уровня аммиака в циркулирующей крови, и приводит к уменьшению тяжести ПЭ. Основной механизм включает в себя как печень, так и скелетные мышцы. Поскольку L-орнитин является ключевым промежуточным продуктом цикла мочевины, он способен стимулировать превращение аммиака в мочевины перипортальными гепатоцитами.

Одновременно аммиак также удаляется в значительной степени за счет превращения в глютамин преимущественно в мышцах, так как трансминирование L-орнитина дает глютамаат. Через эти два независимых механизма (синтез мочевины в печени и глютаминовой синтез в мышцах), лечение LOLA снижает и мышечный аммиак, что приводит к улучшению тонуса скелетных мышц [82].

Типоаммониемическая терапия клинически одобрена у пациентов с ЦП, такое лечение может быть назначено для уменьшения саркопении при ЦП. Мета-анализы рассматривают LOLA как эффективное средство для снижения уровня аммиака, реализуемое стимуляцией синтеза мочевины остаточными гепатоцитами и синтезом мышечного глютамина с утилизацией аммиака в мышцах. У пациентов с ЦП и сопутствующей саркопенией скорость синтеза мышечного белка значительно улучшалась после лечения LOLA [84–86].

Таким образом, снижение уровня аммиака с помощью LOLA увеличивало мышечную массу тела пациентов с ЦП, ограничивая индуцированную аммиаком саркопению за счет улучшения синтеза

и функции мышечного белка, улучшало когнитивные функции, сокращало время пребывания в стационаре и достоверно уменьшало их смертность [26, 82, 87–89].

У больных с ЦП с сопутствующей саркопенией для лечения помимо физических упражнений и L-орнитин-L-аспартата (LOLA) применяются антибиотики, лактулоза, аминокислоты с разветвленной цепью, витамин D, цинк и диета [90]. Основная цель назначения антибиотиков больным с гипераммониемией и ПЭ заключается в подавлении уреазопродуцирующей кишечной микробиоты. Предпочтение отдается невсасываемому антибиотику рифаксимину-альфа, положительное влияние которого на лечение гипераммониемией показано в нескольких клинических исследованиях [91–93].

В связи с вышеизложенным, в будущем представляется актуальным дальнейший поиск причинно-следственных связей между саркопенией и неалкогольной жировой болезнью печени как коморбидных заболеваний, а также новых направлений их диагностики и методов лечения.

Литература | References

1. Cruz-Jeentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F., Martin F.C., Michel J.-P., Rolland Y., Schneider S.M., Topinkova E., Vandewoude M., Zamboni M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*. 2010; 39: 412–423 doi: 10.1093/ageing/afq034.
2. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2019; 48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
3. United Nations. Department of Economic and Social Affairs 2023. World Social Report 2023: leaving no one behind in an ageing world.
4. Zavyalova A.N., Novikova V.P., Ignatova P.D. Axis “microbiota — muscle”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(11):60–69. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-60-69.
Завьялова А. Н., Новикова В. П., Игнатова П. Д. Ось «микробиота — мышцы». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;207(11): 60–69. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-60-69.
5. Simahodskij A.S., Leonova I.A., Pen'kov D.G., et al. Pitanie zdorovogo i bol'nogo rebenka. [Nutrition for a healthy and sick child.] Sankt- Peterburg, 2020. Vol. 1.
Симаходский А. С., Леонова И. А., Пеньков Д. Г., Зорина С. А., Каган А. В., Кручина Т. К., Кручина М. К., Горелик К. Д., Башнина Е. Б., Романенко О. П., Гурова М. М., Новикова В. П., Богданова Н. М., Завьялова А. Н., Алешина Е. И. Питание здорового и больного ребенка. Санкт-Петербург, 2020. Том 1.
6. Manickam R., Duszka K., Wahli W. PPARs and Microbiota in Skeletal Muscle Health and Wasting. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8056. doi: 10.3390/ijms21218056.
7. Parenteral and enteral nutrition [Electronic resource]: national guidelines / Ed. M. Sh. Khubutia, T. S. Popova, A. I. Saltanova. Moscow. GEOTARMedia, 2015. Accessed 27.01.2024. (in Russ.)
Парентеральное и энтеральное питание [Электронный ресурс]: национальное руководство / Под ред. М. Ш. Хубутия, Т. С. Поповой, А. И. Салтанова. — М.: ГЭОТАРМедиа, 2015. Дата обращения 27.01.2024.
8. Biochemistry: a textbook for universities. Edd. prof. Danilova L. A. Saint Petersburg: SpecLit; 2020. (In Russ.)
Биохимия: учебник для вузов. Под ред. проф. Даниловой Л. А. СПб.: СпецЛит, 2020.
9. Mokrysheva N.G., Krupinova J. A., Volodicheva V. L., Mirnaya S. S., Melnichenko G. A. A view at sarcopenia by endocrinologist. *Obesity and metabolism*. 2018;15(3):21–27. (In Russ.) doi: 10.14341/omet9792.
Мокрышева Н. Г., Крупинова Ю. А., Володичева В. Л., Мирная С. С., Мельниченко Г. А. Саркопения глазами эндокринолога. Ожирение и метаболизм. 2018;15(3):21–27. doi: 10.14341/omet9792.
10. Perna S., Spadaccini D., Rondanelli M. Sarcopenic Obesity: Time to target the phenotypes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(3):710–711. doi: 10.1002/jcsm.12425.
11. Drapkina O. M., Budnevsky A. V., Ovsyannikov E. S., Kontsevaya A. V., Drobysheva E. S. Sarcopenic obesity: patterns and paradoxes. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(1):73–78. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20212401173.
Драпкина О. М., Будневский А. В., Овсянников Е. С., Концевая А. В., Дробышева Е. С. Саркопеническое ожирение: закономерности и парадоксы. Профилактическая медицина. 2021;24(1):73–78. doi: 10.17116/profmed20212401173.
12. Dao T., Green A. E., Kim Y. A., Bae S. J., Ha K. T., Gariani K., Lee M. R., Menzies K. J., Ryu D. Sarcopenia and Muscle Aging: A Brief Overview. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(4):716–732. doi: 10.3803/EnM.2020.405.
13. Picca A., Calvani R., Cesari M., Landi F., Bernabei R., Coelho- Júnior H. J., Marzetti E. Biomarkers of Physical Frailty and Sarcopenia: Coming up to the Place? *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5635. doi: 10.3390/ijms21165635.
14. Bocharova K.A., Gerasimenko A. V., Zhaboeva S. L. To the question of sarkopenia association with the main geriatric

- syndromes. *Modern problems of science and education*. 2014;(6):1036–1043. (In Russ.)
- Бочарова К. А., Герасименко А. В., Жабоева С. Л. К вопросу об ассоциации саркопении с основными гериатрическими синдромами. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6: 1036–1043.
15. Noskov S.N., Zavodchikov A. A., Lavrukina A. A., Gulneva M.Yu., Tsurko V. V. Clinical significance of sarcopenia and miopenia. *RMJ*. 2013; 21:1041. (In Russ.)
Носков С. Н., Заводчиков А. А., Лаврухина А. А., Гульнева М. Ю., Цурко В. В. Клиническое значение саркопении и миопении. РМЖ. 2013; 21:1041.
 16. Morley J.E. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Hlth Aging*. 2008;12(7):452–456. doi: 10.1007/bf02982705.
 17. Paddon-Jones D., Short K. R., Campbell W. W., Volpi E., Wolfe R. R. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr*. 2008 May;87(5):1562S–1566S. doi: 10.1093/ajcn/87.5.1562s.
 18. Ticinesi A., Nouvenne A., Cerundolo N., Catania P., Prati B., Tana C., Meschi T. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. *Nutrients*. 2019;11(7):1633. doi: 10.3390/nut11071633.
 19. De Sire R., Rizzatti G., Ingravalle F. et al. Skeletal muscle-gut axis: emerging mechanisms of sarcopenia for intestinal and extra intestinal diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018 Dec;64(4):351–362. doi: 10.23736/s1121-421x.18.02511-4.
 20. Zavyalova A.N., Khavkin A.I., Novikova V.P. Causes and prevention options for sarcopenia in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2022;67(2):34–42. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-34-42.
Завьялова А. Н., Хавкин А. И., Новикова В. П. Причины и варианты профилактики саркопении у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 67 (2): 34–42. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-34-42.
 21. Bukvalnaya N. V., Yakubova L. V., Pitsko D. V., Goncharuk I. A. Sarcopenia: focus on updated recommendations. *Medical business*. 2019;70(6):30–35. (In Russ.)
Буквальная Н. В., Якубова Л. В., Пицко Д. В., Гончарук И. А. Саркопения: акцент на обновленные рекомендации. Лечебное дело. 2019. Т. 70. № 6. С. 30–35.
 22. Franzke B., Neubauer O., Cameron-Smith D., Wagner K-H. Dietary protein, muscle and physical function in the very old. *Nutrients*. 2018 Jul 20;10(7):935. doi: 10.3390/nut10070935.
 23. Bhatia V., Singh R., Acharya S.K. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut*. 2006 Jan;55(1):98–104. doi: 10.1136/gut.2004.061754.
 24. Shalimar Sheikh M. F., Mookerjee R. P., Agarwal B., Acharya S. K., Jalan R. Prognostic Role of Ammonia in Patients with Cirrhosis. *Hepatology*. 2019 Sep;70(3):982–994. doi: 10.1002/hep.30534.
 25. Goodpaster B.H., Park S. W., Harris T. B. et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci*. 2006 Oct;61(10):1059–64. doi: 10.1093/gerona/61.10.1059.
 26. Yang Y.J., Kim D. J. An Overview of the Molecular Mechanisms Contributing to Musculoskeletal Disorders in Chronic Liver Disease: Osteoporosis, Sarcopenia, and Osteoporotic Sarcopenia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(5):2604. doi: 10.3390/ijms22052604.
 27. Giudice J., Taylor J. M. Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Curr Opin Pharmacol*. 2017 Jun;34:49–55. doi: 10.1016/j.coph.2017.05.005.
 28. Paltsyn A. A. Myokines. *Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*. 2020; 64(1): 135–141. (in Russ.) doi: 10.25557/0031-2991.2020.01.135-141.
Пальцын А. А. Миокины. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020; 64(1): 135–141. doi: 10.25557/0031-2991.2020.01.135-141.
 29. Severinsen M.C.K., Pedersen B. K. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev*. 2020 Aug 1;41(4):594–609. doi: 10.1210/endo.rev/bnaa016.
 30. Mancinelli R., Checcaglini F., Coscia F., Gigliotti P., Fulle S., FanòIllic G. Biological Aspects of Selected Myokines in Skeletal Muscle: Focus on Aging. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 7;22(16):8520. doi: 10.3390/ijms22168520.
 31. Suriano F., Van Hul M., Cani P. D. Gut microbiota and regulation of myokine- adipokine function. *Curr Opin Pharmacol*. June 2020; 52:9–17. doi: 10.1016/j.coph.2020.03.006.
 32. Lahiri S., Kim H., Garcia-Perez I., et al. The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice. *Sci Transl Med*. 24 Jul 2019;11(502). doi: 10.1126/scitranslmed.aan5662.
 33. Grosicki G.J., Fielding R. A., Lustgarten M. S. Gut Microbiota Contribute to Age- Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: Biological Basis for a Gut- Muscle Axis. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(4):433–442. doi: 10.1007/s00223-017-0345-5.
 34. Spychala M.S., Venna V. R., Jandzinski M., et al. Agerelated changes in the gut microbiota influence systemic inflammation and stroke outcome. *Ann Neurol*. 07 May 2018;84(1):23–36. doi: 10.1002/ana.25250.
 35. Gizard F., Fernandez A., De Vadder F. Interactions between gut microbiota and skeletal muscle. *Nutr Metab Insights*. 2020;13. doi: 10.1177/1178638820980490.
 36. Erokhina A. S., Golovanova E. D. The relationship between comorbidity and sarcopenia: impact on mortality and survival. *Doctor*. 2021, No.6, pp. 60–64. (In Russ.) doi: 10.29296/25877305-2021-06-11.
Ерохина А. С., Голованова Е. Д. Взаимосвязь коморбидности и саркопении: влияние на смертность и выживаемость. Врач. 2021. № 6. С. 60–64. doi: 10.29296/25877305-2021-06-11.
 37. Lera L., Angel B., Marquez C., Saguez R., Albala C. Besides Sarcopenia, Pre-Sarcopenia Also Predicts All-Cause Mortality in Older Chileans. *Clin Interv Aging*. 2021;16: 611–619. doi: 10.2147/CIA.S289769.
 38. Malmstrom T. K., Morley J. E. SARC-F: A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Aug;14(8):531–2. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.018.
 39. Issa D., Alkhoury N., Tsien C. et al. Presence of sarcopenia (muscle wasting) in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2014 Jul;60(1):428–429. doi: 10.1002/hep.26908.
 40. Bredella M. A., Ghomi R. H., Thomas B. J., Torriani M., Brick D. J., Gerweck A. V., Misra M., Klibanski A., Milleret K. K. Comparison of DXA and CT in the assessment of body composition in premenopausal women with obesity and anorexia nervosa. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18:2227–2233. doi: 10.1038/oby.2010.5.
 41. Grinevich V.B., Sas E. I. The role of sarcopenia in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;183(11):70–73. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-70-73.

- Гриневич В. Б., Сас Е. И. Роль саркопении в развитии неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;183(11): 70–73. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-70-73.
42. Landi F., Cruz-Jentoft A. J., Liperoti R., Russo A., Giovannini S., Tosato M., Capoluongo E., Bernabei R., Onder G. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from iSIRENTE study. *Age Ageing*. 2013 Mar;42(2):203–9. doi: 10.1093/ageing/afs194.
 43. Grigorieva I. I., Raskina T. A., Letaeva M. V., Malysenko O. S., Averkieva Yu. V., Masenko V. L., Kokov A. N. Sarcopenia: pathogenesis and diagnosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):105–116. (In Russ.) doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116.
Григорьева И. И., Раскина Т. А., Летаева М. В., Малышенко О. С., Аверкиева Ю. В., Масенко В. Л., Коков А. Н. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):105–116. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116.
 44. Erokshina A. S., Golovanova E. D., Miloserdov M. A. Ultrasound assessment of muscle mass in the diagnosis of sarcopenia in cardiovascular patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2699. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-2699.
Ерохина А. С., Голованова Е. Д., Милосердов М. А. Роль ультразвуковой оценки мышечной массы в диагностике саркопении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2699. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2699.
 45. Ido A., Nakayama Y., Ishii K., Iemitsu M., Sato K., Fujimoto M., Kurihara T., Hamaoka T., Satoh-Asahara N., Sanada K. Ultrasound-derived abdominal muscle thickness better detects metabolic syndrome risk in obese patients than skeletal muscle index measured by dual energy X-ray absorptiometry. *PLoS One*. 2015;10(12):0143858. doi: 10.1371/journal.pone.0143858.
 46. Sanada K., Kuchiki T., Miyachi M., McGrath K., Higuchi M., Ebashi H. Effects of age on ventilator threshold and peak oxygen uptake normalized for regional skeletal muscle mass in Japanese men and women aged 20–80 years. *Eur J Appl Physiol*. 2007;99(5):475–83. doi: 10.1007/s00421-006-0375-6.
 47. Nijholt W., Scafoglieri A., Jager-Wittenaar H., Van der Schans C. P. The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review. *J Cachexia Sarkopenia Muscle*. 2017;8(5):702–12. doi: 10.1002/jc.
 48. Stenholm S., Harris T. B., Rantanen T., Visser M., Kritchevsky S. B., Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Nov;11(6):693–700. doi: 10.1097/mco.0b013e328312c37d.
 49. Janssen J., Heimsfield S. B., Baumgartner R. N., Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol*. 2000, 89(2):465–471. doi: 10.1152/jappl.2000.89.2.465.
 50. Van Kan G. A., Rolland Y., Andrieu S. et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009 13(10):881–889. doi: 10.1007/s12603-009-0246-z.
 51. Sas E. I., Barnakova V. A. Skeletal muscle hormone activity and non-alcoholic fatty liver disease. *Medical alphabet*. 2020;(17):31–34. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2020-17-31-34.
Сас Е. И., Барнакова В. А. Гормональная активность скелетной мускулатуры и неалкогольная жировая болезнь печени. *Медицинский алфавит*. 2020; (17): 31–34. doi: 10.33667/2078-5631-2020-17-31-34.
 52. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1): 4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. и Соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
 53. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64: 1388–1402.
 54. Gómez A., Romero-Gómez M., Ampuero J. Glutaminolysisammonia-urea Cycle Axis, Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Progression and Development of Novel Therapies. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(2):356–362. doi: 10.14218/JCTH.2021.00247.
 55. Mishina E. E., Mayorov A. Y., Bogomolov P. O., Matsievich M. V., Kokina K. Y., Bogolyubova A. V. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):335–343. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9372.
Мишина Е. Е., Майоров А. Ю., Богомолов П. О., Мациевич М. В., Кокина К. Ю., Боголюбова А. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? *Сахарный диабет*. 2017. Т. 20, 5: 335–342. doi: 10.14341/DM9372.
 56. Angulo P., Kleiner D. E., Dam-Larsen S. et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015 April 29;149(2):389–397. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
 57. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., Harrison S. A., Brunt E. M., Arun S. J. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67(1): 328–57. doi: 10.1002/hep.29367.
 58. Chitturi S., Wong V. W., Chan W. K. et al. The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 2: Management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;33(1):86–98. doi: 10.1111/jgh.13856.
 59. Chelakkot C., Ghim J., Ryu S. H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med*. 2018 Aug 16; 50(8):1–9. doi: 10.1038/s12276-018-0126-x.
 60. Lim S., Kim J. H., Yoon J. W. et al. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care*. 2010; 33: 1652–1654. doi: 10.2337%2Fdc010107.
 61. Kim T. N., Park M. S., Yang S. J. et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1497–1499. doi: 10.2337/dc09-2310.
 62. Kim S. W., Jung H. W. Which one is associated with nonalcoholic fatty liver disease? Small muscle mass or large fat mass. *Hepatology*. 2015; 61: 1764. doi: 10.1002/hep.27370.

63. Zi-Xuan Wang, Meng-Yu Wang, Rui-Xu Yang, Ze-Hua Zhao, Feng-Zhi Xin, Yu Li, Tian-Yi Ren, Jian-Gao Fan. Ammonia Scavenger Restores Liver and Muscle Injury in a Mouse Model of Non-alcoholic Steatohepatitis with Sarcopenic Obesity. *Front Nutr.* 2022 Mar 17;9: 808497. doi: 10.3389/fnut.2022.808497.
64. Zhang C., McFarlane C., Lokireddy S., Bonala X. G., Masuda S., Gluckman P. D., Sharma M., Kambadur R. Myostatin-deficient mice exhibit reduced insulin resistance through activating the AMP-activated protein kinase signalling pathway. *Diabetologia.* 2011; 54: 1491–1501. doi: 10.1007/s00125-011-2079-7.
65. Dasarathy S., Muc S., Runkana A. Mullen K. D. Alteration in body composition in the portacaval anastomosis rat is mediated by increased expression of myostatin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011 Oct;301(4): G731–8. doi: 10.1152/ajpgi.00161.2011.
66. Seldin M. M., Peterson J. M., Byerly M. S., Wei Z., Wong G. W. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J Biol Chem.* 2012; 287: 11968–11980. doi: 10.1074/jbc.m111.336834
67. Bonala S., McFarlane C., Ang J. et al. Retraction: Pdl1 Induces Insulin Resistance in Both Human and Mouse Skeletal Muscle during Obesity. *Molecular Endocrinology.* 2013 Sep;27(9):1518–35. doi: 10.1210/me.2013-1048.
68. Zykina E. J., Simonova Zh. G. Hyperammonemia in patients with stable angina pectoris and nonalcoholic fatty liver disease at the steatosis stage. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;(8):57–65. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-57-65.
Зыкина Е. Ю., Симонова Ж. Г. Гипераммониемия у пациентов со стабильной стенокардией и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023;(8):57–65. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-57-65.
69. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A. et al. Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults” (Version 2021). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(3):97–118. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118.
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А. и соавт. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (Версия 2021). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;(3):97–118. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118.
70. Lee Y. H., Jung K. S., Kim S. U., Yoon H. J., Yun Y. J., Lee B. W., Kang E. S., Han K. H., Lee H. C., Cha B. S. Sarcopaenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: nationwide surveys (KNHANES 2008–2011). *J Hepatol.* 2015; 63: 486–493. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.051.
71. Qiu J., Tsien C., Thapalaya S., Narayanan A. et al. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012. 303(8), E983–E993. doi: 10.1152/ajpendo.00183.2012.
72. Dasarathy S., Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol.* 2016 August 08; 65(6):1232–1244. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.040.
73. Roubenoff R., Hughes V. A. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci.* 2000 Dec; 55(12): M716–24. doi: 10.1093/gerona/55.12.m716.
74. Janssen I., Heymsfield S. B., Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50(5): 889–96. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x.
75. Janssen I., Shepard D. S., Katzmarzyk P. T., Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc.* 2004 Jan;52(1): 80–5. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52014.x.
76. Gale C. R., Martyn C. N., Cooper C., Sayer A. A. Grip strength, body composition, and mortality. *International Journal of Epidemiology.* 2007;36(1): 228–235. doi: 10.1093/ije/dyl224.
77. Pichon C., Nachit M., Gillard J., Velde G. V., Lanthier N., Leclercq I. A. Impact of L-ornithine L-aspartate on non-alcoholic steatohepatitis-associated hyperammonemia and muscle alterations. *Frontiers in Nutrition.* 2022 Nov 16;9: 1051157. doi: 10.3389/fnut.2022.1051157.
78. Dasarathy S., Muc S., Hisamuddin K., Edmison J. M., Dodig M., McCullough A. J., Kalhan S. C. Altered expression of genes regulating skeletal muscle mass in the portacaval anastomosis rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007; 292: G1105–G1113. doi: 10.1152/ajpgi.00529.2006.
79. Sanzgiri U. Y., Srivatsan V., Muralidhara S., Dallas C. E., Bruckner J. V. Uptake, distribution, and elimination of carbon tetrachloride in rat tissues following inhalation and ingestion exposures. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1999; 143: 120–129. doi: 10.1006/taap.1996.8079.
80. Bucci L., Hickson J. F., Pivarnik J. M., Wolinsky I., McMahon J. C., Turner S. D. Ornithine ingestion and growth hormone release in bodybuilders. *Nutrition Research.* 1990; 10 (3): 239–245. doi: 10.1016/S0271-5317(05)80265-9.
81. Butterworth R. F., Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases.* 2019;37(1):63–68. doi: 10.1159/000491429.
82. Butterworth R. F. L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Sarcopenia in Chronic Liver Disease: The Taming of a Vicious Cycle. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019;8182195. doi: 10.1155/2019/8182195.
83. Kumar A., Davuluri G., Silva R. N. E., Engelen M. P. K. J., Ten Have G. A. M., Prayson R., Deutz N. E. P., Dasarathy S. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology.* 2017 Jun;65(6):2045–2058. doi: 10.1002/hep.29107.
84. Butterworth R. F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M. J. W. Efficacy of l-ornithine l-aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Exp Hepatol.* 2018; 8(3):301–13. doi: 10.1016/j.jceh.2018.05.004.
85. Canbay A., Sowa J. P. L-ornithine L-aspartate (LOLA) as a novel approach for therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Drugs.* 2019; 79 (Suppl 1): S39–S44. doi: 10.1007/s40265-018-1020-5.
86. Rojas A., García-Lozano M. R., Gil-Gómez A., Romero-Gómez M., Ampuero J. Glutaminolysis-ammonia-urea Cycle Axis, Non-alcoholic Fatty Liver Disease Progression and Development of Novel Therapies. *Journal of Clinical and Translational Hepatology.* 2022; 10(2):356–362. doi: 10.14218/JCTH.2021.00247.
87. Gairing S. J., Müller L., Kloekner R., Galle P. R., Labenz C. Review article: post-TIPSS hepatic encephalopathy—current knowledge and future perspectives. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2022, 18 February. 1265–1276. doi: 10.1111/apt.16825.
88. Jain A., Sharma B. C., Mahajan B., Srivastava S., Kumar A., Sachdeva S. et al. Intravenous l-ornithine l-aspartate

- in acute treatment of severe hepatic encephalopathy. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2022; 12(3):1003–1006. doi: 10.1016/j.jceh.2022.04.003.
89. Butterworth R.F. L-Ornithine L-Aspartate: Multimodal Therapeutic Agent for Hyperammonemia and Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis. *Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Research*. 2019 June;2(3). doi: 10.31038/jppr.2019234.
90. Kamimura H., Sato T., Natsui K. et al. Molecular Mechanisms and Treatment of Sarcopenia in Liver Disease: A Review of Current Knowledge. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(3):1425. doi: 10.3390/ijms22031425.
91. Bajaj J.S., Riggio O. Drug therapy: Rifaximin. *Hepatology*. 2010 Oct; 52(4): 1484–8. doi: 10.1002/hep.23866.
92. Kimer N., Krag A., Gluud L. L. Safety, efficacy, and patient acceptability of Rifaximin for hepatic encephalopathy. *Patient Prefer. Adherence*. 2014 Mar 18; 8:331–8. doi: 10.2147/PPA.S41565.
93. Sharma B.C., Sharma P., Lunia M. K., Srivastava S., Goyal R., Sarin S. K. A randomized, double-blind, controlled trial comparing Rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol*. 2013 Sep; 108(9): 1458–63. doi: 10.1038/ajg.2013.219.