



## Хронические заболевания печени как причина развития саркопении

Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В., Косарева О.В., Мерзлова П.Я., Шаронова Л.А., Долгих Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099, Россия)

**Для цитирования:** Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В., Косарева О.В., Мерзлова П.Я., Шаронова Л.А., Долгих Ю.А. Хронические заболевания печени как причина развития саркопении. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(3): 119–133 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-119-133

✉ Для переписки:

**Булгакова**

**Светлана**

**Викторовна**

osteoporosis63

@gmail.com

**Курмаев Дмитрий Петрович**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

**Булгакова Светлана Викторовна**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

**Тренева Екатерина Вячеславовна**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

**Косарева Ольга Владиславовна**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

**Мерзлова Полина Ярославовна**, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

**Шаронова Людмила Александровна**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

**Долгих Юлия Александровна**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

### Резюме

Печень является крупным органом, масса которого превышает 1% массы тела человека. Печень участвует в обмене белков, жиров и углеводов, выполняет функции депо гликогена. Саркопения является известным осложнением хронического заболевания печени, и почти всегда наблюдается у пациентов с циррозом, особенно, у пациентов с декомпенсированным заболеванием. Представляет интерес исследование механизмов патогенеза печеночной патологии как причины развития саркопении. Нарушенный синтез белка скелетных мышц и повышенный протеолиз посредством аутофагии способствуют саркопении. Гипераммониемия является наиболее изученным медиатором оси печень-мышцы. На фоне гипераммониемии отмечается повышенная экспрессия миостатина, нарушение митохондриальной функции и промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот. Нарушение гормонального равновесия организма, мальнутриция, недостаточность витаминов, хроническое воспаление, гиперметаболизм и инсулинорезистентность являются важными звеньями патогенеза хронических заболеваний печени. Саркопения встречается у большинства пациентов с заболеваниями печени. Эффективных методов профилактики или устранения саркопении при заболеваниях печени не существует. В этом обзоре обсуждаются основные механизмы патогенеза саркопении при хронических заболеваниях печени.

**Ключевые слова:** цирроз печени, саркопения, белково-энергетическая недостаточность, депо гликогена, мальнутриция, хроническое воспаление, ожирение, иммуносупрессия

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: QLEQMQ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-235-3-119-133>

## Chronic liver diseases as a cause of sarcopenia development

D.P. Kurmaev, S.V. Bulgakova, E.V. Treneva, O.V. Kosareva, P.Ya. Merzlova, L.A. Sharonova, Yu.A. Dolgikh  
Samara State Medical University, (89, Chapayevskaja Str., 443099, Russia)

**For citation:** Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V., Kosareva O.V., Merzlova P.Ya., Sharonova L.A., Dolgikh Yu.A. Chronic liver diseases as a cause of sarcopenia development. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(3): 119–133. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-119-133

✉ *Corresponding author:*

**Svetlana V.**

**Bulgakova**

osteoporosis63

@gmail.com

**Dmitry P. Kurmaev**, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics; *ORCID: 0000-0003-4114-5233*

**Svetlana V. Bulgakova**, MD, PhD, Associate Professor, Head of department of Endocrinology and geriatrics;

*ORCID: 0000-0003-0027-1786*

**Ekaterina V. Treneva**, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics;

*ORCID: 0000-0003-0097-7252*

**Olga V. Kosareva**, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics;

*ORCID: 0009-0006-4531-9682*

**Polina Y. Merzlova**, assistant of department of Endocrinology and geriatrics; *ORCID: 0009-0004-6243-6528*

**Lyudmila A. Sharonova**, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics;

*ORCID: 0000-0001-8827-4919*

**Yuliya A. Dolgikh**, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics;

*ORCID: 0000-0001-6678-6411*

### Summary

The liver is a large organ, the mass of which exceeds 1% of the human body mass. The liver is involved in the metabolism of proteins, fats and carbohydrates, and acts as a glycogen depot. Sarcopenia is a known complication of chronic liver disease, and is almost always observed in patients with cirrhosis, especially in patients with decompensated disease. It is of interest to study the mechanisms of pathogenesis of liver pathology as a cause of sarcopenia. Impaired synthesis of skeletal muscle protein and increased proteolysis by autophagy contribute to sarcopenia. Hyperammonemia is the most studied mediator of the liver-muscle axis. Against the background of hyperammonemia, increased expression of myostatin, impaired mitochondrial function and intermediate products of the tricarboxylic acid cycle are noted. Hormonal imbalance in the body, malnutrition, vitamin deficiency, chronic inflammation, hypermetabolism and insulin resistance are important links in the pathogenesis of chronic liver diseases. Sarcopenia occurs in the majority of patients with liver diseases. There are no effective methods to prevent or eliminate sarcopenia in liver diseases. This review discusses the main mechanisms of sarcopenia pathogenesis in chronic liver diseases.

**Keywords:** liver cirrhosis, sarcopenia, protein-energy malnutrition, glycogen depot, malnutrition, chronic inflammation, obesity, immunosuppression

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Введение

Физиологически печень играет центральную роль в метаболизме питательных веществ, включая гомеостаз глюкозы, синтез белка и метаболизм лекарств / токсинов [1]. С прогрессированием хронического заболевания печени (ХЗП) у более чем 50% пациентов с циррозом развивается клиническое состояние, характеризующееся наличием недоедания, саркопении и общей слабости, что значительно обуславливает общую заболеваемость и смертность из-за снижения качества жизни и печеночной декомпенсации [2]. Саркопения является хорошо известным осложнением ХЗП, и оно почти всегда наблюдается у пациентов с декомпенсированным заболеванием. Поскольку неалкогольная жировая болезнь печени

(НАЖБП), является ведущей причиной терминальной стадии заболевания печени, возникает новый сценарий, характеризующийся частым сосуществованием НАЖБП, ожирения и саркопении. Хотя пока окончательно не доказана двунаправленная связь между саркопенией и НАЖБП, известно, что взаимодействие этих двух состояний связано с повышенным риском неблагоприятных исходов [3]. Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) определила саркопению как потерю мышечной силы и массы и снижение физической работоспособности [4]. Саркопения может сочетаться с мальнутрицией [5, 6], ожирением [7], сахарным диабетом 2 типа (СД2) [8], старческой

астенией [9], остеопорозом [10], способствует снижению качества жизни, инвалидизации и преждевременной смерти гериатрических пациентов.

Саркопения является очень частым и упускаемым из виду осложнением ХЗП. Саркопения была признана модифицируемым фактором, определяющим исход заболевания печени, распознавание и периодическая оценка которого имеют решающее значение из-за его тесной связи с качеством жизни, заболеваемостью и смертностью [11, 12]. Саркопения является критическим осложнением цирроза, кроме того, саркопения имеет взаимосвязи с метаболическим синдромом и фиброзом у пациентов с хроническими заболеваниями печени без цирроза [13]. Саркопения чаще встречается при терминальной стадии цирроза печени, особенно у пациентов, включенных в список для трансплантации. Многочисленные исследования указывают на более высокую смертность и частоту осложнений среди ослабленных и саркопенических пациентов с циррозом, даже после трансплантации печени. Поэтому распознавание пациентов с риском для питания и предоставление адекватной поддержки имеют важное значение для лечения [14].

По данным Kim H.Y., Jang J.W. (2015) распространенность саркопии при циррозе очень высока и составляет от 30 до 70% в зависимости от анализируемой популяции [15]. Более того, до сих пор не ясно, в какой степени этиология заболевания печени участвует в определении развития и прогрессирования саркопии. Например, исследование Montano-Loza A.J. et al. (2012) выявило, что этиология заболевания печени является независимым фактором риска саркопии, а алкогольная ХЗП связана с более быстрым снижением мышечной массы [16]. Однако более позднее исследование Nabig G. et al. (2021) показало, что распространенность саркопии при циррозе (47%) не связана с этиологией заболевания печени [17].

Высокая распространенность метаболических нарушений у гериатрических пациентов приводит к частому сосуществованию саркопии с НАЖБП. Не вызывает сомнений существование вторичной саркопии как осложнения печеночной патологии. С другой стороны, может ли саркопения привести к нарушению функции и заболеваниям печени? В некоторых исследованиях авторы выявили двунаправленную связь между саркопенией и НАЖБП в развитии ХЗП [18, 19, 20].

Патогенетические механизмы, приводящие к развитию саркопии при заболеваниях печени, своеобразны, поскольку нарушение функции печени и портальная гипертензия ответственны за уникальные метаболические нарушения. Действительно, гипергаммониемия, уровень глюкозы, изменение белкового обмена (инсулинорезистентность и катаболизм аминокислот с разветвленной боковой цепью (ВСАА)), гормональные дефекты (снижение уровня тестостерона и повышение уровня миостатина), воспаление и мальабсорбция являются важными детерминантами мышечной атрофии [3].

Резистентность к инсулину связана с развитием НАЖБП и цирроза. Анаболическая роль инсулина в мышечной ткани хорошо известна. Помимо своей роли в поглощении мышцами глюкозы, инсулин

играет анаболическую роль в мышечной ткани. Инсулин вызывает усиление синтеза белка и ингибирование протеолиза через комплекс рецептора мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) C1 – mTORC1 и пути MEK/ERK MAP-киназы. Таким образом, резистентность к инсулину связана с нарушением метаболизма в мышцах, снижением скорости физиологического оборота белка, снижением синтеза митохондриального белка, повышением протеолиза и нарушением реакции на окислительный стресс [3]. Инсулинорезистентность также способствует печеночному глюконеогенезу через мышечный протеолиз, тем самым способствуя потере мышечной массы. Кроме того, она способствует усилению выработки провоспалительных цитокинов в жировой ткани. Это, в свою очередь, приводит к провоспалительному состоянию и ускорению распада белка, увеличивая катаболизм ВСАА и вызывая экспрессию миостатина [3].

Саркопения увеличивает смертность и риск развития других осложнений цирроза, а также ухудшает результаты после трансплантации печени, в то время как качество жизни снижается. В отличие от других осложнений цирроза, которые устраняются после трансплантации печени, саркопения может не улучшиться и, фактически, даже ухудшиться [12]. Связанное с саркопенией состояние, миостеатоз, определяется как инфильтрация мышц жиром и связано со снижением мышечной функции и повышенным риском смертности при циррозе [21].

НАЖБП и саркопения имеют несколько общих факторов риска. Интересно, что увеличение относительной массы скелетных мышц имеет преимущества как в снижении заболеваемости НАЖБП, так и в разрешении существующей НАЖБП [22]. Нарушение печеночного синтеза мочевины приводит к гипергаммониемии скелетных мышц. Аммиак транскрипционно повышает регуляцию миостатина через механизм, опосредованный p65NFkB, и снижает  $\alpha$ -кетоглутарат ( $\alpha$ -КГ) путем катаплероза. Снижение  $\alpha$ -КГ может стабилизировать индуцируемый гипоксией фактор 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ), который, в свою очередь, может активировать миостатин и ингибировать окисление пирувата до ацетил-КоА [12]. Происходит активация миостатина, члена суперсемейства трансформирующего фактора роста-бета (TGF- $\beta$ ), который снижает синтез мышечного белка, что в конечном итоге приводит к разрушению мышечных клеток [23].

Саркопения часто связана с процессом старения, но в последнее время было признано, что она также связана с метаболическим синдромом, СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наблюдательные исследования в настоящее время выявили связь между саркопенией и ХЗП. Саркопения начинает проявляться даже на ранних стадиях заболевания печени и ухудшается с тяжестью заболевания печени, с показателем распространенности около 60% у лиц с циррозом любой этиологии [24].

**Цель обзора литературы:** рассмотреть взаимосвязь между саркопенией и хроническими заболеваниями печени, основные механизмы патогенеза нарушений функции печени, которые приводят к развитию саркопии.

## Гипераммониемия

Гипераммониемия представляет собой увеличение концентрации аммиака и/или ионов аммония в плазме крови при различных патологических состояниях.

Аммиак вырабатывается непрерывно в процессе метаболизма всех органов. Основными источниками являются метаболизм аминокислот, деградация пуринов и пиримидинов, синтез гема и микробиота кишечника. Исходя из потребления азота с пищей и выведения азота с мочой в виде мочевины и аммиака (или солей аммония), можно подсчитать, что взрослый человек вырабатывает около 700 ммоль аммиака в день. Повышение уровня аммиака в крови, которое оказывает токсическое воздействие на мозг, предотвращается его временной детоксикацией глутамином. Конечный путь детоксикации аммиака происходит через синтез мочевины в печени. Поэтому, хотя выработка аммиака в организме высока, его концентрация в крови низкая и не превышает 40 мкмоль/л у здорового человека в состоянии покоя. Более высокие концентрации аммиака (0,5–1 ммоль/л) наблюдаются только в воротной вене [25].

Физиологически в скелетных мышцах образуется большое количество аммиака, и его концентрация в мышцах более чем в десять раз выше, чем в крови. Основным источником является дезаминирование АМФ до аммиака и инозинмонофосфата (ИМФ) АМФ-деаминазой. Реакция активируется увеличенным поступлением АМФ, вырабатываемого из АДФ аденилаткиназой. Чем больше запас АДФ за счет утилизации АТФ (например, во время мышечной работы), тем больше АМФ и аммиака будет образовываться [25]. Другим источником АМФ является пурин-нуклеотидный цикл (PNC), который действует как путь для балансировки уровней адениновых нуклеотидов (АТФ, АДФ и АМФ) посредством рециркуляции инозинмонофосфата (ИМФ) [26]. PNC включает реакции, катализируемые аденилосукцинатсинтетазой, аденилосукцинатлиазой и АМФ-деаминазой. С помощью PNC аминокислоты аспартата, глутамата и ВСАА могут стать источником аммиака [25].

Аммиак, образующийся в результате катаболизма белков и кишечного бактериального метаболизма, обычно транспортируется через аланин и глутамин в печень, где он преобразуется печенью в мочевину через печеночный цикл мочевины и выводится почками. Пируват и  $\alpha$ -КГ, продукты дезаминирования аланина и глутамин соответственно, затем могут поступать в цикл Кребса для использования при необходимости. Однако нарушение функции печени и шунтирование из печени из-за портальной гипертензии приводят к повышению уровня аммиака в сыворотке. Затем аммиак направляется в скелетные мышцы, где он соединяется с  $\alpha$ -КГ, образуя глутамат и глутамин. Истощение  $\alpha$ -КГ создает дефицит субстратов для цикла Кребса, что может отрицательно влиять на функцию митохондрий (в частности, на выработку АТФ) и вызывать повреждение мышц и их истощение [27].

Причиной гипераммониемии при циррозе печени являются портально-системные шунты и/или нарушение детоксикации аммиака в печени до мочевины. При циррозе печени активируется детоксикация аммиака до глутамин в мышцах. Заметное увеличение содержания глутамин и уменьшение содержания глутамата,  $\alpha$ -КГ, аспартата, аланина и ВСАА в мышцах было обнаружено на крысиной модели цирроза печени [25].

В нескольких исследованиях сообщалось о нарушении функции митохондрий в мышцах пациентов с циррозом печени и было продемонстрировано, что цирроз приводит к истощению промежуточных продуктов цикла Кребса, особенно  $\alpha$ -КГ, и АТФ в мышцах [28, 29, 30]. Можно предположить, что резистентность к инсулину, истощение запасов гликогена, снижение гликолиза и повышенный отток  $\alpha$ -КГ из цикла Кребса (катаплероз) играют роль в митохондриальной дисфункции. Более того, в отличие от физических упражнений, большая часть глутамин, поступающего в кровоток, не обезвреживается до мочевины, а катаболизируется с образованием аммиака. Был постулирован порочный круг, в котором детоксикация аммиака до глутамин в мышцах приводит к усилению деградации глутамин до аммиака во внутренних тканях, что еще больше усиливает повышение уровня аммиака в крови [31].

Аммиак, продукт, получаемый в результате катаболизма белков и кишечного бактериального метаболизма, физиологически переносится через портальную циркуляцию в печень, где он преобразуется в мочевину через печеночный цикл мочевины и, наконец, выводится почками. При заболевании печени эффективность цикла мочевины снижается, в основном из-за ферментативной дисфункции и дефицита кофактора (например, цинка), с последующим повышением уровня аммиака в сыворотке. Дальнейшее повышение уровня аммиака в сыворотке при циррозе печени обусловлено портосистемными шунтами, через которые аммиак из кишечника напрямую попадает в системный кровоток, минуя детоксикацию печени [27].

Davuluri G. et al. (2016) обнаружили, что аммиак приводит к снижению митохондриального дыхания скелетных мышц, дисфункции комплекса I цепи переноса электронов, а также к снижению соотношения НАД<sup>+</sup>/НАДН и содержания АТФ. Во время гипераммониемии утечка электронов из комплекса III приводит к окислительной модификации белков и липидов. Промежуточные продукты цикла Кребса снижаются во время гипераммониемии, а предоставление проникаемого для клеток эфира  $\alpha$ -КГ отменяет более низкие концентрации промежуточных продуктов цикла Кребса и увеличивает содержание АТФ [30]. Затем аммиак из сыворотки подбирается скелетными мышцами, где он детоксицируется до глутамата/глутамин циклом Кребса. Увеличенное количество аммиака, поступающего в цикл Кребса, демонстрирует различные эффекты, способствующие саркопении: митохондриальная дисфункция с повышенным окислительным стрессом, нарушением выработки

энергии и окисления липидов, заканчивающимся накоплением жира; истощение субстратов (BCAA) для синтеза мышечного белка [27].

Гипераммониемия является постоянной аномалией у пациентов с циррозом, вызванной гепатоцеллюлярной дисфункцией, портосистемным шунтированием и нарушением синтеза мочевины, что в свою очередь приводит к повышению концентрации аммиака в скелетных мышцах. Повышенное поглощение аммиака скелетными мышцами было предложено в качестве защитного механизма при ХЗП с целью предотвращения нейротоксичности аммиака [32]. Конкретный механизм, приводящий к повышенному поглощению аммиака, в настоящее время неизвестен, хотя Takeda K., Takemasa T. (2015) было высказано предположение, что экспрессия транспортеров аммиака, гликопротеина Rh B (Rhbg) и гликопротеина Rh C (Rhcg) может играть свою роль [33].

Таким образом, повышенное поглощение аммиака скелетными мышцами и метаболизм являются основным механизмом непеченочной утилизации аммиака. Непеченочная утилизация аммиака происходит в митохондриях посредством синтеза глутамата из  $\alpha$ -КГ, что приводит к катаплерозу [30]. Однако результирующее накопление аммиака в скелетных мышцах не остается без последствий и может способствовать развитию саркопении [34]. Гипераммониемия усиливает саркопению различными путями, включая повышенную экспрессию миостатина, повышенное фосфорилирование

эукариотического фактора инициации 2а, катаплероз  $\alpha$ -КГ, митохондриальную дисфункцию, повышенные активные формы кислорода, которые снижают синтез белка и повышенный протеолиз, опосредованный аутофагией [35].

Ускоренный липолиз генерирует ацетил-КоА из жирных кислот из-за нарушения пируватдегидрогеназы фактором HIF1 $\alpha$  и, возможно, напрямую аммиаком. Катаплероз  $\alpha$ -КГ с образованием глутамата является метаболическим путем утилизации, активируемым в мышцах при гипераммониемии. Более низкий  $\alpha$ -КГ приводит к стабилизации HIF1 $\alpha$ , снижению активации mTORC1, уменьшению потока цикла Кребса и выработки АТФ. Эти нарушения способствуют снижению синтеза белка. Гомеостатические реакции включают использование аминокислот с разветвленной цепью для обеспечения анаплероза для генерации  $\alpha$ -КГ (изолейцин, валин) и ацетил-КоА (лейцин, изолейцин) с увеличением транспорта аминокислот с разветвленной цепью из кровообращения для метаболической утилизации. Аммиак через опосредованный p65NFkB механизм также активирует миостатин, который в свою очередь ингибирует mTORC1. Эти метаболические и молекулярные нарушения способствуют снижению чувствительности к анаболическим стимулам (анаболической резистентности) [12].

По мере уменьшения мышечной массы избыток аммиака циркулирует в мозге, где он вызывает эффекты печеночной энцефалопатии [27].

## Нарушение обмена витаминов при патологии печени

НАЖБП и цирроз печени ассоциированы с нарушением обмена витаминов и минералов. Дефицит жирорастворимых витаминов (D, E и K) часто обнаруживается при хронических заболеваниях печени из-за снижения перорального приема пищи, мальабсорбции, нарушения синтеза в печени

белков-переносчиков и транспортных белков, холестеразы, избыточного роста бактерий. В случае сопутствующего ожирения, дальнейшего снижения уровня циркулирующих витаминов может происходить из-за секвестрации в отложениях жировой ткани [36].

### Витамин D

Витамин D является гормоном с плейотропными эффектами; в частности, в печени активный витамин D модулирует иммунную систему, способствуя внутрипеченочной противовоспалительной и антифиброгенной среде. Дефицит витамина D (уровень 25(OH)D < 20 нг/мл) очень часто встречается (до 90% случаев в некоторых исследованиях) у пациентов с хроническими заболеваниями печени [36].

Дефицит витамина D коррелирует со степенью печеночной дисфункции из-за комбинации различных механизмов: снижение продукции белков, связывающих витамин D, снижение выработки активного метаболита витамина D, малоподвижный образ жизни, приводящий к снижению воздействия солнечного света, потребление продуктов с низким содержанием витаминов, саркопения и ожирение [37]. Дефицит витамина D – предиктор преждевременной смертности у пациентов с заболеваниями печени, связан с порталной гипертензией, высокой частотой инфекционных осложнений и общим более высоким риском смерти [38].

С другой стороны, недостаточность витамина D ассоциирована с саркопенией [39], старческой астенией, остеопорозом, синдромом падений [40]. По данным Zhang F., Li W. (2024), витамин D влияет на функцию мышц посредством различных механизмов, включая регулирование метаболизма кальция и фосфора, стимулирование синтеза мышечного белка и модуляцию пролиферации и дифференциации мышечных клеток. Дефицит витамина D был определен как существенный фактор риска развития саркопении у пожилых людей [41]. Активная форма витамина D оказывает прямую регуляторную роль в функции скелетных мышц, где она участвует в миогенезе, пролиферации клеток, дифференцировке, регуляции синтеза белка и митохондриальном метаболизме посредством активации различных клеточных сигнальных каскадов, включая пути митоген-активируемой протеинкиназы. Дефицит витамина D связан с атрофией мышечных волокон, повышенным риском хронической мышечной боли, саркопенией и падениями [42].

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование Во Y. et al. (2019) показало, что снижение мышечной силы было связано с более низким уровнем витамина D и что добавление витамина D способствовало сохранению мышечной силы [43].

Данные исследования Barchetta I. et al. (2020) подтверждают, что витамин D связан с заболеваемостью НАЖБП и что ось витамина D/рецептора витамина D участвует в модуляции воспалительных и метаболических путей, связанных с НАЖБП [44].

Витамин D является одной из основных добавок при саркопении, согласно Международным клиническим рекомендациям по саркопении

### Витамин К

Витамин К – жирорастворимый витамин, который в природе встречается в двух формах: витамин К1 (филлохинон) и витамин К2 (менахинон). К1 – основная пищевая форма, его можно найти в зеленых овощах, капусте, брокколи, цветной капусте, белокочанной капусте, тогда как К2 вырабатывается бактериями в кишечнике, но его также можно найти в ферментированной сое и продуктах животного происхождения. Витамин К действует как кофактор в карбоксилировании многих факторов свертывания крови в печени и, стимулируя дифференциацию гладких мышц сосудов, улучшает

### Токоферол (витамин Е)

Токоферол (витамин Е) – липофильные молекулы, которые можно найти в семенах и орехах, оливках и оливковом масле первого отжима, авокадо и цельных зародышах злаков. Вместе с каротиноидами они проявляют антиоксидантные свойства и являются основными защитными агентами от повреждения печени, вызванного свободными радикалами, в частности, перекисного окисления липидов [49].

У пациентов с холестатическими заболеваниями печени, в частности, были обнаружены низкие уровни циркулирующего витамина Е,

### Витамины группы В

Дефицит водорастворимых витаминов группы В часто встречается при хронических заболеваниях печени из-за снижения печеночного резерва, дисфункции гепатоцитов и неадекватного и бедного питательными веществами рациона, особенно в случаях злоупотребления алкоголем [37].

Дефицит витаминов В1 (тиамина) и В3 (ниацина) связан с нейромышечными изменениями, такими как мышечная слабость и утомляемость, тогда как дефицит витамина В6 (пиридоксина) связан с воздействием на периферическую нервную систему и потерей двигательной функции [50].

Тиамин содержится как в животных (в основном в печени, почках и сердце), так и в растительных продуктах. Дефицит этого витамина, особенно в условиях недоедания и злоупотребления алкоголем, определяет дисфункцию ферментов, зависящую от витамина В1, с последующим увеличением активных форм кислорода и повреждением митохондрий, что заканчивается нервно-мышечным повреждением [36, 50].

(International Conference on Sarcopenia and Frailty Research, ICFSR), наряду с высокобелковыми диетическими вмешательствами и физическими упражнениями [45]. Интересные данные получены в исследовании Hosoyama T. et al. (2024). Авторы выявили саркопению и миостеатоз на фоне дефицита витамина D [46]. В проспективном исследовании Сафоновой Ю.А. (2024) «Эффективность нативных форм витамина D3 в лечении саркопении у людей пожилого и старческого возраста» было показано, что прием нативных форм витамина D3 способствует увеличению мышечной силы и улучшению физической работоспособности у пациентов с саркопенией [47].

мышечную перфузию, усиливает функции митохондрий скелетных мышц и может играть возможную благоприятную роль при саркопении [36].

При низком уровне запасов в организме, витамин К преимущественно используется для активации факторов свертывания крови в печени. Действительно, наблюдательные исследования показывают, что длительное снижение уровня витамина К связано с повышенной жесткостью артерий и кальцификацией сосудов, более высоким риском фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, остеопорозом и саркопенией [48].

а селективное истощение каротиноидов и токоферолов в печени было обнаружено у пациентов с циррозом смешанной этиологии по сравнению с контрольной группой, даже при наличии нормальных уровней в сыворотке [36].

Были получены противоречивые результаты относительно корреляции между уровнями витамина Е в сыворотке и мышечной силой и физической функцией, вероятно, отчасти из-за различных демографических характеристик обследованных популяций и различных методов оценки потребления пищи [36].

В случае тяжелого дефицита тиамина, через воздействие на сердечно-сосудистую, нервную и иммунную системы, может привести к опасным для жизни клиническим синдромам, таким как бери-бери и энцефалопатия Вернике-Корсакова, которые требуют экстренного парентерального введения высоких доз тиамина [51]. Легкий дефицит тиамина может вместо этого вызвать легкое когнитивное нарушение, потерю мышечной массы и силы с началом тремора и мышечной слабости, предрасполагая к частым падениям [36].

Витамин В9 (фолат), который в основном содержится в зеленых листовых растениях, по-видимому, косвенно связан с началом саркопении из-за повышенного уровня гомоцистеина в крови в случаях дефицита, будь то отдельно или в сочетании с другими микроэлементами (такими как витамины В6 и В12 и холин) [36, 50].

Исследование Vidoni M.L. et al. (2018), показало корреляцию высоких уровней гомоцистеина с потерей мышечной массы и силы через повреждение

митохондрий, опосредованное активными формами кислорода, вместе с уменьшением кровоснабжения мышц из-за более низких уровней оксида азота, что приводит к потере мышечной массы, меньшей регенерации мышц и потере силы и выносливости [52].

Витамин В12 накапливается в печени, его уровни снижаются при циррозе печени. Дефицит этого витамина может быть связан с возникновением саркопении либо напрямую, в результате дегенерации и демиелинизации задних и боковых путей спинного мозга, либо косвенно, приводя к ухудшению когнитивного статуса, с изменением настроения и усилением малоподвижного образа жизни [36].

### Карнитин

Карнитин – это четвертичное аммониевое соединение, необходимое для транспортировки длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии для производства энергии, но оно также участвует в глюконеогенезе, цикле мочевины, системе гликолиза и цикле Кребса. В результате карнитин уменьшает воспаление, окислительный стресс и улучшает функцию клеточных мембран, а также способствует гомеостазу белка скелетных мышц, регулируя как синтез, так и распад белка [54].

Карнитин содержится в продуктах животного происхождения, таких как мясо, рыба, птица и молочные продукты, но он также синтезируется печенью и почками из лизина и метионина для накопления и хранения в мышцах. У пациентов с саркопенией и циррозом риск дефицита карнитина увеличивается, поскольку существует связь между нарушением биосинтеза печени и снижением мышечного накопления карнитина [55].

Пациенты с циррозом печени с пониженным потреблением пищи, мальнутрицией, нарушением биосинтеза и плохой способностью к хранению карнитина в скелетных мышцах и печени с большей вероятностью будут испытывать дефицит карнитина. В частности, пациенты с циррозом печени с саркопенией имеют высокий риск развития дефицита карнитина. Дефицит карнитина нарушает важные метаболические процессы печени, такие как глюконеогенез, метаболизм жирных кислот, биосинтез альбумина и детоксикация аммиака циклом мочевины, и вызывает гипоальбуминемию и гипераммониемию. Дефицит карнитина следует подозревать у пациентов с циррозом печени с тяжелым недомоганием, печеночной энцефалопатией, саркопенией, мышечными судорогами и т.д. [54].

По данным Rudman D. et al., распад карнитина часто встречается у пациентов, госпитализированных

Ates Bulut E. et al. (2017) показали, что саркопение и динапения может быть связана с дефицитом витамина В12. В исследование были включены 403 пациента, которые обращались в амбулаторную клинику и прошли комплексную гериатрическую оценку. Распространенность саркопении и динапии составила 24,8% и 32,0% соответственно. Частота саркопении и динапии составила 31,6% и 35,4% соответственно у пациентов с уровнем витамина В12 < 400 пг/мл. Кроме того, безжировая масса тела, общая скелетная масса и индекс массы скелетных мышц были ниже у пациентов с уровнем витамина В12 < 400 пг/мл по сравнению с пациентами с уровнем выше 400 пг/мл ( $p < 0,05$ ) [53].

с тяжелым циррозом, и это обусловлено тремя факторами: недостаточным потреблением пищевого карнитина; недостаточным потреблением лизина и метионина, предшественников эндогенного синтеза карнитина; и потерей способности синтезировать карнитин из лизина и метионина [55].

С другой стороны, карнитин является одним из циркулирующих в крови биомаркеров саркопении. В корейском исследовании (Seo J.H. et al., 2024) с использованием мышинных моделей саркопении и пациентов, авторы изучали, являются ли метаболиты карнитина биомаркерами саркопении. Было показано, что метаболит С5-карнитин, указывающий на низкую мышечную массу, является потенциальным циркулирующим биомаркером саркопении у мужчин [56].

Важно отметить, что уровень карнитина в крови не всегда снижается у пациентов с циррозом печени, а иногда даже превышает нормальный уровень. Поэтому пациентов с циррозом печени следует лечить так, как если бы они находились в состоянии относительного дефицита карнитина на уровне печени, скелетных мышц и митохондрий, даже если уровень карнитина в крови не снижен. Поскольку количественная оценка распространенности дефицита карнитина у пациентов с циррозом печени может быть затруднена, и его уровень в сыворотке не отражает запасы мышечной ткани, в некоторых случаях его дефицит может быть диагностирован «ex juvantibus» после значительного улучшения клинических симптомов и признаков в результате приема добавок карнитина [54].

Таким образом, витамины D, E, K, витамины группы В и карнитин участвуют в патогенезе саркопении, и их содержание в организме уменьшается на фоне патологии печени.

## Нарушение миокиновой регуляции мышц на фоне патологии печени

Миостатин, единственный известный отрицательный регулятор роста мышц, играет ключевую роль в пролиферации и дифференциации мышечных клеток, трансформации типа мышечных волокон, а также синтезе и деградации мышечного белка [3]. Миостатин, член суперсемейства трансформирующего фактора роста- $\beta$ , является мощным

отрицательным регулятором роста скелетных мышц и сохраняется у многих видов, от грызунов до людей. Инактивация миостатина может вызвать гипертрофию скелетных мышц, в то время как его избыточная экспрессия или системное введение вызывает атрофию мышц. Поскольку он представляет собой потенциальную цель для стимуляции

роста мышц и/или предотвращения атрофии мышц, регуляция миостатина и функции в контроле мышечной массы были тщательно изучены. Множество данных убедительно свидетельствуют о том, что изменения в массе скелетных мышц связаны с дисрегуляцией экспрессии миостатина. Более того, миостатин играет центральную роль в интеграции анаболических и катаболических реакций. Миостатин отрицательно регулирует активность пути Akt, который способствует синтезу белка, и увеличивает активность убиквитин-протеасомной системы, вызывая атрофию [57].

В исследовании Ruiz-Margáin A. et al. (2023) было показано, что по мере прогрессирования цирроза наблюдается прогрессивное снижение уровня миостатина, что свидетельствует о связи саркопении с развитием печеночной недостаточности и повышением смертности [58]. Повышенные уровни миостатина отрицательно регулируют пролиферацию и дифференциацию сателлитных мышечных клеток [59]. Также изучалась роль миостатина в регуляции жировой массы, что дало четкие доказательства его влияния на адипогенез. Ингибирование миостатина способствует потере жира, и, напротив, миостатин повышается при ожирении [3].

В исследовании Nishikawa H. et al. (2017) отмечено увеличение концентрации миостатина при циррозе, когда ухудшение функции печени и гипергаммониемия определяют значительное повышение его уровня, что способствует развитию и прогрессированию саркопении [60]. Действительно, уровни миостатина являются независимым предиктором худшей выживаемости у пациентов с циррозом [61].

Иризин – это недавно идентифицированный миокин, роль которого в развитии саркопении остается неясной, но он определенно вовлечен. Этот миокин регулирует метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину в скелетных мышцах и может быть биомаркером саркопении [62]. Zhao M. et al. (2020) исследовали, был ли иризин связан с саркопенией у пациентов с циррозом печени (187 пациентов). Саркопения была отмечена у 73 пациентов (39%). Концентрации иризина были ниже у пациентов с саркопенией (32,40 пг/мл,  $p < 0,001$ ), чем у пациентов без саркопении. Многофакторный регрессионный анализ показал, что масса мышц (OR = 0,915,  $p = 0,023$ ), уровни адипонектина (отношение шансов (OR) = 1,074,  $p = 0,014$ ), уровни иризина (OR = 0,993,  $p < 0,001$ ) и ИМТ (OR = 0,456,  $p = 0,004$ ) были независимо связаны с саркопенией [63].

Иризин играет защитную роль, предотвращая гепатостеатоз, улучшая резистентность к инсулину и стимулируя выработку фактора роста фибробластов. Наоборот, миостатин способствует гепатофиброгенезу [3]. Кроме того, недавнее исследование (Gao F. et al., 2021), проведенное на пациентах с НАЖБП, показало связь между стадией фиброза, саркопенией и концентрацией иризина [64]. Повышение уровня иризина может быть важной целью в лечении саркопении; в частности, физическая активность способна достичь этой цели [65].

Однако некоторые авторы подвергают сомнению связь уровней иризина с саркопенией при циррозе, и до сих пор неизвестно, вызваны ли более низкие

концентрации иризина, наблюдаемые при ХЗП, истощением мышц или наоборот [66].

Лептин и грелин – гормоны, участвующие в регуляции аппетита, также могут стать несбалансированными. Лептин, гормон, секретируемый жировой тканью, модулирует аппетит, стимулируя снижение потребления пищи, в то время как грелин, вырабатываемый желудком, стимулирует аппетит. У пациентов с циррозом печени наблюдается повышенный уровень лептина, что способствует снижению перорального потребления; отмечается, что уровень лептина может колебаться в зависимости от количества жировой ткани [67].

Грелин – гастродуоденальный гормон, играющий важную роль в регуляции потребления пищи, энергетического баланса и гастрокинеза. Грелин представляет собой новый биологический маркер для оценки наличия, а также тяжести цирроза печени. По сравнению с пациентами без цирроза, у пациентов с циррозом отмечается пониженный уровень грелина, что также может отрицательно влиять на пероральное потребление; уровни еще больше снижаются у пациентов с декомпенсированным циррозом по сравнению с пациентами с компенсированным циррозом [68].

Инсулин – основная его функция заключается в снижении протеолиза и повышении синтеза белка посредством пути Akt / mTOR в присутствии незаменимых аминокислот (ЕАА), особенно при более высоких уровнях инсулина и устойчивом поступлении ЕАА после еды [69].

Снижение потребления субстратов для синтеза снижает синтетическую активность инсулина в мышцах, даже если уровень инсулина повышен. Кроме того, цирроз предрасполагает к резистентности к инсулину из-за снижения печеночного клиренса, шунтирования вокруг печеночной портальной венозной системы и повышенной панкреатической секреции [70].

Инсулинорезистентность была отмечена у большого количества пациентов с циррозом, независимо от этиологии, даже когда традиционные показатели гликемического статуса (т.е. гемоглобин А1с и уровень глюкозы в плазме натощак) находятся в пределах нормы (эугликемический цирроз). Инсулинорезистентность может напрямую приводить к потере мышечной массы из-за снижения активности путей фосфатидилинозитол 3-киназы, Akt и mTOR; это приводит к сочетанию снижения синтеза мышц и повышения активности убиквитин-протеасомного пути деградации в мышцах, что может ускорить потерю мышечной массы [27].

Глюкагон – дисфункция печени является катализатором гиперглюкагонемии. Одной из функций инсулина является подавление секреции глюкагона; однако резистентность к инсулину ослабляет подавляющее действие инсулина на глюкагон, что приводит к общему повышению уровня глюкагона [27].

Thiessen S.E. et al. (2017) было показано, что у критически больных пациентов повышенная доступность глюкагона увеличивает катаболизм аминокислот печени, объясняя вызванную болезнью гипоаминоацидемию. Кроме того, инфузия



Таблица 1.

Метаболические предрасполагающие факторы и механизмы, способствующие саркопении при циррозе печени (адаптировано из [27]).

**Сокращения:**

mTOR – мишень рапамицина млекопитающих; НРТ – ось гипоталамус-гипофиз-яички; SHBG – глобулин, связывающий половые гормоны.

Патологический фактор	Механизм действия	Исход
<b>Декомпенсированный цирроз</b>	Сокращение перорального приема пищи	Снижение количества доступных аминокислот для синтеза/поддержания белка
<b>Дисфункция гепатоцитов</b>	Снижение запасов гликогена Потребление кетокилот для метаболизма аммиака Активация миостатина аммиаком	Увеличенный катаболизм мышц и повышенное использование аминокислот для глюконеогенеза Митохондриальная дисфункция Снижение синтеза белка и повышенная аутофагия мышц
	Повышенное образование аммиака в почках	Печеночная энцефалопатия
<b>Гормональные нарушения:</b> Повышенный лептин Сниженный грелин Инсулинорезистентность Повышенный глюкагон	Снижение перорального приема	Снижение доступных аминокислот для синтеза/поддержания белка
	Снижение перорального приема	Снижение доступных аминокислот для синтеза/поддержания белка
	Снижение активности путей Akt и mTOR	Снижение синтеза белка и увеличение аутофагии мышц
	Использование аминокислот для глюконеогенеза	Снижение мышечной массы
<b>Гормональные нарушения:</b> Снижение тестостерона, повышение эстрогена	Снижение оси НРТ, повышение SHBG; снижение активности путей Akt и mTOR	Снижение синтеза белка
<b>Системное воспаление</b>	Повышение активности воспалительного пути	Снижение синтеза белка и усиление мышечной аутофагии
<b>Гиперметаболизм</b>	Более высокие затраты энергии в состоянии покоя	Усиление мышечной аутофагии

аминокислот, вероятно, приводит к дальнейшему распаду аминокислот в печени, опосредованному повышенным глюкагоном, не предотвращая атрофию мышц [71].

Цирроз вызывает снижение функциональной массы печени, что снижает способность к глюконеогенезу и гликолизу; это, в свою очередь, снижает эффективность глюкагона в печени. Секреция глюкагона регулируется циркулирующей глюкозой, но по данным Suppli M.P. et al. (2020), аминокислоты также играют важную роль; метаболизм аминокислот в печени и глюкагон связаны во взаимном цикле обратной связи, печень – α-клетки. Стеатоз печени может нарушить действие глюкагона на метаболизм аминокислот в печени. Авторы показали, что стеатоз печени вызывает устойчивость к влиянию глюкагона на метаболизм аминокислот. Это приводит к повышению концентрации аминокислот и повышению секреции глюкагона, что дает вероятное объяснение гиперглюкагонемии, связанной с жировой дистрофией печени [72]. Кроме того, повышенный уровень глюкагона вызывает ускоренный катаболизм мышц; распад мышц генерирует аминокислоты, необходимые для глюконеогенеза и поддержания уровня глюкозы в печени в условиях сниженного гликогенолиза [73].

Эстроген и тестостерон – отмечено, что цирроз влияет на уровень половых гормонов. Уровень тестостерона снижается из-за нарушений в оси гипоталамус-гипофиз-яички; это, в частности, происходит через подавление гонадотропин-рилизинг-гормона и лютеинизирующего гормона.

Эти изменения вызывают снижение уровня тестостерона, который является критическим стимулом пути Akt/mTOR для синтеза и поддержания мышц [74, 75].

Низкая эндогенная продукция тестостерона, известная как гипогонадизм, обычно связана с состояниями, вызывающими атрофию мышц. Сигнализация Akt может контролировать массу скелетных мышц через регуляцию синтеза белка mTOR и регуляцию деградации белка FoxO, и этот путь ранее был идентифицирован как цель сигнализации андрогенов [75].

Уровень тестостерона в сыворотке снижается у 90% мужчин с циррозом, причем его уровень падает по мере прогрессирования заболевания печени. Тестостерон является важным анаболическим гормоном, влияющим на мышцы, кости и кроветворение. Многие из признаков прогрессирующего заболевания печени схожи с признаками, наблюдаемыми у мужчин с гипогонадизмом, включая саркопению, остеопороз, гинекомастию и низкое либидо [74].

Кроме того, уровень эстрогена также повышается при циррозе в результате снижения метаболизма в печени и повышения периферической конверсии тестостерона. Наконец, повышенный уровень эстрогена и пониженный уровень тестостерона также приводят к повышению уровня глобулина, связывающего половые гормоны, который имеет более сильное сродство к тестостерону; это приводит к увеличению относительного и абсолютного дефицита тестостерона [74].

## Системное воспаление

Поврежденная ткань печени привлекает иммунные клетки, такие как макрофаги и нейтрофилы, генерирующие цитокины, которые приводят

к значительному местному и системному воспалению [76]. Одним из ключевых элементов, вовлеченных в патогенез цирроза, является системное

воспаление, как один из компонентов синдрома иммунной дисфункции, связанного с циррозом. Этот синдром относится к сочетанию иммунодефицита и воспаления, которые сосуществуют во время течения цирроза, и связан с появлением клинических осложнений [77].

Иммунная дисфункция, связанная с циррозом, относится к сопутствующему системному воспалению и иммуносупрессии. Системное воспаление играет решающую роль в течении заболевания циррозом и является ключевым фактором острой декомпенсации и прогрессирования от компенсированного до декомпенсированного цирроза. Тяжелое системное воспаление имеет основополагающее значение для развития дисфункции и недостаточности органов, и может быть вовлечено в патогенез дальнейших осложнений, таких как гепатоцеллюлярная карцинома. У пациентов с наиболее глубоким системным воспалением наихудший прогноз [78]. Снижение функции печени также ставит под угрозу ее иммунологическую функцию, состояние, называемое иммунной дисфункцией, связанной с циррозом; это характеризуется дисфункцией иммунных клеток, повышенным окислительным стрессом и повышенным риском бактериальной инфекции [76, 77]. Циркулирующие воспалительные цитокины, в частности интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), активируют убиквитин-протеасомный путь деградации белка в мышцах, вызывая саркопению [79].

Заболевания печени могут нарушать выработку и регуляцию гормонов, которые играют роль в метаболизме и контроле аппетита [80]. Например, дисфункция печени может привести к изменению уровня лептина, грелина и адипонектина – гормонов, участвующих в регуляции голода, сытости и энергетического баланса. Эти гормональные нарушения способствуют перееданию, увеличению веса и ожирению [81].

Инсулинорезистентность может играть решающую роль в обратной связи между мышечной силой и НАЖБП. Скелетные мышцы являются основным целевым органом для утилизации глюкозы, стимулированной инсулином; поэтому снижение мышечной силы может усугубить инсулинорезистентность, которая является важнейшим патогенным компонентом НАЖБП, через накопление жира в печени, воспаление и изменение энергетического обмена [82]. Инсулинорезистентность в скелетных мышцах проявляется снижением инсулин-стимулированного поглощения глюкозы и является результатом нарушения инсулиновой сигнализации и множественных пострецепторных внутриклеточных дефектов, включая нарушение транспорта глюкозы, фосфорилирования глюкозы и снижение окисления глюкозы и синтеза гликогена. Инсулинорезистентность является основным дефектом при СД2, она также связана с ожирением и метаболическим синдромом. Нарушение регуляции метаболизма жирных кислот играет ключевую роль в патогенезе инсулинорезистентности в скелетных мышцах [83].

Связь между НАЖБП и мышечным метаболизмом подчеркивается из-за существенной роли

скелетных мышц в энергетическом метаболизме. Действительно, НАЖБП и саркопения имеют общие основные механизмы, включая системное воспаление; резистентность к инсулину и изменения оси гормона роста / инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1); дефицит питательных веществ, таких как нарушение метаболизма витамина D, миостатина и адипонектина; выработка катаболических факторов печенью; и физическая детренированность и гиподинамия [22]. Инсулинорезистентность, в свою очередь, усугубляет протеолиз, и сама по себе приводит к истощению мышц за счет митохондриальной дисфункции и снижения синтеза мышечного белка. Поскольку скелетные мышцы являются основным органом, чувствительным к инсулину, потеря скелетных мышц и миостеатоз могут привести к снижению реакции на инсулин и расходу энергии. Это, в свою очередь, приводит к повышению печеночного глюконеогенеза, повышению поглощения свободных жирных кислот печенью и снижению их окисления. Поэтому резистентность к инсулину тесно связана с патогенезом НАЖБП [84].

Хроническое системное воспаление и окислительный стресс также связаны с катаболизмом (и последующей потерей массы скелетных мышц), окислительным стрессом, снижением адипонектина и патогенезом НАЖБП. Повышенный уровень аммиака при хроническом заболевании печени и, в частности, при терминальной стадии заболевания печени также связан с саркопенией через истощение глутамата и снижение синтеза белка, высвобождение миостатина и лизосомальную аутофагию [22].

Было выявлено несколько воспалительных механизмов, связанных с НАЖБП. Bali T. et al. (2023) предполагают, что дисфункция липолиза адипоцитов приводит к эктопическому накоплению жира в паренхиме печени, а также в скелетных мышцах [85]. Более высокие уровни воспалительных маркеров, включая С-реактивный белок, IL-6 и TNF- $\alpha$  при саркопении, указывают на то, что снижение мышечной силы может быть связано с НАЖБП и циррозом на основе воспаления [86]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов могут приводить к деградации мышц за счет снижения мышечной реакции на инсулин и IGF-1 [87]. Изменения в миокинах (таких как иризин, IL-6, миостатин и адипонектин), секретируемых скелетными мышцами, могут быть связаны с развитием НАЖБП через их влияние на накопление жира в печени [22].

ХЗП, такие как НАЖБП могут оказывать значительное влияние на возникновение и прогрессирование ожирения. Пациенты испытывают повышенный расход энергии, снижение аппетита и низкий синтез белка, все это может привести к потере веса. Однако метаболические нарушения, гормональный дисбаланс, воспалительная сигнализация, неподвижность, побочные эффекты лекарств и изменения в метаболизме питательных веществ могут способствовать развитию и обострению ожирения у пациентов с НАЖБП [81].

Таблица 2.	Механизмы, способствующие саркопении при циррозе печени (адаптировано из [79]).	<p><b>Мальнутриция и мальабсорбция</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Анорексия, тошнота, дисгевзия</li> <li>• Гиперметаболизм</li> <li>• Снижение потребления пищи</li> <li>• Снижение выработки желчи и недостаточность поджелудочной железы</li> </ul> <p><b>Измененный метаболизм липидов и аминокислот</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение глюконеогенеза</li> <li>• Повышение кетогенеза</li> <li>• Повышение оборота белка во всем организме</li> </ul> <p><b>Снижение клиренса аммиака в печени → гипераммониемия</b></p> <p><b>Повышение маркеров воспаления (TNF-α, IL-6)</b></p> <p><b>Повышение миостатина</b></p> <p><b>Снижение анаболических гормонов (IGF-1 и тестостерона)</b></p> <p><b>Гиподинамия</b></p>
Сокращения:	TNF-α – фактор некроза опухоли альфа; IL-6 – интерлейкин 6; IGF-1 инсулиноподобный фактор роста 1.	

## Гиперметаболизм

Цирроз печени – это гиперметаболическое состояние, которое в значительной степени обусловлено чрезмерной активацией симпатической нервной системы (СНС); у людей с циррозом печени отмечается повышенный уровень адреналина и норадреналина, а также повышенная нервная проводимость СНС [88]. Гиперметаболизм при циррозе печени – наличие повышенного расхода энергии в покое (количество энергии, необходимое организму для выполнения жизненно важных функций органов без дополнительных действий). Более трети пациентов с циррозом печени находятся в состоянии гиперметаболизма. Причины гиперметаболизма включают повышенную концентрацию циркулирующих катехоламинов, провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-1β, IL-6 и IL-33 [14].

Печень регулируется как симпатическими, так и парасимпатическими ветвями центральной нервной системы с использованием аминергических, пептинергических, адренергических и холинергических нервных окончаний. Симпатические нервные волокна снабжают печень через чревный нерв и начинаются в чревном и верхнем брыжеечном ганглиях, которые находятся под влиянием интермедиолатерального столба спинного мозга. Блуждающий нерв снабжает парасимпатические нейроны, возникающие в дорсальном двигательном ядре, и передает их нервные окончания непосредственно в печень или косвенно через печеночные ганглии ворот печени. Подобно симпатическим нервным волокнам, парасимпатические или холинергические волокна проникают глубоко в печеночную паренхиму. Альфа/бета-адренергические рецепторы и мускариновые холинергические рецепторы экспрессируются гепатоцитами и звездчатыми клетками печени, в то время как никотиновые ацетилхолиновые рецепторы присутствуют в гепатоцитах, клетках Купфера, макрофагах и дендритных клетках [88].

В целом, симпатические и парасимпатические нервные окончания могут передавать сигналы клеткам печени посредством трех различных механизмов: 1) прямая иннервация на клетки или около них путем секреции норадреналина, ацетилхолина и нейропептидов, таких как галанин, нейропептид Y и т.д.; 2) распространение ионов

или малых молекул с использованием щелевых контактов; 3) иннервация синусоидальных эндотелиальных и купферовских клеток, которые взаимодействуют с гепатоцитами посредством эйкозаноидов, цитокинов, эндотелина и оксида азота [89].

Афферентные волокна СНС и парасимпатической нервной системы ощущают уровни ионов, глюкозы, свободных жирных кислот, цитокинов, а также гормонов, таких как глюкоагоноподобный пептид-1 и холецистокинин. Эта сенсорная информация затем передается в гипоталамус, который, в свою очередь, модулирует симпатический или парасимпатический отток для контроля печеночного энергетического гомеостаза. Активация СНС приводит к увеличению глюконеогенеза и снижению гликогенеза, тогда как парасимпатическая активация играет противоположную роль. Кроме того, печеночное симпатическое снабжение также регулирует секрецию липопротеинов, бета-окисление, синтез и высвобождение кетоновых тел [90].

Однако симпатические нервные волокна отсутствуют в регенерирующих узелках печени, пораженной циррозом [88]. СНС чрезмерно активирована у людей с прогрессирующим фиброзом или циррозом печени. У пациентов с циррозом наблюдается повышенный уровень катехоламинов в крови и повышенная активность симпатических нервов. Норадреналин способствует пролиферации звездчатых клеток печени, вероятно, посредством активации каскадов сигнализации PI3K и MAPK/ERK. Норадреналин также вызывает экспрессию коллагена звездчатыми гепатоцитами и TGF-β вместе с выраженным фиброзом. Таким образом, симпатическая гиперстимуляция печени является профиброгенной по своей природе [88].

Гиперстимуляция СНС также вызывает более высокий расход энергии в состоянии покоя, что требует повышенного катаболизма тканей (особенно мышц) для поддержки возросших метаболических потребностей. Катехоламины действуют аналогично глюкагону, стимулируя глюконеогенез посредством аминокислот, извлекаемых из мышечного катаболизма [27]. Возрастное увеличение симпатической активности может быть критическим звеном в развитии НАЖБП. Выявлено, что высокожировая диета и старение увеличивают

симпатическую активность печени, повышая липидную нагрузку печени, тогда как хирургическая или фармакологическая абляция симпатического снабжения печени улучшает стеатоз печени [88].

Цирроз может способствовать саркопении из-за повышенного расхода энергии в покое, частично обусловленного воспалительными медиаторами, что приводит к увеличению оборота белка во всем организме. Гиподинамия также стимулирует убиквитин-протеасомный путь [79]. Циркулирующие катехоламины усиливают активацию симпатической нервной системы и распад мышц [12]. Вполне вероятно, что изменения, вызванные гипераммониемией, особенно митохондриальная дисфункция и дефицит ВСАА, играют определенную роль в истощении белково-энергетических ресурсов независимо от того, сопровождается ли цирроз воспалительной реакцией или нет [25]. Повышенные

скорости окисления ВСАА при циррозе печени были продемонстрированы McCullough A.J. et al. [91]. Как и при тяжелых физических нагрузках, основными причинами являются повышенный поток через ВСАА-аминотрансферазу из-за дефицита глутамата и повышенная активность ВСКА-дегидрогеназы из-за дефицита АТФ. Повышенные потребности в ВСАА в мышцах удовлетворяются за счет их усиленного поглощения из внеклеточной жидкости путем обмена с глутамином через L-систему (SLC7A5; LAT1). Следовательно, конечной причиной снижения уровня ВСАА в крови при циррозе печени является их повышенный приток к мышцам [25].

Кроме того, повышенный уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов участвует в патофизиологии анорексии, что приводит к недостаточному потреблению пищи [14].

## Заключение

Высокая клиническая значимость саркопении хорошо известна. Саркопения является распространенной мышечной патологией у пациентов с хроническими заболеваниями печени, практически всегда наблюдается у пациентов с циррозом, и усугубляет прогноз. Патогенез саркопении многофакторный и является результатом дисбаланса между синтезом и распадом белка. Пищевые, метаболические и биохимические нарушения, наблюдаемые при хронических заболеваниях печени, изменяют гомеостаз белков во

всем организме. Гипераммониемия, хроническое воспаление, мальнутриция, гормональный дисбаланс (в том числе инсулинорезистентность и нарушения действия миокинов), снижение обмена белков, жиров и углеводов, дефицит витаминов, гиперметаболизм играют важную роль в истощении мышц при циррозе печени. Необходимы дальнейшие исследования для разработки терапевтических стратегий комплексного лечения пациентов с хронической патологией печени, осложненной саркопенией.

## Литература | References

- Bulgakova S.V., Dolgikh Y.A., Sharonova L.A. et al. Modern aspects of therapy of metabolic associated liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(16):184–192. (In Russ.) doi: 10.21518/ms2024–414.  
Булгакова С.В., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А. и др. Современные аспекты терапии метаболически ассоциированной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский Совет*. 2024;(16):184–192. doi: 10.21518/ms2024–414.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(1):172–193. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.
- Gallo P., Flagiello V., Falcomatà A. et al. Approaching the Sarcopenic Patient with Nonalcoholic Steatohepatitis-related Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2024;12(3):278–286. doi: 10.14218/JCTH.2023.00207.
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
- Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V. et al. Malnutrition, dysfunction of the gastrointestinal tract and sarcopenia – features of combined pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(2):111–119. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-222–2–111–119.  
Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. и др. Мальнутриция, нарушение функции желудочно-кишечного тракта и саркопении – особенности сочетанной патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;(2):111–119. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-222–2–111–119.
- Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V. et al. Nutritional support in a comprehensive program of prevention and treatment of sarcopenia. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023;(1):29–38. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–1–2023–29–38,  
Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. и др. Нутритивная поддержка в комплексной программе профилактики и лечения саркопении. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2023;(1):29–38. doi: 10.37586/2686–8636–1–2023–29–38.
- Berns S.A., Sheptulina A.F., Mamutova E.M. et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathogenesis and diagnostic criteria. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3576. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2023–3576.  
Бернс С.А., Шептулина А.Ф., Мамутова Э.М. и др. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(6):3576. doi: 10.15829/1728–8800–2023–3576.
- Samoilova Yu.G., Matveeva M.V., Khoroshunova E.A. et al. Cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes and sarcopenia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3655. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2024–3655.

- Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Хорошунова Е.А. и др. Кардиометаболические факторы риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и саркопенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3655. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3655.
9. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11-46. (In Russ.) doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.

Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.

  10. Kurmaev DP, Bulgakova SV, Treneva EV. et al. The Triple Burden of Osteoporosis, Sarcopenia, and Aging in Geriatrics (review). *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024;(3):225-239. (In Russ.) doi: 10.37586/2686-8636-3-2024-225-239.

Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. и др. Остеопороз, саркопения и старение – тройная сочетанная патология в гериатрии (обзор литературы). Российский журнал гериатрической медицины. 2024;(3):225-239. doi: 10.37586/2686-8636-3-2024-225-239.

  11. Welch N., Dasarathy J., Runkana A. et al. Continued muscle loss increases mortality in cirrhosis: Impact of aetiology of liver disease. *Liver Int*. 2020;40(5):1178-1188. doi: 10.1111/liv.14358.
  12. Dasarathy S. Cause and management of muscle wasting in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(3):159-165. doi: 10.1097/MOG.0000000000000261.
  13. Sergeeva V.A., Runikhina N.K., Shulpina N.Yu. Exploring the Clinical and Pathophysiological Links between Sarcopenia and Liver Pathology. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024;(3):216-224. (In Russ.) doi: 10.37586/2686-8636-3-2024-216-224.

Сергеева В.А., Рунихина Н.К., Шульпина Н.Ю. Клинико-патофизиологические взаимосвязи саркопении и патологии печени. Российский журнал гериатрической медицины. 2024;(3):216-224. doi: 10.37586/2686-8636-3-2024-216-224.

  14. Kusnik A., Penmetsa A., Chaudhary F. et al. Clinical Overview of Sarcopenia, Frailty, and Malnutrition in Patients With Liver Cirrhosis. *Gastroenterology Res*. 2024;17(2):53-63. doi: 10.14740/grl707.
  15. Kim H.Y., Jang J.W. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score. *World J Gastroenterol*. 2015;21(25):7637-7647. doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7637.
  16. Montano-Loza A.J., Meza-Junco J., Prado C.M. et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2):166-173.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.08.028.
  17. Habig G., Smaltz C., Blumhof B., Guglielmo F.F., Halegoua-DeMarzio D. The Role of Cirrhosis Etiology on the Prevalence of Sarcopenia. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):S567-S567. doi: 10.14309/01.ajg.0000778448.14173.7f.
  18. Hong H.C., Hwang S.Y., Choi H.Y. et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology*. 2014;59(5):1772-1778. doi: 10.1002/hep.26716.
  19. Koo B.K., Kim D., Joo S.K. et al. Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J Hepatol*. 2017;66(1):123-131. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.019.
  20. Lee Y.H., Kim S.U., Song K. et al. Sarcopenia is associated with significant liver fibrosis independently of obesity and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *Hepatology*. 2016;63(3):776-786. doi: 10.1002/hep.28376.
  21. Montano-Loza A.J., Angulo P., Meza-Junco J. et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(2):126-135. doi: 10.1002/jcsm.12039.
  22. Li A.A., Kim D., Ahmed A. Association of Sarcopenia and NAFLD: An Overview. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;16(2):73-76. Published 2020 Sep 4. doi: 10.1002/cld.900.
  23. Allen S.L., Quinlan J.I., Dhaliwal A. et al. Sarcopenia in chronic liver disease: mechanisms and countermeasures. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(3):G241-G257. doi: 10.1152/ajpgi.00373.2020.
  24. Chen H.W., Dunn M.A. Arresting frailty and sarcopenia in cirrhosis: Future prospects. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2018;11(2):52-57. Published 2018 Feb 28. doi: 10.1002/cld.691.
  25. Holeček M. Muscle Amino Acid and Adenine Nucleotide Metabolism during Exercise and in Liver Cirrhosis: Speculations on How to Reduce the Harmful Effects of Ammonia. *Metabolites*. 2022 Oct 13;12(10):971. doi: 10.3390/metabo12100971.
  26. Lowenstein J.M. Ammonia production in muscle and other tissues: The purine nucleotide cycle. *Physiol. Rev*. 1972;52:382-414. doi: 10.1152/physrev.1972.52.2.382.
  27. Warner Ii E.R., Satapathy S.K. Sarcopenia in the Cirrhotic Patient: Current Knowledge and Future Directions. *J Clin Exp Hepatol*. 2023;13(1):162-177. doi: 10.1016/j.jceh.2022.06.005.
  28. Jacobsen E.B., Hamberg O., Quistorff B., Ott P. Reduced mitochondrial adenosine triphosphate synthesis in skeletal muscle in patients with Child-Pugh class B and C cirrhosis. *Hepatology*. 2001;34:7-12. doi: 10.1053/jhep.2001.25451.
  29. Möller P., Bergström J., Fürst P., Hellström K. Muscle biopsy studies in patients with moderate liver cirrhosis with special reference to energy-rich phosphagens and electrolytes. *Scand. J Gastroenterol*. 1984;19:267-272. doi: 10.1080/00365521.1984.12005719.
  30. Davuluri G., Allawy A., Thapaliya S. et al. Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplerosis and oxidative stress. *J. Physiol*. 2016;594:7341-7360. doi: 10.1113/JP272796.
  31. Holeček M. Evidence of a vicious cycle in glutamine synthesis and breakdown in pathogenesis of hepatic encephalopathy-therapeutic perspectives. *Metab. Brain Dis*. 2014;29:9-17. doi: 10.1007/s11011-013-9428-9.
  32. Olde Damink S.W., Jalan R., Dejong C.H. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab Brain Dis*. 2009;24(1):169-181. doi: 10.1007/s11011-008-9122-5.
  33. Takeda K., Takemasa T. Expression of ammonia transporters Rhbg and Rhcg in mouse skeletal muscle and the effect of 6-week training on these proteins. *Physiol Rep*. 2015;3(10):e12596. doi: 10.14814/phy2.12596.
  34. 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;303(8):E983-E993. doi: 10.1152/ajpendo.00183.2012.
  35. Jindal A., Jagdish R.K. Sarcopenia: Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. *Clin Mol Hepatol*. 2019;25(3):270-279. doi: 10.3350/cmh.2019.0015.

36. Santangeli E., Abbati C., Chen R. et al. Pathophysiological-Based Nutritional Interventions in Cirrhotic Patients with Sarcopenic Obesity: A State-of-the-Art Narrative Review. *Nutrients*. 2024;16(3):427. Published 2024 Jan 31. doi: 10.3390/nu16030427.
37. Schiavo L., Busetto L., Cesaretti M., Zelber-Sagi S., Deutsch L., Iannelli A. Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3330–3346. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3330.
38. Kubesch A., Quenstedt L., Saleh M. et al. Vitamin D deficiency is associated with hepatic decompensation and inflammation in patients with liver cirrhosis: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(11): e0207162. Published 2018 Nov 8. doi: 10.1371/journal.pone.0207162.
39. Remelli F., Vitali A., Zurlo A., Volpato S. Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients*. 2019;11(12):2861. Published 2019 Nov 21. doi: 10.3390/nu11122861.
40. Machekhina L.V., Balashova A.V., Tkacheva O.N. et al. Vitamin D and Geriatric Assessment: A Cross-Sectional Study on the Cohort of Centenarians in the Central Region of Russian Federation. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024;(1):21–29. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–1–2024–21–29.
- Мачехина Л.В., Балашова А.В., Ткачева О.Н. и др. Витамин D и гериатрический статус: когортное исследование долгожителей центрального региона Российской Федерации. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024;(1):21–29. doi: 10.37586/2686–8636–1–2024–21–29.
41. Zhang F., Li W. Vitamin D and Sarcopenia in the Senior People: A Review of Mechanisms and Comprehensive Prevention and Treatment Strategies. *Ther Clin Risk Manag*. 2024;20:577–595. Published 2024 Sep 5. doi: 10.2147/TCRM.S471191.
42. Montenegro K.R., Cruzat V., Carlessi R., Newsholme P. Mechanisms of vitamin D action in skeletal muscle. *Nutr Res Rev*. 2019;32(2):192–204. doi: 10.1017/S0954422419000064.
43. Bo Y., Liu C., Ji Z. et al. A high whey protein, vitamin D and E supplement preserves muscle mass, strength, and quality of life in sarcopenic older adults: A double-blind randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2019;38(1):159–164. doi: 10.1016/j.clnu.2017.12.020.
44. Barchetta I., Cimini F.A., Cavallo M.G. Vitamin D and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): An Update. *Nutrients*. 2020;12(11):3302. Published 2020 Oct 28. doi: 10.3390/nu12113302.
45. Widajanti N., Hadi U., Soelistijo S.A., Syakdiyah N.H., Rosaudyn R., Putra H.B.P. The Effect of Vitamin D Supplementation to Parameter of Sarcopenia in Elderly People: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can Geriatr J*. 2024;27(1):63–75. Published 2024 Mar 1. doi: 10.5770/cgj.27.694.
46. Hosoyama T., Kawai-Takaishi M., Iida H. et al. Lack of vitamin D signalling in mesenchymal progenitors causes fatty infiltration in muscle. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024;15(3):907–918. doi: 10.1002/jcsm.13448.
47. Safonova Yu.A. Efficacy of Native Vitamin D3 Therapy in Older Patients with Sarcopenia. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024;(3):193–201. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–3–2024–193–201.
- Сафонова Ю.А. Эффективность нативных форм витамина D3 в лечении саркопении у людей пожилого и старческого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024;(3):193–201. doi: 10.37586/2686–8636–3–2024–193–201.
48. McCann J.C., Ames B.N. Vitamin K, an example of triage theory: is micronutrient inadequacy linked to diseases of aging?. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(4):889–907. doi: 10.3945/ajcn.2009.27930.
49. Teriaky A., Mosli M., Chandok N., Al-Judaibi B., Marotta P., Qumosani K. Prevalence of fat-soluble vitamin (A, D, and E) and zinc deficiency in patients with cirrhosis being assessed for liver transplantation. *Acta Gastroenterol Belg*. 2017;80(2):237–241.
50. Aytakin N., Mileva K.N., Cunliffe A.D. Selected B vitamins and their possible link to the aetiology of age-related sarcopenia: relevance of UK dietary recommendations. *Nutr Res Rev*. 2018;31(2):204–224. doi: 10.1017/S0954422418000045.
51. Robinson S., Granic A., Sayer A.A. Micronutrients and sarcopenia: current perspectives. *Proc Nutr Soc*. 2021;80(3):311–318. doi: 10.1017/S0029665121001956.
52. Vidoni M.L., Pettee Gabriel K., Luo S.T., Simonsick E.M., Day R.S. Relationship between Homocysteine and Muscle Strength Decline: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(4):546–551. doi: 10.1093/gerona/glx161.
53. Ates Bulut E., Soysal P., Aydin A.E., Dokuzlar O., Kocyigit S.E., Isik A.T. Vitamin B12 deficiency might be related to sarcopenia in older adults. *Exp Gerontol*. 2017;95:136–140. doi: 10.1016/j.exger.2017.05.017.
54. Hanai T., Shiraki M., Imai K., Suetugu A., Takai K., Shimizu M. Usefulness of Carnitine Supplementation for the Complications of Liver Cirrhosis. *Nutrients*. 2020;12(7):1915. Published 2020 Jun 29. doi: 10.3390/nu12071915.
55. Rudman D., Sewell C.W., Ansley J.D. Deficiency of carnitine in cachectic cirrhotic patients. *J Clin Invest*. 1977;60(3):716–723. doi: 10.1172/JCI108824.
56. Seo J.H., Koh J.M., Cho H.J. et al. Carnitine Metabolite as a Potential Circulating Biomarker for Sarcopenia in Men. *Endocrinol Metab (Seoul)*. Published online November 28, 2024. doi: 10.3803/EnM.2024.2117.
57. Rodriguez J., Vernus B., Chelhi I. et al. Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(22):4361–4371. doi: 10.1007/s00018–014–1689-x.
58. Ruiz-Margáin A., Pohlmann A., Lanzerath S. et al. Myostatin is associated with the presence and development of acute-on-chronic liver failure. *JHEP Rep*. 2023;5(8):100761. Published 2023 Apr 14. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100761.
59. McCroskery S., Thomas M., Maxwell L., Sharma M., Kambadur R. Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. *J Cell Biol*. 2003;162(6):1135–1147. doi: 10.1083/jcb.200207056.
60. 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;8(6):915–925. doi: 10.1002/jcsm.12212.
61. Dasarathy S. Myostatin and beyond in cirrhosis: all roads lead to sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(6):864–869. doi: 10.1002/jcsm.12262.
62. Shen S., Liao Q., Chen X., Peng C., Lin L. The role of irisin in metabolic flexibility: Beyond adipose tissue browning. *Drug Discov Today*. 2022;27(8):2261–2267. doi: 10.1016/j.drudis.2022.03.019.
63. Zhao M., Zhou X., Yuan C., Li R., Ma Y., Tang X. Association between serum irisin concentrations and sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2020;10(1):16093. Published 2020 Sep 30. doi: 10.1038/s41598–020–73176-z.

64. Gao F., Zheng K.I., Zhu P.W. et al. FNDC5 polymorphism influences the association between sarcopenia and liver fibrosis in adults with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Nutr.* 2021;126(6):813–824. doi: 10.1017/S0007114520004559.
65. Rashid F.A., Abbas H.J., Naser N.A., Addai Ali H. Effect of Long-Term Moderate Physical Exercise on Irisin between Normal Weight and Obese Men. *ScientificWorldJournal.* 2020;2020:1897027. Published 2020 Sep 1. doi: 10.1155/2020/1897027.
66. Kukla M., Skladany L., Menzyk T. et al. Irisin in Liver Cirrhosis. *J Clin Med.* 2020;9(10):3158. Published 2020 Sep 29. doi: 10.3390/jcm9103158.
67. Rachakonda V., Borhani A.A., Dunn M.A., Andrzejewski M., Martin K., Behari J. Serum Leptin Is a Biomarker of Malnutrition in Decompensated Cirrhosis. *PLoS One.* 2016;11(9): e0159142. Published 2016 Sep 1. doi: 10.1371/journal.pone.0159142.
68. Elaghori A., Salem P.E.S., Azzam E., Abu Elfotouh N. Ghrelin level in patients with liver cirrhosis. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019;-5(1):62–68. doi: 10.4183/aeb.2019.62.
69. Robinson M.M., Soop M., Sohn T.S. et al. High insulin combined with essential amino acids stimulates skeletal muscle mitochondrial protein synthesis while decreasing insulin sensitivity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12): E2574-E2583. doi: 10.1210/jc.2014-2736.
70. Najjar S.M., Perdomo G. Hepatic Insulin Clearance: Mechanism and Physiology. *Physiology (Bethesda).* 2019;34(3):198–215. doi: 10.1152/physiol.00048.2018.
71. Thiessen S.E., Derde S., Dereze I. et al. Role of Glucagon in Catabolism and Muscle Wasting of Critical Illness and Modulation by Nutrition. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(9):1131–1143. doi: 10.1164/rccm.201702-0354OC.
72. Suppli M.P., Bagger J.I., Lund A. et al. Glucagon Resistance at the Level of Amino Acid Turnover in Obese Subjects With Hepatic Steatosis. *Diabetes.* 2020;69(6):1090–1099. doi: 10.2337/db19-0715.
73. Adeva-Andany M.M., Funcasta-Calderón R., Fernández-Fernández C., Castro-Quintela E., Carneiro-Freire N. Metabolic effects of glucagon in humans. *J Clin Transl Endocrinol.* 2018;15:45–53. Published 2018 Dec 20. doi: 10.1016/j.jcte.2018.12.005.
74. Sinclair M., Grossmann M., Gow P.J., Angus P.W. Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(2):244–251. doi: 10.1111/jgh.12695.
75. White J.P., Gao S., Puppa M.J., Sato S., Welle S.L., Carson J.A. Testosterone regulation of Akt/mTORC1/FoxO3a signaling in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;365(2):174–186. doi: 10.1016/j.mce.2012.10.019.
76. Irvine K.M., Ratnasekera I., Powell E.E., Hume D.A. Causes and Consequences of Innate Immune Dysfunction in Cirrhosis. *Front Immunol.* 2019 Feb 25;10:293. doi: 10.3389/fimmu.2019.00293.
77. Dirchwolf M., Ruf A.E. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. *World J Hepatol.* 2015;7(16):1974–1981. doi: 10.4254/wjh.v7.i16.1974.
78. Kronsten V.T., Shawcross D.L. Clinical Implications of Inflammation in Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2025;120(1):65–74. doi: 10.14309/ajg.0000000000003056.
79. Bojko M. Causes of Sarcopenia in Liver Cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019;14(5):167–170. Published 2019 Dec 20. doi: 10.1002/cld.851.
80. Aller de la Fuente R. Nutrition and Chronic Liver Disease. *Clin Drug Investig.* 2022;42(Suppl 1):55–61. doi: 10.1007/s40261-022-01141-x.
81. Elsabaawy M. Liver at crossroads: unraveling the links between obesity, chronic liver diseases, and the mysterious obesity paradox. *Clin Exp Med.* 2024;24(1):240. Published 2024 Oct 14. doi: 10.1007/s10238-024-01493-y.
82. Fujii H., Kawada N., Japan Study Group Of Nafld Jsg-Nafld. The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3863. Published 2020 May 29. doi: 10.3390/ijms21113863.
83. Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:476279. doi: 10.1155/2010/476279.
84. Bhanji R.A., Narayanan P., Allen A.M., Malhi H., Watt K.D. Sarcopenia in hiding: The risk and consequence of underestimating muscle dysfunction in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2017;66(6):2055–2065. doi: 10.1002/hep.29420.
85. Bali T., Chrysavgis L., Cholongitas E. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease and Sarcopenia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023;52(3):497–508. doi: 10.1016/j.ecl.2023.02.004.
86. Tuttle C.S.L., Thang L.A.N., Maier A.B. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2020;64:101185. doi: 10.1016/j.arr.2020.101185.
87. Fernández-Mincone T., Contreras-Briceño F., Espinosa-Ramírez M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and sarcopenia: pathophysiological connections and therapeutic implications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(12):1141–1157. doi: 10.1080/17474124.2020.1810563.
88. Amir M., Yu M., He P, Srinivasan S. Hepatic Autonomic Nervous System and Neurotrophic Factors Regulate the Pathogenesis and Progression of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:62. Published 2020 Feb 27. doi: 10.3389/fmed.2020.00062.
89. Streba L.A., Vere C.C., Ionescu A.G., Streba C.T., Rogoveanu I. Role of intrahepatic innervation in regulating the activity of liver cells. *World J Hepatol.* 2014;6(3):137–143. doi: 10.4254/wjh.v6.i3.137.
90. Mizuno K., Ueno Y. Autonomic Nervous System and the Liver. *Hepatol Res.* 2017;47(2):160–165. doi: 10.1111/hepr.12760.
91. McCullough A.J., Mullen K.D., Kalhan S.C. Body cell mass and leucine metabolism in cirrhosis. *Pt 1 Gastroenterology.* 1992;102:1325–1333. doi: 10.1016/0016-5085(92)90772-Q.