

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Адамова Имара Габибуллаховна

**Фенотипы саркопении у пациентов с неалкогольной и алкогольной жировой
болезнью печени**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ильченко Людмила Юрьевна

Москва - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Саркопения: определение, эпидемиология	14
1.2. Классификация.....	16
1.3. Факторы риска саркопении	18
1.4. Патогенез саркопении	20
1.4.1. Хроническое воспаление и саркопения.....	20
1.4.2. Инсулинорезистентность и гормональный дисбаланс.....	22
1.4.3. Микробиота	25
1.4.4. Витамин D	27
1.4.5. Аммиак	27
1.5. Клиника, диагностика саркопении.....	29
1.6. Жировая болезнь печени и саркопения	30
1.6.1. Неалкогольная жировая болезнь печени.....	31
1.6.2. Алкогольная болезнь печени.....	32
1.6.3. Метаболически ассоциированная алкогольная болезнь печени	33
1.6.4. Фенотипы саркопении.....	34
1.7. Подходы к терапии	36
1.7.1. Немедикаментозные меры профилактики	36
1.7.2. Фармакологические способы коррекции	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1. Дизайн исследования	44
2.2. Клинические и параклинические методы исследования	46
2.3. Лабораторные методы исследования.....	50
2.4. Инструментальные методы обследования	51
2.5. Статистический анализ данных.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
3.1. Клиническая характеристика пациентов.....	54

3.2. Оценка состояния скелетной мускулатуры и минеральной плотности костной ткани у пациентов с жировой болезнью печени	63
3.3. Взаимосвязь параметров состава тела и клинико-лабораторных показателей.....	72
3.4. Сравнительная характеристика фенотипов саркопении у пациентов с жировой болезнью печени	76
3.5. Клинико-лабораторных факторы, ассоциированные с прогрессированием саркопении	95
3.6. Предсказательная модель вероятности развития саркопении у пациентов с жировой болезнью печени	97
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	116
ВЫВОДЫ	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия саркопения — прогрессирующее генерализованное снижение мышечной массы, силы и физической функции — признана не только маркером старения, но и важнейшим фактором неблагоприятного течения хронических заболеваний, включая патологию печени [1-2]. В 2016 году саркопения получила код в МКБ-10 (M62.84), что закрепило ее статус самостоятельной нозологической единицы, требующей своевременной диагностики и терапии [3-4].

Особый интерес представляет взаимосвязь саркопении с жировой болезнью печени (ЖБП), которая может быть представлена метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП, ранее НАЖБП), алкогольной болезнью печени (АБП), а также их сочетанием — метаболически ассоциированной алкогольной болезнью печени (МетАБП) [5-7]. Актуальность изучения саркопении при ЖБП обусловлена широкой распространенностью этих состояний, общностью патогенетических звеньев (инсулинорезистентность, хроническое воспаление, гипергаммония, дефицит витамина D) и существенным влиянием мышечной дисфункции на прогрессирование фиброза, развитие осложнений, качество жизни и смертность пациентов [1, 8-9].

МАЗБП является одной из ведущих причин хронической патологии печени и тесно связана с ожирением, сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом [10-11]. АБП остается важной причиной цирроза и печеночной недостаточности [12-13]. Концепция МетАБП, официально закреплённая в 2023 году, подчеркивает синергическое повреждающее действие метаболических факторов и этанола, ускоряющее прогрессирование фиброза и ухудшающее прогноз [6, 14-15]. Во всех трех группах саркопении встречается часто (по данным литературы, от 30 до 70% при циррозе) и ассоциирована с неблагоприятными исходами, включая увеличение частоты инфекций, гипергаммонии, печеночной

энцефалопатии и смертности, что позволяет рассматривать ее как потенциально модифицируемый фактор риска [16-18].

Ключевыми механизмами формирования саркопении при ЖБП являются хроническое системное воспаление (ФНО- α , ИЛ-6), инсулинорезистентность, дисбаланс миокинов и адипокинов (миостатин, адипонектин), гипераммониемия, дефицит витамина D и нарушения белкового синтеза [19-23]. При АБП дополнительную роль играют прямое токсическое действие этанола и его метаболитов, митохондриальная дисфункция и выраженный нутритивный дефицит, тогда как при МАЖБП ведущее значение имеют липотоксичность и висцеральное ожирение [24-26].

Современные данные указывают на гетерогенность саркопении и существование различных фенотипов — изолированной потери мышечной силы (миопения), сочетания с ожирением (саркопеническое ожирение), с остеопенией/остеопорозом (остеосаркопения), а также остеосаркопенического ожирения [12, 27-29]. Показано, что сочетанные фенотипы ассоциированы с более высокими кардиометаболическими рисками, прогрессированием фиброза и смертностью [30-32]. Вместе с тем, остаются недостаточно изученными частота и структура этих фенотипов при различных этиологических вариантах ЖБП (МАЖБП, АБП, МетАБП), а также их прогностическое значение.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования определяется необходимостью выделения и клинико-лабораторной характеристики фенотипов саркопении при различных формах ЖБП, установления факторов, ассоциированных с прогрессированием мышечной дистрофии.

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени в мировой литературе накоплены многочисленные данные о распространенности, патогенезе и клиническом значении саркопении при хронических заболеваниях печени (ХЗП). Установлено, что саркопения встречается у 30–70% пациентов с циррозом печени и ассоциирована с

повышенным риском инфекций, печеночной энцефалопатии, падений, длительности госпитализации и смертности [16-18, 33]. Показано, что саркопения развивается не только на стадии цирроза, но и на доцирротических стадиях [34-35].

Европейской рабочей группой EWGSOP2 (2019) предложены унифицированные диагностические критерии, включающие оценку мышечной силы (кистевая динамометрия), мышечной массы (индекс аппендикулярной скелетно-мышечной массы) и физической функции (SPPB, скорость ходьбы) [36]. Для скрининга рекомендован опросник SARC-F [37-38].

В клинической практике описаны различные фенотипы саркопении: изолированная саркопения (миопения), саркопеническое ожирение, остеосаркопения и остеосаркопеническое ожирение [3, 27-29]. Саркопеническое ожирение, по данным мета-анализов, ассоциировано с более высоким риском метаболических нарушений и смертности по сравнению с изолированной саркопенией [30-31, 39]. Остеосаркопения выявляется у 10–30% пациентов с циррозом и является независимым фактором неблагоприятного прогноза [32, 40, 172]. Метаболически ассоциированная алкогольная болезнь печени (МетАБП) как новая номенклатурная единица (2023) в отношении саркопении изучена недостаточно [6, 14]. Предпринимались попытки создания прогностических моделей риска саркопении при ХЗП, однако большинство из них основано на инструментальных методах оценки мышечной массы, что ограничивает их применение в амбулаторной практике [41-43].

Таким образом, несмотря на значительный объем накопленных знаний, остаются недостаточно изученными особенности фенотипической структуры саркопении при различных этиологических формах ЖБП (МАЖБП, АБП, МетАБП), прогностическая роль рутинных лабораторных маркеров, а также отсутствуют доступные прогностические модели, не требующие инструментальной оценки состава тела.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: выделить и охарактеризовать фенотипы саркопении при жировой болезни печени различной этиологии (МАЗБП, АБП и МетАБП) и установить факторы, ассоциированные с ее прогрессированием.

Задачи исследования:

- 1) Установить встречаемость саркопении у пациентов с МАЗБП, АБП, МетАБП.
- 2) Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у пациентов с пресаркопенией и саркопенией в зависимости от этиологии ЖБП.
- 3) Выявить особенности состава тела и состояния минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у пациентов с МАЗБП, АБП, МетАБП.
- 4) Дать характеристику фенотипам саркопении.
- 5) Оценить прогностическую значимость клинико-лабораторных факторов при различных фенотипах саркопении.
- 6) Разработать модель оценки риска прогрессирования саркопении у пациентов с ЖБП.

Научная новизна

Впервые у пациентов с ЖБП (МАЗБП, АБП, МетАБП) проведен комплексный сравнительный анализ стадий саркопении с использованием критериев The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2).

Впервые выделены и охарактеризованы четыре фенотипа саркопении при хронических заболеваниях печени: миопения, остеосаркопения, саркопеническое ожирение и остеосаркопеническое ожирение.

Впервые установлена независимая связь гипераммониемии от пресаркопении до развернутой стадии саркопении. Доказано, что повышенный уровень аммиака капиллярной крови наряду с анемией, гипоальбуминемией и дефицитом витамина D являются предикторами ухудшения мышечной функции.

Впервые разработана и валидирована математическая модель прогнозирования риска развития саркопении у пациентов с ЖБП, не требующая обязательного инструментального исследования состава тела.

Впервые доказано, что наличие остеосаркопении и саркопенического ожирения достоверно повышает риск прогрессирования мышечной недостаточности по сравнению с изолированной миопенией, что обосновывает необходимость фенотипирования саркопении для стратификации риска и персонализации лечебной тактики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования состоит в углублении представлений о патогенезе саркопении при ЖБП различной этиологии.

Установлено, что при сопоставимой частоте саркопении в группах МАЖБП, АБП и МетАБП механизмы ее формирования различаются: при МАЖБП доминирует метаболическое воспаление и инсулинорезистентность на фоне ожирения, при АБП — токсический гиперкатаболизм и печеночно-клеточная недостаточность, а при МетАБП наблюдается синергизм обоих патогенетических путей с промежуточным лабораторным и фенотипическим профилем.

Выделены четыре фенотипа саркопении (миопения, остеосаркопения, саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение), отражающие системный характер поражения с вовлечением мышечной, костной и жировой ткани.

Практическая значимость работы определяется созданием прогностической модели оценки риска саркопении, основанной на доступных показателях и позволяющей стратифицировать пациентов на амбулаторном этапе без инструментальной оценки состава тела.

Определены ключевые факторы прогрессирования саркопении, обосновывающие своевременную нутритивную и медикаментозную коррекцию.

Выделение фенотипов саркопении определяет персонифицированную тактику мультидисциплинарного ведения больных с участием гастроэнтеролога, эндокринолога, диетолога и реабилитолога.

Методология и методы исследования

Проведено одномоментное (поперечное) наблюдение в рамках observationalного исследования. Работа выполнена на базе ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ» (кафедра госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова). Протокол одобрен локальным этическим комитетом (протокол исследования № 235 от 18 декабря 2023г., утвержден локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России).

Объект исследования – 145 пациентов с жировой болезнью печени: метаболически ассоциированной (МАЗБП), алкогольной (АБП) и метаболически ассоциированной алкогольной (МетАБП).

Предмет исследования – клинические и лабораторно-инструментальные данные пациентов. Всем пациентам проведены клинический осмотр, анкетирование, тест связи чисел, оценка мышечной функции, кистевая динамометрия, биоимпедансный анализ состава тела и денситометрия. Лабораторное обследование включало общий и биохимический анализ крови с определением аммиака капиллярной крови, витамина D, кальция, альбумина и других показателей.

Статистический анализ выполнен в среде R 4.4.2 с использованием критериев χ^2 , Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, корреляции Спирмена, логистической регрессии, LASSO-регуляризации и ROC-анализа.

Формирование выборки осуществлялось сплошным методом: в исследование последовательно включались все пациенты, соответствовавшие критериям включения и не имевшие критериев исключения, госпитализированные в отделения гастроэнтерологии и эндокринологии ГКБ им. В.М.Буянова ДЗМ с 18

декабря 2023г. по 1 апреля 2025г. Перед началом исследования каждый пациент подписал информированное добровольное согласие.

Личный вклад автора

Исследователь определил цели, задачи и структуру исследовательской работы. В процессе подготовки и реализации исследования принимала активное участие на каждом этапе.

В ходе работы диссертант проанализировал существующие исследования, как российские, так и международные, на тему ее исследования. На основе этого была сформулирована теоретическая и практическая основа диссертационного исследования.

Исследователь самостоятельно осуществляла отбор участников для исследования, проводила их клинические обследования и анализировала полученные данные с использованием статистических методов. На основе результатов были написаны публикации на тему исследования, а также все главы диссертации.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота развития саркопении сопоставима при МАЖБП, АБП и МетАБП, однако механизмы ее формирования различаются: при МАЖБП преобладает метаболический компонент, при АБП — токсический гиперкатаболизм, при МетАБП — их сочетание.

2. Саркопения при ЖБП представлена четырьмя фенотипами (миопения, остеосаркопения, саркопеническое ожирение, остеосаркопеническое ожирение), распределение которых зависит от этиологии заболевания.

3. Ведущим фактором прогрессирования саркопении является цирроз печени, а ключевыми лабораторными предикторами — гипераммониемия, гипоальбуминемия, анемия и дефицит витамина D.

4. Остеосаркопения и саркопеническое ожирение ассоциированы с повышенным риском прогрессирования мышечной недостаточности, что обосновывает необходимость фенотипирования саркопении в клинической практике.

5. Разработанная модель прогнозирования риска саркопении на основе шести показателей (ИМТ, тест связи чисел, гемоглобин, альбумин, аммиак, витамин D) позволяет выявлять пациентов группы риска без применения инструментальной оценки состава тела.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют требованиям паспорта научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), а именно областям исследования согласно пунктам 2, 3 и 5.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных обеспечивается благодаря широкому объему проведенных исследований, длительности наблюдений, комплексной методологии и применению современных статистических методов анализа. Все выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, имеют логическую связь с полученными данными и полностью отвечают поставленным перед исследованием целям и задачам, что подтверждается их последовательностью и обоснованностью.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 1 от 29.04.2026 г.).

Результаты диссертации были представлены в докладах, содержащих ключевые выводы. В их числе следующие конференции и конгрессы: 26-й съезд Научного общества гастроэнтерологов России «Гастроэнтерологическая патология

и ассоциированная коморбидность. Опыт регионов» (Москва, 2024 г.); Московская Школа гастроэнтеролога, Весенний сезон (Москва, 2024 г.); 27-й съезд Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) (Москва, 2024 г.); VIII Междисциплинарная научная конференция Московского региона «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии» (Москва, 2025 г.); II Внутривузовская межкафедральная конференция «Метаболическое здоровье» (Москва, 2025 г.); 20 Национальный Конгресс Терапевтов (Москва, 2025 г.); Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, 2026 г.); II Внутривузовская конференция молодых ученых «Сторожаковские чтения», (Москва, 2026 г.); XXXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», (Москва, 2026г.).

Публикации по теме диссертации

В рамках диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, из них 2 научные статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Минобрнауки России для публикаций результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности внутренние болезни, 1 научная статья в журнале, включенном в международную базу данных Scopus, 1 иная статья по теме исследования, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций

Структура и объем диссертации

В данной диссертации представлены следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающего 204 источников литературы (26 отечественных

и 178 зарубежных). Диссертационная работа изложена на 145 страницах печатного текста и иллюстрирована 17 таблицами, 28 рисунками и 4 клиническими наблюдениями.

Благодарность

Автор выражает искреннюю признательность своему научному руководителю — доктору медицинских наук, профессору Людмиле Юрьевне Ильченко. Идеи, тщательный анализ результатов и поддержка, оказанная профессором на всех этапах подготовки работы, стали основой для завершения этого исследования.

Отдельная благодарность сотрудникам ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы». Содействие и помощь коллектива больницы в проведении клинической части работы позволили реализовать поставленные задачи в полном объеме.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Саркопения: определение, эпидемиология

Саркопения – полиэтиологичное заболевание, существенно влияющее на состояние здоровья и прогноз пациента. Понятие «саркопения», образованное от греческих слов «sarx» (тело, плоть) и «penia» (снижение, недостаток), было введено американским профессором I. Rosenberg в 1989 г. для обозначения возрастного снижения мышечной массы [3, 44]. В 2010 г. Европейский консенсус по саркопении определил ее как прогрессирующее и распространенное снижение мышечной массы и силы, которое повышает риск неблагоприятных исходов, таких как ухудшение качества жизни, инвалидизация и смерть [2]. В 2016 г. саркопения была признана самостоятельным заболеванием и внесена в международную классификацию болезней (МКБ-10), которая используется в России, под кодом M62.84 [3-4].

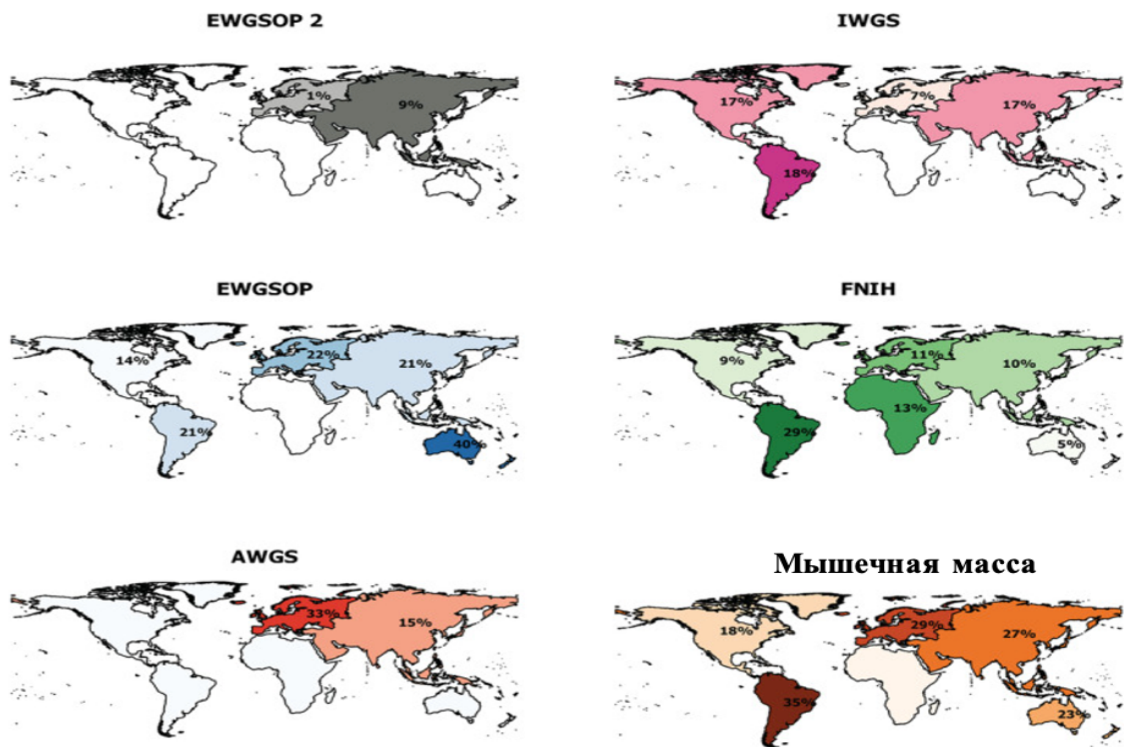
Саркопения - заболевание, преимущественно встречающееся у пожилых людей, но может наблюдаться в молодом и среднем возрастах, а также у детей с тяжелыми заболеваниями [45-46].

Для саркопении характерна как многофакторность развития и различные исходы (переломы, падения и др.), так и отдельные причины (травма, операция и др.) [47]. В клинической практике принято выделение первичной саркопении при старении и вторичной саркопении, имеющей различную этиологию [36].

Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность саркопении составляет примерно 5-10 % среди взрослого населения [48] и резко возрастает после 60 лет до 10-27% среди пожилых людей [49]. Согласно другим исследованиям, от 10 до 16% пожилых людей во всем мире страдают от саркопении [218].

По данным систематического обзора (Рисунок 1), распространенность саркопении была выше в европейских исследованиях с использованием критериев EWGSOP (12%), в то время как, по данным AWGS, FNIH и EWGSOP, среди

пациентов, проживающих в Азии и Океании, зарегистрирована самая низкая общая распространенность саркопении (3%) [50]. Вместе с тем данные о распространенности саркопении в других регионах, в частности в Африке, ограничены. Так, среди 16% населения мира, проживающего в Африке, отсутствует полноценное питание и медицинская помощь [51], в связи с чем необходимы дальнейшие исследования для оценки бремени болезней в этом регионе, включая саркопению.



Примечание: EWGSOP 2 - European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей, обновлённая версия рекомендаций), IWGS - International Working Group on Sarcopenia (Международная рабочая группа по саркопении), EWGSOP - European Working Group on Sarcopenia in Older People (Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей, первая версия), FNIH - Foundation for the National Institutes of Health (Фонд Национальных институтов здравоохранения США; разработал критерии саркопении), AWGS - Asian Working Group for Sarcopenia (Азиатская рабочая группа по саркопении).

Рисунок 1 - Глобальная распространенность саркопении в мире, результаты мета-анализа [49]

Исследование S. Paradourlou и соавт. [52-53] по изучению распространенности саркопении во всем мире проводили в различных условиях

проживания населения – в обществе, домах престарелых и стационарах. Анализ 41 исследования выявил, что пациенты, проживающие в домах престарелых и находящиеся на стационарном лечении, имеют более высокую предрасположенность к саркопении. Саркопения была установлена у 11% мужчин и 9% женщин, проживающих по месту жительства; у 51% мужчин и 31% женщин, находящихся в доме престарелых; а также у 23% мужчин и 24% женщин, находящихся на госпитализации.

Обращает на себя внимание то, что гендерные модели существенно отличаются в зависимости от используемых критериев диагностики: в то время как EWGSOP2 определяет более высокую распространенность у мужчин, критерии IWGS наоборот сообщают о высоких показателях среди женщин [16]. Наблюдаемая неоднородность в оценках распространенности саркопении отражает методологические расхождения в стандартах диагностики существующих консенсусных руководств (AWGS, EWGSOP, IWGS, FNIH), которые демонстрируют переменную чувствительность выявления саркопении на раннем этапе (пресаркопении). Хотя передовые методы визуализации (например, двухрентгеновская абсорбциометрия (ДРА)/биоимпедансный анализ состава тела (БИАСТ)) представляют собой нынешний золотой стандарт диагностики, их реализация в условиях ограниченных ресурсов требует разработки более доступных инструментов оценки.

1.2. Классификация

По итогам второго согласительного консенсуса EWGSOP 2 были сформулированы и разработаны три основные классификации саркопении: по этиологии, по длительности, по степени тяжести [3, 36].

Классификация саркопении по этиологии

Первичная саркопения (возраст-ассоциированная саркопения - age related sarcopenia) - саркопения считается «первичной» (связанной с возрастом), когда основной причиной развития саркопении является старение. Возрастные

изменения при саркопении и физической слабости у пожилых обусловлены малоподвижным образом жизни и белково-энергетической недостаточностью [3, 54].

Вторичная саркопения – саркопения считается «вторичной», когда имеются причинные факторы для ее развития помимо старения или в сочетании с ним [3].

Вторичная саркопения делится на:

1. саркопению, связанную с низкой физической активностью (activity-related sarcopenia), - в результате длительного постельного режима, сидячего образа жизни, низкой общей физической активности, развивающуюся в условиях невесомости;

2. саркопению, ассоциированную с заболеванием (disease-related sarcopenia), - встречающуюся при эндокринных и системных заболеваниях, онкопатологии, а также при заболеваниях, сопровождающихся развитием сердечной, печеночной, дыхательной недостаточности, при хронической болезни почек [55];

3. саркопению, связанную с недостаточным питанием (malnutrition-associated sarcopenia) - в результате недостаточного питания (неадекватного поступления в организм энергии или белка) вследствие различных причин. К ним относят: неадекватность рациона (голодание, неправильные пищевые привычки, социально-экономические проблемы), сниженная биодоступность питательных веществ (мальабсорбция, желудочно-кишечные расстройства), высокие потребности организма в питательных веществах (онкопатология, эндокринные заболевания, системные заболевания), прием лекарственных веществ, подавляющих аппетит.

Классификация саркопении по длительности

Саркопения классифицируется на острую и хроническую формы. Острая саркопения продолжается менее 6 месяцев, тогда как хроническая саркопения длится 6 месяцев и более.

Острая саркопения обычно связана с острым заболеванием или травмой, в то время как хроническая саркопения - с хроническими и прогрессирующими состояниями, что увеличивает риск смертности.

Классификация саркопении по степени тяжести

Выделяют три варианта течения этого состояния [3]:

- пресаркопения (легкая степень), предполагаемая саркопения, вероятная саркопения (probable sarcopenia) устанавливается при наличии у пациента только снижения мышечной силы скелетной мускулатуры;
- умеренная саркопения наблюдается при сочетании у пациента снижения мышечной силы скелетной мускулатуры и аппендикулярной массы скелетной мускулатуры (индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры);
- тяжелая саркопения устанавливается при наличии у пациента сочетания снижения мышечной силы скелетной мускулатуры, аппендикулярной массы скелетной мускулатуры (индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры) и функциональной активности скелетной мускулатуры.

1.3. Факторы риска саркопении

Основные факторы риска для саркопении включают старение, хронические заболевания, низкая физическая активность и недоедание. Однако недавние исследования предполагают, что факторы риска для саркопении у молодых людей несколько отличаются от тех, которые есть у пожилых (Рисунок 2).

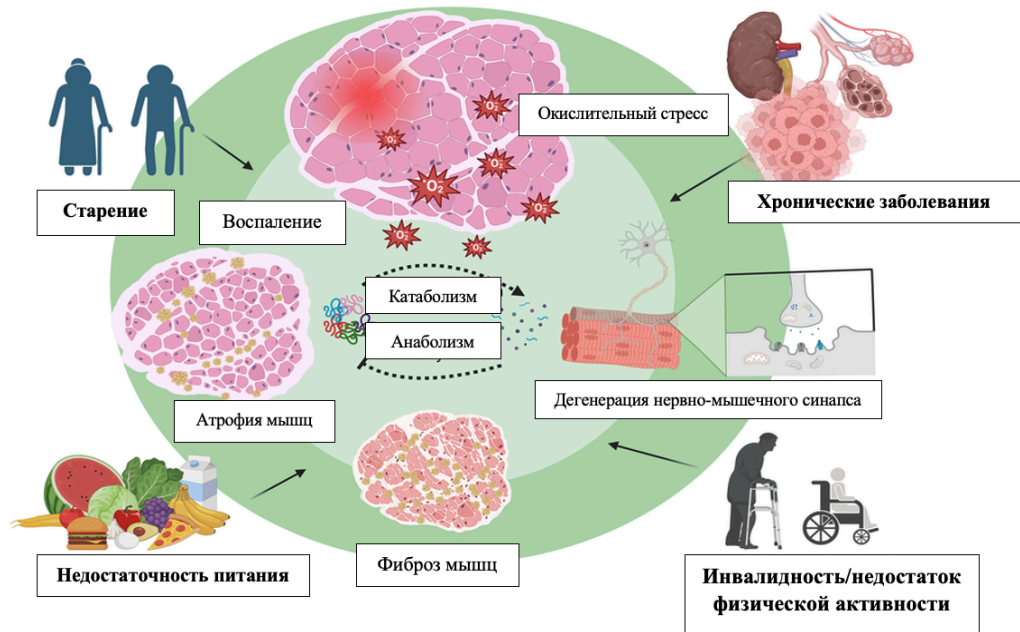


Рисунок 2 - Патогенетические пути развития саркопении [68]

У более молодого населения саркопении более тесно связана с нарушениями обмена веществ и эндокринной системы, в то время как генетическая предрасположенность, физическая неактивность, дефицит витамина D и плохое питание являются общими факторами риска для всех возрастных групп [56].

Употребление алкоголя не было связано с риском саркопении [57-59].

Курение было связано с повышенным риском саркопении в метаанализе 29 исследований с умеренной гетерогенностью [58]. Менее длительная продолжительность сна положительно коррелировала с риском саркопении [57, 60]. Необходимо изучить, связаны ли с саркопенией другие факторы, связанные со сном, такие как плохое качество сна и бессонница.

Диабет и его осложнения, а также остеопороз ассоциированы с высоким риском саркопении [57, 61-62] и эти заболевания также могут быть следствием саркопении, как показано выше. Двухнаправленные связи предполагают взаимовлияние между мышечной и костной системами, а также между мышечной и эндокринной системами.

По данным некоторых исследований сердечно-сосудистые заболевания, когнитивные нарушения, респираторные заболевания, анорексия также

положительно коррелировали с риском саркопении [57]. Важно определить, являются ли определённые ассоциации результатом причинно-следственных связей или обусловлены такими факторами, как старение.

Хроническое воспаление [63], оксидативный стресс [64], инсулинорезистентность [65], эндотелиальная дисфункция [66] и нарушение функции печени [67] часто встречаются в разных популяциях и, возможно, оказывают взаимное влияние на развитие саркопении, однако, сложно определить, что является причиной этой связи.

1.4. Патогенез саркопении

1.4.1. Хроническое воспаление и саркопения

МАЗБП и ожирение в настоящее время рассматриваются как субклинические воспалительные состояния [68]. Увеличение количества жировой ткани приводит к избыточному накоплению адипокинов и провоспалительных цитокинов. Повышение концентрации воспалительных медиаторов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 [10], может оказывать негативное влияние на миоциты, приводя к развитию саркопении [22]. Предполагается, что эти цитокины стимулируют атрофию мышечной ткани за счет запуска апоптоза и усиления протеасомного распада белков, составляющих филаментный аппарат мышц [22]. Интерлейкин-6 и ФНО- α оказывают подавляющее действие на ИФР-1, анаболический гормон, стимулируя при этом развитие ИР. В результате этого возникает катаболическое состояние, которое тормозит миогенез [22]. Важно отметить, что ФНО- α способен вызывать гибель мышечных клеток посредством апоптоза [22]. Физическая активность приводит к выработке скелетными мышцами цитокина ИЛ-6, который, попадая в кровь, активизирует глюконеогенез в печени и разрушение жировых клеток [69]. Несмотря на это, точная связь между уровнем СРБ, ИЛ-6 и развитием ожирения или саркопении остается предметом научных исследований [70]. Необходимы дополнительные исследования для того, чтобы

понять, как воспалительные цитокины влияют на возникновение саркопенического ожирения. Связь между воспалением печени и инсулинорезистентностью (ИР), как и при МАЖБП, носит тесный характер. Макрофаги и клетки Купфера играют центральную роль в развитии воспаления в печени, что, в свою очередь, негативно сказывается на чувствительности к инсулину. Этот процесс обусловлен выработкой провоспалительных цитокинов, способствующих активации сигнальных путей, отвечающих за передачу сигнала от инсулина [71].

Воспаление, вызванное цитокинами, стимулирует образование новых липидов и повышает уровень церамидов в печеночных клетках, что ведет к подавлению передачи сигналов инсулина из-за ингибирования активации протеинкиназы В (АКТ/РКВ) [72]. Нарушение взаимодействия между мышцами и печенью, вызванное избыточным выделением цитокинов и хроническим воспалением с окислительным стрессом, возникает в результате сложного комплекса молекулярных процессов. Такая тенденция может привести к снижению мышечной массы и стать одним из факторов, способствующих возникновению МАЖБП [73].

При АБП ведущую роль в развитии хронического воспаления играет токсическое воздействие этанола и его метаболита ацетальдегида. Метаболизм этанола в гепатоцитах сопровождается образованием активных форм кислорода (АФК), что приводит к развитию оксидативного стресса, повреждению клеточных структур и активации воспалительных каскадов [74].

К ключевым механизмам относится увеличение проницаемости. Алкоголь нарушает целостность кишечного барьера, позволяя бактериальным липополисахаридам проникать в порталный кровоток. В результате эти молекулы стимулируют Toll-подобные рецепторы (в частности TLR4), расположенные на клетках Купфера. Активация этих рецепторов запускает каскад реакций, включающий активацию фактора транскрипции NF-κB и последующее увеличение выработки провоспалительных цитокинов, которые играют ключевую роль в развитии воспаления [54].

Ацетальдегид взаимодействует с белками, стимулируя иммунную реакцию и активизируя звездчатые клетки печени. Это, в свою очередь, может способствовать развитию фиброза. Немаловажным фактором является нейтрофильная инфильтрация, которая наблюдается при алкогольном стеатогепатите и подтверждена исследованиями [75].

1.4.2. Инсулинорезистентность и гормональный дисбаланс

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность (ИР) выступает как значимый фактор, приводящий к развитию саркопении, и играет важную роль в прогрессировании МАЖБП [21]. Важно отметить, что скелетные мышцы, являясь центральным звеном в метаболизме глюкозы под влиянием инсулина, демонстрируют наибольшую потребность в ее усвоении после приема пищи, которое осуществляется инсулин-зависимым путем. Это приводит к перемещению транспортера глюкозы GLUT4 к мембране клетки, что в свою очередь способствует поглощению глюкозы и ее последующему превращению в гликоген [76]. При нормальном функционировании скелетных мышц инсулин оказывает стимулирующее действие на синтез гликогена, который происходит как в печени, так и в мышечной ткани. Инсулин взаимодействует с рецепторами на поверхности клеток, активизируя сигнальный путь, включающий протеинкиназу C [76]. Инсулин, связываясь с клеточными рецепторами, запускает цепную реакцию внутри клетки, где ключевую роль играет протеинкиназа C [76]. Этот процесс существенно влияет на белковый метаболизм: инсулин стимулирует перемещение белков между тканями и усиливает синтез новых белков. В то же время, он препятствует разрушению существующих белков, главным образом через активацию протеинкиназы p38 (MAPK) и киназы p70S6 (mTOR/p70S6), чья активность контролируется митогенами, как было показано в исследовании [77]. Скелетные мышцы обладают способностью адаптироваться к разным условиям энергоснабжения, используя в качестве источника энергии либо жирные кислоты во время голодания, либо глюкозу после приема пищи [78-79].

Изменения в окислении глюкозы и жиров нарушают метаболическую гибкость организма, что в свою очередь ведет к сбою циклической выработки инсулина. В результате возникает гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [80-81]. Уровень жира в тканях связан с повышенной чувствительностью мышц и печени к инсулину, сопровождаемая стеатозом, может указывать на повышенный риск развития диабета. В то же время, уменьшение мышечной массы (саркопения) может служить ранним сигналом о склонности к диабету, даже при отсутствии ожирения. Это обусловлено тем, что большая мышечная масса повышает чувствительность к инсулину и снижает вероятность развития преддиабета [46, 82]. Миостеатоз, возникающий из-за избыточного накопления жировой ткани в мышцах, а также инсулинорезистентности, приводит к снижению синтеза белка в мышечных клетках [83-84].

Гепатокины

Гепатокины представляют собой белковые молекулы, вырабатываемые печенью и участвующие в контроле метаболизма как внутри самого органа, так и в других тканях организма. Они осуществляют свою регуляторную функцию через аутокринную, паракринную и эндокринную сигнальные пути. Изменение секреции гепатокинов наблюдается при стеатозе печени [85]. Среди гепатокинов наиболее полно исследованы такие как гепассоцин, адропин, ANGPTL4, SHBG, фетуины А и В, RBP4, селенопротеин Р, FGF21 и хемоаттрактант лейкоцитов 2. Эти белки играют важную роль в регуляции различных физиологических процессов.

Гепатоциты, экспрессирующие HPS, способны вызывать инсулинорезистентность (ИР) как в печени, так и в скелетных мышцах. Это приводит к накоплению липидов в печени и повышает риск развития метаболического синдрома с жировым гепатитом [86]. Механизм этого влияния связан с активацией пути рецептора эпидермального фактора роста и киназы JNK в скелетных мышцах при повышенном уровне HPS [87], что в свою очередь нарушает чувствительность к инсулину. ANGPTL4, синтезируемый печенью и жировыми клетками, демонстрирует снижение концентрации при наличии желчных камней. В то же время, этот белок способствует липолизу жировой ткани,

увеличивая концентрацию липидов в крови и потенциально приводя к развитию стеатоза печени [88].

Стеатоз характеризуется повышенным уровнем фетуина-А, который активизирует выработку провоспалительных веществ как адипоцитами, так и макрофагами, в результате чего развивается ИР [66]. Помимо этого, при стеатозе наблюдается увеличение концентрации ретинол-связывающего белка 4 (RBP4), вырабатываемого гепатоцитами и жировой тканью [89]. Селенопротеин Р также способствует развитию периферической и печеночной ИР и служит маркером для таких состояний, как метаболический синдром, МАЖБП, ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [90].

Исследования на мышцах показали, что FGF21 повышает чувствительность к инсулину, тормозит расщепление жиров и уменьшает концентрацию триглицеридов в крови [91]. В то же время, у людей, страдающих ожирением, диабетом 2 типа и жировым гепатитом, уровень FGF21 оказывается повышенным. Несоответствие результатов экспериментов и клинических наблюдений создает трудности в определении функции FGF21. Неясно, действует ли он как фактор устойчивости к FGF21 или же выступает компенсаторным механизмом при метаболическом стрессе [14].

Исследования показали, что хемотаксин 2 связан с ожирением, степенью жирового перерождения печени и развитием инсулинорезистентности как в мышечной ткани, так и в печени [14].

Миокины и адипокины

Несмотря на то, что мышечная ткань традиционно не считается эндокринным органом, мышцы выделяют миокины, включая интерлейкин-15 (ИЛ-15) и миостатин, уровни которых изменяются при старении мышц, способствуя развитию саркопении [92-93].

Миостатин оказывает существенное подавляющее воздействие на мышечную массу. Высокий уровень миостатина коррелирует с распадом белков, замедлением роста мышц, набором веса и инсулинорезистентностью [3].

Исследования на мышцах показали, что удаление миостатина стимулирует рост мышц, снижает ожирение и улучшает метаболизм.

Влияние миостатина на чувствительность к инсулину и предотвращение жировой болезни печени было продемонстрировано в исследовании [94]. Действуя как локально, так и системно, миостатин связывает саркопению с ЖБП посредством взаимодействия различных сигнальных механизмов. Возможна его роль в качестве ключевого посредника в общении между мышечной тканью и печенью, что может способствовать развитию фиброза печени при ЖБП [95].

Адипонектин, действуя как связующее звено между мышечной тканью и печенью, управляет инсулиновой сигнализацией и окислением жиров в мышцах. Избыточное накопление жира и воспаление в жировой ткани вызывают снижение уровня адипонектина. Миостатин, стимулирующий рост жировой массы, может подавлять выработку адипонектина, влияя на печень и жировую ткань одновременно [96]. Лептин и другие гормоны жировой ткани, в свою очередь, ускоряют расщепление мышц, что приводит к саркопении [97]. В контексте МАЖБП эта потеря мышечной массы тесно связана с прогрессирующим замещением здоровой ткани печени фиброзом. Саркопения и ЖБП могут быть вызваны действием миокинов, таких как иризин и мионектин. Иризин оказывает положительное влияние на метаболизм глюкозы, повышая расход энергии жировыми клетками и регулируя активность ферментов, которые препятствуют накоплению жира. В результате этого происходит снижение веса и уменьшение стеатоза печени [75]. Мионектин, в свою очередь, улучшает усвоение питательных веществ и связывает мышцы с регуляцией липидного обмена в печени и жировой ткани, адаптируясь к изменениям энергетического баланса организма [98].

1.4.3. Микробиота

У пациентов с саркопенией наблюдается снижение разнообразия кишечной микробиоты. Характерно уменьшение соотношения *Prevotella* к *Bacteroidetes*, снижение уровней *Corynebacterium* и *Lachnospiraceae*, что указывает на снижение

выработки короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), необходимых для поддержания мышечной массы. Отмечается увеличение типа *Proteobacteria* и рода *Escherichia-Shigella*, а также уменьшение типа *Firmicutes* и рода *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Blautia*. Снижение количества *Faecalibacterium* и *Lachnospiraceae*, основных продуцентов КЦЖК, коррелирует со снижением уровня КЦЖК, что способствует атрофии мышц и ослаблению мышечной силы [99]. Мониторинг этих бактериальных маркеров может помочь в ранней диагностике и коррекции саркопении [99-100].

Исследования выявили изменения в микробиоте кишечника пожилых людей с саркопенией. С возрастом и развитием саркопении снижается уровень *Lactobacillus*, *Bacteroides* и *Prevotella*, а количество *Lemnoxella* увеличивается. Анализ 16S рРНК показал уменьшение *Ruminococcus* и *Brucella* и увеличение *Escherichia coli*. У пациентов старше 70 лет с саркопенией наблюдается увеличение *Helicobacter* и *Ruminococcus* и уменьшение *Pasteurellaceae* и *Christensenellaceae* [56, 101].

У пациентов с саркопенией и без нее, анализ рДНК 16S и ЖХ-МС выявил диагностическую значимость бактерий *Blautia*, *Lachnospiraceae unclassified*, *Subdoligranulum* для развития саркопении. Уровень ИЛ-6 отрицательно коррелирует с *Blautia* [102].

Саркопения связана со снижением уровня КЦЖК (уксусной, пропионовой, масляной кислот), что приводит к уменьшению выработки АТФ, ухудшению метаболизма мышечных волокон и снижению активности митохондрий [103].

Некоторые компоненты кишечной микробиоты этиологически связаны с признаками саркопении. Например, низкая сила захвата рук коррелирует с *Alcaligenaceae* и *Paraprevotella*, а уменьшение аппендикулярной скелетно-мышечной массы (АСММ) связано с *Actinomycetales*, *Actinomycetaceae*, *Bacteroidaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Prevotellaceae*, *Bacteroides*, *Marvinbryantia* и *Phascolarctobacterium* [99, 101-104].

Снижение количества бактерий *Firmicutes*, участвующих в синтезе 5-гидрокситриптамина, кинуренина и индола из триптофана, нарушает стимуляцию

IGF-1 / p70s6k / mTOR в мышечных клетках, что способствует снижению синтеза миофибрилл при саркопении [73, 101]. Состав микробиоты кишечника у пациентов с саркопенией и ЖБП является важной основой для изучения патогенных механизмов и стратегий лечения.

1.4.4. Витамин D

Недостаток витамина D приводит к изменениям в метаболизме, затрагивая как мышечную ткань, так и печень. Исследования показали наличие ядерных рецепторов витамина D (VDR) в человеческих скелетных мышцах. Взаимодействие витамина D с VDR играет ключевую роль в процессе формирования мышц, их размножении и дифференцировке миобластов, что в конечном итоге влияет на рост скелетной мускулатуры. У пациентов с саркопенией наблюдается снижение уровня витамина D, независимо от их веса. Введение витамина D способствует повышению уровня VDR в мышечной ткани, что приводит к снижению саркопении. Метаанализы подтверждают положительное влияние ежедневного приема витамина D на силу мышц, походку и равновесие [105], уменьшая вероятность падений, особенно у людей с низким исходным уровнем витамина D (менее 25 нмоль/л) [23]. Исследования также указывают на возможную связь между дефицитом витамина D и тяжестью травм у пациентов, страдающих остеопорозом [106].

1.4.5. Аммиак

Повышенное содержание аммиака в крови, известное как гипераммониемия, часто встречается у пациентов с болезнями печени. Это связано с нарушением работы печени и ее способности перерабатывать аммиак в мочевины [107-108]. Когда печень теряет свою детоксикационную способность, аммиак не может быть эффективно преобразован в мочевины. В результате организм вынужден

использовать альтернативные пути метаболизма аммиака, которые активизируются в мышцах, клетках головного мозга (астроцитах) и почках [3, 109]. При этом аммиак детоксицируется преимущественно скелетной мышечной и нервной тканью. Скелетные мышцы берут на себя функцию печени в качестве первого звена детоксикации аммиака благодаря изменениям в генах, отвечающих за синтез белков, играющих важную роль в снижении концентрации аммиака.

Гипераммониемия приводит к повреждению мышечной ткани и развитию саркопении. В результате мышцы теряют способность эффективно выводить аммиак, который циркулирует в крови. Это создает замкнутый круг, усугубляя проблему гипераммониемии [110].

В рамках МАЖБП и АБП регистрируются повышенные уровни аммиака еще на дофибротических стадиях. Повышенный уровень аммиака в крови, обусловленный снижением активности ферментов, участвующих в уреазиневом цикле, может стать предпосылкой для развития фиброза печени у пациентов с стеатогепатитом. Именно поэтому измерение концентрации аммиака является важным показателем прогрессирования жировой инфильтрации печени [111].

ХЗП вызывают значительное повышение концентрации аммиака в мышечной ткани. Это, в свою очередь, активирует ядерный фактор транскрипции NF- κ B, который стимулирует экспрессию миостатина. В результате происходит подавление миогенеза и усиление аутофагических процессов [40].

В скелетных мышцах аммиак нейтрализуется посредством синтеза глутамина, который служит источником аминокислот с разветвленными боковыми цепями (АКРЦ), в том числе лейцина. Данный механизм может быть причиной уменьшения концентрации АКРЦ в крови больных ЦП. Гипераммониемия и дефицит АКРЦ являются ключевыми факторами развития саркопении, что негативно сказывается на прогнозе заболевания [40, 112-113].

Нарушение функции митохондрий может быть одной из причин, по которым гипераммониемия снижает синтез мышечного белка. Высокая концентрация аммиака в мышцах активизирует катаплероз – процесс удаления промежуточных продуктов метаболизма в цикле трикарбоновых кислот [94]. Это, в свою очередь,

уменьшает уровень альфа-кетоглутарата, что негативно сказывается на работе митохондрий. Исследования также показали, что гипераммониемия провоцирует окислительный стресс, увеличивая образование свободных радикалов [114].

1.5. Клиника, диагностика саркопении

В 2019 году Европейская рабочая группа EWGSOP-2, занимающаяся исследованием саркопении среди пожилых, предложила в своем консенсусном документе три ключевых признака для постановки диагноза: уменьшение мышечной массы, снижение мышечной силы и ухудшение мышечной функции [115]. Чтобы диагностировать саркопению, EWGSOP-2 предлагает использовать опросник SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs, Falls - Сила, Помощь при ходьбе, Вставание со стула, Подъем по лестнице, Падения) [38] как потенциальный метод быстрой диагностики (Таблица 1).

Таблица 1 - Простой опросник для скрининга саркопении (SARC-F) [36]

Вопрос	0 баллов	1 балл	2 балла
Трудно ли респонденту поднять или перенести груз весом 10 фунтов (~4,5 кг)	нетрудно	с некоторым трудом	Не может или с большим трудом
С какими трудностями респондент сталкивается при ходьбе по комнате, использовали ли они вспомогательные средства и нуждались ли в помощи для этого	нетрудно	с некоторым трудом	Не может или использует вспомогательные средств или не может обойтись без посторонней помощи
С какими трудностями респондент сталкивается при вставании со стула или с кровати, и использовал ли он вспомогательные средства, нуждался ли в посторонней помощи для этого	нетрудно	с некоторым трудом	Не может или использует вспомогательные средств а или не может обойтись без посторонней помощи
С какими трудностями респондент сталкивается при подъеме по лестнице из 10 ступеней	нетрудно	с некотором трудом	Не может или с большим трудом
Сколько раз респондент падал за последний год	Не падал	1-3 раза	Более 4 раз

Оценки варьируются от 0 до 10, от 0 до 2 баллов за каждый компонент. Суммарная оценка, равная или превышающая 4 балла, является прогностическим признаком саркопении и неблагоприятным результатом.

Следующим этапом диагностики саркопении является оценка состояния мышечной ткани, а именно – мышечной силы, массы и функции. Измерение силы

захвата является простым и доступным методом диагностики снижения мышечной силы при саркопении, что подтверждается в исследованиях у пациентов [116]. Саркопению диагностируют, если зарегистрировано уменьшение силы и массы мышц. Если же наблюдается снижение не только силы и массы, но и функции мышц, то саркопения классифицируется как тяжелая форма заболевания [36].

Мышечная сила определяется методом кистевой динамометрии. Пациентам предлагается последовательно провести по три измерения на каждой руке с выбором лучшего из полученных результатов. Снижение МС фиксируется при силе сжатия кисти у мужчин <27 кг, при силе сжатия кисти у женщин <16 кг.

Мышечная масса оценивается на основе различной электрической проводимости отдельных компонентов (вода, мышцы, жир, кости) путем БИАСТ. Это неинвазивный, простой, доступный и достаточно точный метод измерения компонентного состава организма, в частности, мышечной и жировой массы. Показателем наличия саркопении является ИАСММ у женщин – менее $5,5$ кг/м², у мужчин – менее 7 кг/м² [3].

Мышечная функция (МФ) у пациентов определяется с помощью набора кратких тестов, которые включают в себя проверку способности вставать со стула и измерение скорости ходьбы на дистанции 4 метра. Уменьшение МФ диагностируется, если пациенту требуется более 15 секунд для пятикратного подъема со стула без опоры, а также если скорость его ходьбы составляет менее $0,8$ м/с (или время прохождения 4 метров превышает 7 секунд), независимо от пола [3, 36].

1.6. Жировая болезнь печени и саркопения

J. Ludwig и соавт. в 1980 г. при исследовании печени лиц, не злоупотреблявших алкоголем, обнаружили гистологическую картину, идентичную таковой при алкогольном гепатите [117]. ЖБП возникает при патологии, имеющей общие патогенетические основы и различную этиологию (Рисунок 3).

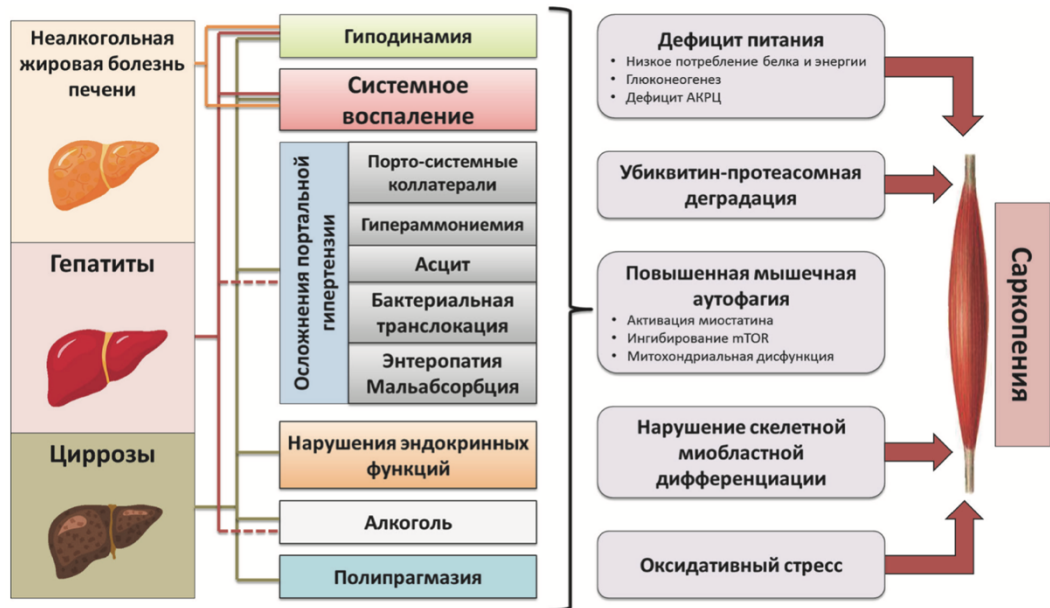


Рисунок 3 - Клинико-патофизиологические взаимосвязи саркопении и патологии печени [118]

Значительную часть данной группы заболеваний составляют алкогольная болезнь печени (АБП) и МАЖБП.

Жировая и алкогольная болезни печени, несмотря на разные причины, имеют общую начальную стадию - жировую дистрофию (стеатоз) печени. При обеих болезнях в печени накапливается избыток жира, что может приводить к увеличению органа. Также обе болезни могут прогрессировать в более тяжелые формы, такие как алкогольный гепатит (в случае алкогольной болезни печени) и неалкогольный стеатогепатит (в случае жировой болезни печени, не связанной с алкоголем), а затем в цирроз печени.

1.6.1. Неалкогольная жировая болезнь печени

На сегодняшний день доказано влияние саркопении на развитие метаболических нарушений, в том числе у пациентов с МАЖБП [1].

У пациентов с МАЖБП отмечается более быстрая потеря массы скелетных мышц, особенно по мере прогрессирования фиброза печени [119] и кроме того, снижается мышечная сила [120].

Вместе с тем недостаточно исследований, посвященных выявлению особенностей течения саркопении при циррозе печени (ЦП) в исходе МАЖБП. Но в целом, саркопения у пациентов с ЦП наблюдается у 43%, саркопеническое ожирение (низкая мышечная масса с ожирением) - у 26% и миостеатоз - у 52% [16]. Саркопения при ЦП может повысить риск смерти в два раза, приводит к увеличению частоты инфекций, гипераммониемии, клинически значимой энцефалопатии, а также длительности госпитализации после трансплантации органов [17-18, 121].

Избыточный вес или ожирение, измеряемые индексом массы тела, обратно связаны с риском саркопении [15, 41, 57]. Однако эта обратная связь может быть искажена мышечной массой, которая положительно коррелирует с индексом массы тела [15]. После поправки на количество мышц более высокий индекс массы тела был связан с повышенным риском саркопении [15]. Эта связь частично согласуется с положительной связью между площадью висцерального жира (более точным показателем накопления жира) и риском саркопении [122], что указывает на то, что избыточный жир сам по себе не является защитным фактором от саркопении. Напротив, саркопеническое ожирение, поражающее 11% пожилых людей во всем мире, связано с различными неблагоприятными последствиями [57].

1.6.2. Алкогольная болезнь печени

Многофакторная патофизиология саркопении при АБП включает в себя дефицит питательных веществ, нарушение регуляции обмена веществ, воспаление и гормональный дисбаланс, каждый из которых играет жизненно важную роль в развитии и прогрессировании мышечной атрофии [123-124].

Распространенность саркопении среди пациентов с АБП тревожно высока, и исследования показывают, что ею страдают почти 50% этих людей, особенно с декомпенсированным ЦП [125].

Прямое токсическое действие алкоголя на мышечную ткань оказывается путем подавления синтеза мышечного белка. Алкоголь и его метаболит

ацетальдегид напрямую ингибируют ключевые сигнальные пути синтеза белка, в первую очередь mTORC1 (мишень рапамицина у млекопитающих комплекс 1). Это центральный "переключатель" анаболизма в мышцах. При его подавлении клетка теряет способность строить новые белковые структуры даже при адекватном поступлении аминокислот. Развивается митохондриальная дисфункция вследствие повреждения митохондрий ацетальдегидом в мышечных клетках, нарушая производство энергии (аденозинтрифосфата (АТФ)). Это приводит к усилению окислительного стресса, накоплению АФК [26].

Значимая роль в генезе саркопении отводится гипераммониемии. В скелетных мышцах аммиак напрямую активирует экспрессию гена миостатина, приводящего к атрофии мышечных волокон. Высокий уровень аммиака нарушает процессы клеточного аутофагии в миоцитах, что ведет к накоплению поврежденных органелл и белков. В конечном итоге, это может запускать апоптоз мышечных волокон [19].

Такие факторы, как недостаточное потребление питательных веществ, низкая физическая активность и катаболические эффекты хронического употребления алкоголя, в значительной степени способствуют возникновению этого состояния [18].

1.6.3. Метаболически ассоциированная алкогольная болезнь печени

В настоящее время установлено, что существуют перекрестные биологические процессы, которые могут способствовать развитию как МАЖБП, так и заболеваний печени, связанных с избыточным употреблением алкоголя. В 2023 г. было разработано консенсусное заявление Delphi по изменению номенклатуры «неалкогольная жировая болезнь печени» на термин «связанная с метаболической дисфункцией алкогольная болезнь печени» (МетАБП), который объединяет пациентов с МАЖБП независимо от количества и характера потребления алкоголя [55].

Хотя МАЖБП и АБП имеют различные причины возникновения, они оба наносят ущерб гепатоцитам схожими путями. Комбинация даже небольших количеств алкоголя с метаболическими факторами риска МАЖБП создает синергетический эффект, который существенно ухудшает течение болезни и прогноз для пациента [15, 126].

1.6.4. Фенотипы саркопении

В клинической практике довольно часто встречается снижение мышечной массы в сочетании с другими нарушениями состава тела – повышенной жировой массой (саркопеническое ожирение), сниженной плотностью костей (остеосаркопения), либо и тем, и другим (остеосаркопеническое ожирение) [3, 27, 29].

Диагностика изолированной саркопении (миопении) описана выше.

Саркопеническое ожирение и остеосаркопеническое ожирение – два наиболее опасных в отношении прогноза метаболических нарушений, ассоциированных с высоким уровнем коморбидности и смертности. Имеются данные о многократном повышении риска сахарного диабета, артериальной гипертензии и дислипидемии у пациентов, имеющих саркопеническое ожирение [3, 30, 119, 127].

Саркопеническое ожирение

Саркопеническое ожирение – это состояние, характеризующееся сочетанием сниженной мышечной массы и избыточного накопления жира, особенно висцерального [28].

На сегодняшний день в МКБ 10 отсутствует код для саркопенического ожирения, его рабочее определение и дифференциальная диагностика постоянно совершенствуются. Возраст является фактором риска, но саркопеническое ожирение встречается не только у пожилых [128].

Саркопеническое ожирение – это самостоятельное клиническое осложнение, отличающееся от ожирения или саркопении по отдельности. Взаимодействие

жировой ткани и сниженной мышечной массы повышает риск метаболических и функциональных нарушений по сравнению с совокупным риском, вызванным каждым заболеванием отдельно [47, 129-130]. Данное состояние часто сочетается с МАЖБП/МАЖБП и ассоциировано с высокими кардиальными и метаболическими рисками [27].

Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN) и Европейской ассоциацией по изучению ожирения (EASO) предложен диагностический алгоритм для выявления саркопенического ожирения [131]: скрининг пациентов с повышенным индексом массы тела ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ или повышенной окружностью талии ($> 94 \text{ см}$ – для мужчин, $> 80 \text{ см}$ – для женщин) и показателями вероятной саркопении (симптомы, клиническое подозрение и/или опросники) с последующей диагностикой пациентов путем тестирования мышечной функции, анализа состава тела и определением стадии [3].

Остеосаркопения

Саркопения и остеопороз в сочетании значительно повышают риск переломов и смертности [29]. На мышечную и костную ткани влияют общие эндокринные факторы, такие как витамин D, гормон роста, ИФР-1, тестостерон, эстрогены и другие гормоны [132]. Снижение мышечной массы связано с уменьшением плотности кости, а увеличение силы мышц стимулирует остеогенез [133-134].

Несмотря на общие факторы риска, процессы старения мышечной и костной тканей гетерогенны и требуют дальнейшего изучения. Снижение мышечной массы и функции связано с низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ), повышенным риском падений и ухудшением качества жизни [135-136]. У пожилых женщин с остеопорозом наблюдаются более низкие показатели массы тела и мышечной массы.

Остеосаркопеническое ожирение

В 2022 году было описано развитие остеосаркопенического ожирения при "Лонг-ковиде" и "постковидном синдроме" [127]. COVID-19 приводит к катаболизму мышечных белков из-за снижения активности и социальной изоляции,

что способствует развитию саркопении, особенно у пожилых. Хроническое воспаление снижает остеобластогенез и вызывает потерю костной массы, усугубляя саркопению. COVID-19 также характеризуется формированием остеометаболического фенотипа с гипокальциемией, дефицитом витамина D и высокой частотой переломов позвоночника [136].

1.7. Подходы к терапии

1.7.1. Немедикаментозные меры профилактики

Наиболее изучены методы немедикаментозной коррекции (гипокалорийная, высокобелковая диеты или их комбинация/ физическая активность).

Диета

При МАЖБП рекомендуется средиземноморская диета, положительно влияющая на факторы риска саркопении [137-138]. При прогрессирующей МАЖБП и СО показана гипокалорийная диета, снижение веса >10% улучшает состояние и течение МАЖБП [10, 139]. Пациентам с МАЖБП без избыточного веса рекомендована сбалансированная диета по принципам средиземноморского типа для профилактики ИР, ССЗ и саркопении [140].

Лечение саркопении при МАЖБП требует оценки мышечной потери и фенотипа. При саркопеническом ожирении эффективно ограничение калорий, при недостаточном питании важна профилактика потери мышечной массы [20]. Диета должна сочетаться с аэробными и силовыми тренировками. У пациентов с МАЖБП и саркопенией важен учет тяжести заболевания и нутритивного статуса. При компенсированном ЦП и ожирении снижение веса за счет образа жизни снижает портальное давление.

У подавляющего большинства лиц, злоупотребляющих алкоголем, выявляют алиментарные нарушения. Наиболее часто наблюдаются выраженная белковая недостаточность, дефицит тиамин (витамин B1), фолиевой кислоты, пиридоксина (витамин B6), цинка, витаминов A и D. Тяжесть нутритивных нарушений

коррелирует с тяжестью течения заболевания печени и жизненным прогнозом [13]. Пациентам с АБП показано полноценное энтеральное питание, назначение калорийного пищевого рациона (35-40 ккал/кг массы тела) с высоким содержанием белка (1,2–1,5 г на 1 кг массы тела в сутки) [3, 12].

Белок в рационе пациента с АБП должен быть представлен преимущественно протеинами растительного происхождения и лактальбумином ввиду их лучшей переносимости. Калорийность пищи обеспечивается адекватным поступлением жиров и углеводов. При невозможности получения необходимого количества питательных веществ из пищи необходимо использовать специальное энтеральное питание. Рекомендовано пациентам с АБП и наличием признаков печеночной энцефалопатии ежедневное потребление белка от 1,2 до 1,5 г/кг с целью снижения выраженности гипераммониемии и профилактики ПЭ [141].

При ЦП (осложнение ЖБП) рекомендации по питанию модифицированы для предотвращения голодания и распада белка.

Американская ассоциация по изучению печени и Европейское общество клинического питания и метаболизма (ESPEN) рекомендуют пациентам с ЖБП и ЦП [28, 93, 142]:

- Индивидуальная гипокалорийная диета (1200-1500 ккал/сут или снижение на 500-1000 ккал/сут).
- Рекомендуется употреблять не меньше 1,2-2 граммов белка на килограмм веса ежедневно. В качестве источников белка подходят курица, рыба, яйца, орехи, чечевица и соя. При этом, суточная калорийность должна составлять около 35 ккал на килограмм веса.
- Частые приемы пищи (3-5 раз в день) с промежутками менее 4-6 часов и перекус перед сном (белок + ≥ 50 г. сложных углеводов).
- При асците и отеках для расчета пищевой ценности использовать сухую массу тела (масса тела после парацентеза или до задержки жидкости, либо с учетом процента тяжести асцита и отеков).

Целесообразно обогащать рацион продуктами высокой биологической ценности из-за бедности современных продуктов питания витаминами и

микроэлементами в качестве сиппинга [143]. Однако эти добавки неэффективны для увеличения мышечной массы без физических упражнений [144].

Рекомендации ESPEN (2019) для пациентов с МАЖБП и сопутствующими заболеваниями включают энтеральное/парентеральное питание с 25-30 ккал/кг/сут и 2,0-2,5 г. белка/кг/сут идеальной массы тела для предотвращения потери мышечной массы, хотя в клинической практике это часто не учитывается [145].

Клинические рекомендации подчеркивают важность предотвращения потери мышечной массы у пациентов с ЦП. ESPEN учитывает наличие саркопении при определении суточной нормы белка. Допускается употребление растительного белка вместо животного, особенно при плохой переносимости последнего. Рекомендуется придерживаться этих рекомендаций и в отношении саркопении при МАЖБП.

Физические упражнения

Пациентам с МАЖБП без избыточной массы тела/ожирения для уменьшения ИР, профилактики ССЗ и саркопении, уменьшения висцерального жира рекомендуется регулярная физическая активность в дополнение к диете.

Обратная связь между физическими нагрузками и маркерами системного воспаления продемонстрирована в крупных популяционных исследованиях. Это, в частности, реализуется за счет улучшения функции эндотелия через повышение экспрессии и фосфорилирования белка эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS) и в результате модуляции внутриклеточных сигнальных путей, включающих свободные радикалы кислорода и миокины [86]. Результаты использования физических упражнений для профилактики саркопении неоднозначны. При рекомендациях повышения физической активности, например, в крупном литературном обзоре Vlietstra L. и соавт. (23 исследования и 1252 пожилых человека с саркопенией) было показано ограниченное влияние на мышечную массу при улучшении мышечной функции и физической активности [3, 146-147]. Вместе с тем, физическая активность однозначно улучшает психическое здоровье, качество жизни, самочувствие и является профилактикой когнитивных нарушений.

В связи с тем, что физические упражнения имеют решающее значение для поддержания здорового энергетического баланса, то, в сочетании с правильной диетой, они приводят к положительному результату в предупреждении и лечении вторичной саркопении. Также физические упражнения служат мощным анаболическим стимулом, позволяющим увеличить мышечную силу, равновесие, походку и аэробную производительность [75, 148-149].

Аэробные упражнения снижают массу тела и ИМТ, но приводят к изменениям в составе жировой ткани и уменьшению объема мышц ног у пожилых [150].

Наиболее эффективным способом борьбы с саркопенией могут быть силовые тренировки, которые, в отличие от аэробных упражнений, приводят к гипертрофии мышечных волокон и увеличению мышечной силы. Силовые тренировки проводятся с использованием свободных весов, тренажеров, эластичных лент и мешков с песком [115, 151].

Оптимальная частота занятий составляет от трех до пяти раз в неделю, при этом вес может быть достаточно малым [151].

Комбинированные тренировки – сочетание аэробных и силовых упражнений в рамках одного занятия или в течение недели с участием нижних конечностей снижает вес, жировую массу и увеличивает массу мышц. Но при этом есть исследования, в которых пациенты выполняли только различные виды ходьбы с положительным влиянием на мышечную массу [152].

Увеличение потребления белка во время низкокалорийной диеты в сочетании с физическими нагрузками может компенсировать потерю мышечной массы, при этом это касается использования, например, белковых добавок в виде молочных коктейлей (13,53 г. белка, 7 г. незаменимых аминокислот) [153], животного белка [154], сывороточного протеина [155].

При саркопении и МАЖБП необходим индивидуальный подход к планированию и контролю физической активности [156]. При ограничении подвижности или плохой переносимости аэробных тренировок должны превалировать силовые нагрузки [25].

Упражнения на выносливость повышают окислительную способность скелетных мышц и способствуют более быстрому метаболизму белка во время силовых тренировок [157].

У пациентов с ЦП для увеличения мышечной массы также необходимы тренировки с отягощениями. Несмотря на то, что физические упражнения увеличивают выработку аммиака в мышцах и портальное давление [158], что может иметь неблагоприятные последствия для пациентов с ЦП. При саркопении можно рекомендовать тренировки средней интенсивности [159].

У пациентов с саркопенией при МАЖБП важно правильное сочетание аэробных (ходьба, бег, плавание, танцы, велосипед и др.) и анаэробных (силовые) упражнения [70].

Рекомендуются физические тренировки с использованием комплексного подхода и тренировкой, прежде всего, больших групп мышц (груди, спины, ног, включая мышцы ягодиц). Низкоинтенсивные силовые тренировки ($\leq 50\%$ от индивидуально определенного одноповторного максимума (ОПМ)) считаются достаточными для улучшения силы, но также рекомендуются и высокоинтенсивные тренировки (80% ОПМ) для достижения максимального увеличения силы. Могут рассматриваться смешанные (мультимодальные) тренировки и силовые тренировки с ограничением кровотока. Последние (также известные как «окклюзионные» тренировки) позволяют достичь тех же или лучших результатов при использовании легких весов, что полезно при ограниченных возможностях пациентов [160].

Экспертный обзор AGA (Американская гастроэнтерологическая ассоциация) 2019г рекомендует [25]:

1) 150-300 минут аэробных упражнений средней интенсивности или 75-150 минут аэробных упражнений высокой интенсивности в неделю (например, ходьба, велотренажер);

2) в качестве дополнительного элемента можно включить силовые упражнения, такие как работа с весами;

В рамках клинических рекомендаций для пациентов с МАЖБП излагаются подходы к терапии: рекомендуется заниматься физической активностью с умеренной интенсивностью от 150 до 300 минут в течение недели, либо с высокой интенсивностью – от 75 до 150 минут. Можно также комбинировать эти виды нагрузок. Кроме того, не менее двух раз в неделю нужно посещать зал для силовых тренировок [161].

Кроме того, можно использовать специальные электронные приложения, контролирующие тренировочный процесс.

1.7.2. Фармакологические способы коррекции

Вопросы медикаментозной коррекции являются наиболее сложными. Для фармакологической терапии саркопении в сочетании с МАЖБП сегодня изучается использование тестостерона, моноклональных антител, L-орнитин-L-аспартата, антибиотиков, лактулозы и ряда других лекарственных средств. Следует подчеркнуть, что в настоящее время не существует одобренных препаратов для лечения саркопении, ассоциированной с ЖБП.

Основными принципами лечения саркопении при МАЖБП является влияние на причинные факторы развития саркопении: воспалительные реакции, метаболические изменения, окислительный стресс, апоптоз/старение и миостеатоз, также хроническое вялотекущее воспаление и окислительный стресс.

Тестостерон может способствовать росту мышечной и костной ткани, особенно если его уровень изначально понижен. Однако, использование этого гормона сопряжено с рядом побочных эффектов, таких как сердечно-сосудистые заболевания, задержка жидкости, гинекомастия, апноэ и повышенный риск развития раковых заболеваний [24, 162]. Несмотря на то, что тестостерон применяется для повышения мышечной массы, его эффективность варьируется в зависимости от возраста пациента, начального уровня тестостерона и метода введения препарата [163]. В связи с этим, его назначение у пациентов с хроническими заболеваниями печени остается спорным и требует дальнейшего

изучения [24, 163]. Пациенты, страдающие заболеваниями печени, в том числе циррозом, и саркопенией, часто демонстрируют пониженные уровни тестостерона. Исследования показали, что введение тестостерона ундеканоата увеличивает мышечную массу, костную массу и снижает жировую массу у мужчин с циррозом [164]. Агонист рецепторов андрогенов LPCN 1148 показал улучшение саркопении у пациентов с ЦП по данным КТ и является перспективным для лечения пациентов с саркопенией [165]. Заместительная терапия гормоном роста может увеличить мышечную массу за счёт повышения уровня ИФР-1 в крови [166].

Система миостатин-активин-фоллистатин-ингибин играет ключевую роль в поддержании мышечной и костной массы при потере веса. Активины и миостатин способствуют разрушению мышц, а фоллистатины подавляют их действие, сохраняя мышечную массу. Моноклональные антитела (бимагрумаб, тревогрумаб, гаретосмаб), блокирующие эти процессы, демонстрируют перспективы в снижении веса без потери мышечной массы. Бимагрумаб, блокируя рецепторы активина ПВ типа, снижает жировую массу, увеличивает мышечную массу и улучшает метаболизм [167]. Тревогрумаб нацелен на миостатин, а ACE-083 на основе фоллистатина нейтрализует миостатины и активины [133, 98]. Сейчас изучаются экзеркины (ИЛ-6, ИЛ-15, FGF-21 и др.), трансплантация мезенхимальных стволовых клеток, трансплантация митохондрий и секретом стволовых клеток для улучшения физической работоспособности и предотвращения потери мышечной массы [168-170].

Долгосрочные стратегии снижения уровня аммиака потенциально могут увеличить мышечную массу и силу, но требуются подтверждающие исследования [171]. Эксперименты на мышцах с НАСГ показали, что раннее лечение L-орнитин-L-аспаратом (LOLA) предотвращает миостеатоз и улучшает качество мышц, при этом не влияя на детоксикацию аммиака или заболевание печени [172]. LOLA также способствует адаптации к физическим нагрузкам.

Клинические исследования рекомендуют назначение орнитина аспартата в дозе 9 г/сут для коррекции гипераммониемии у пациентов с МАЖБП в течение не менее 12 недель [173]. Применение LOLA у пациентов с МАЖБП на стадии

стеатоза и потерей мышечной массы показало положительные эффекты: увеличение мышечной массы, улучшение когнитивных функций, сокращение времени пребывания в стационаре и улучшение качества жизни [174]. Добавление LOLA к терапии значительно снижает уровень аммиака и показатели саркопении у пациентов с различными типами МАЖБП [175].

В комплексной терапии с рифаксиминном у пациентов с декомпенсированным ЦП и гипераммониемией L-орнитин-L-аспартат статистически достоверно увеличивает массу, силу и функцию мышц [176].

Установлено, что добавки эргокальциферола увеличивают мышечную силу, но не влияют на мышечную массу [177], сочетание белка и витамина D может улучшить такие функции, как подъем по лестнице, в дополнение к увеличению мышечной массы [131].

На сегодняшний день нет единых, официально признанных методов лечения этой болезни. Лечение саркопении – это длительный процесс, требующий комплексного подхода. В его основе лежат физическая активность, правильное питание и медикаментозная терапия.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Данное исследование было выполнено в ГБУЗ «Городской клинической больнице имени В.М.Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, являющейся клинической базой кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ РФ (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Никитин И.Г.).

Научная работа одобрена локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (протокол № 235 от 18.12.2023). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и анализ их данных.

В исследование включено 145 пациентов, из них 51% (75/145) – женщины, 49% (71/145) – мужчины. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $55,1 \pm 12,06$ лет.

Пациенты для участия в исследовании отбирались на основе установленных критериев включения и невключения.

Критерии включения

- Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет с НАЖБП, АБП и МетАБП;
- Пациенты, подписавшие информированное согласие на обследование и публикацию полученных результатов.

Критерии невключения

- Пациенты с наличием декомпенсированных заболеваний сердца, легких, печени, почек и злокачественных опухолей;
- Пациенты с наличием активной наркомании, токсикомании за 12 недель до включения в исследование, острых инфекционных заболеваний, ВИЧ, вирусных гепатитов;

– Пациенты с выраженными когнитивными нарушениями и психическими заболеваниями;

– Пациенты, не подписавшие информированное согласие.

Данное диссертационное исследование является одномоментным (поперечным) наблюдением.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 4.

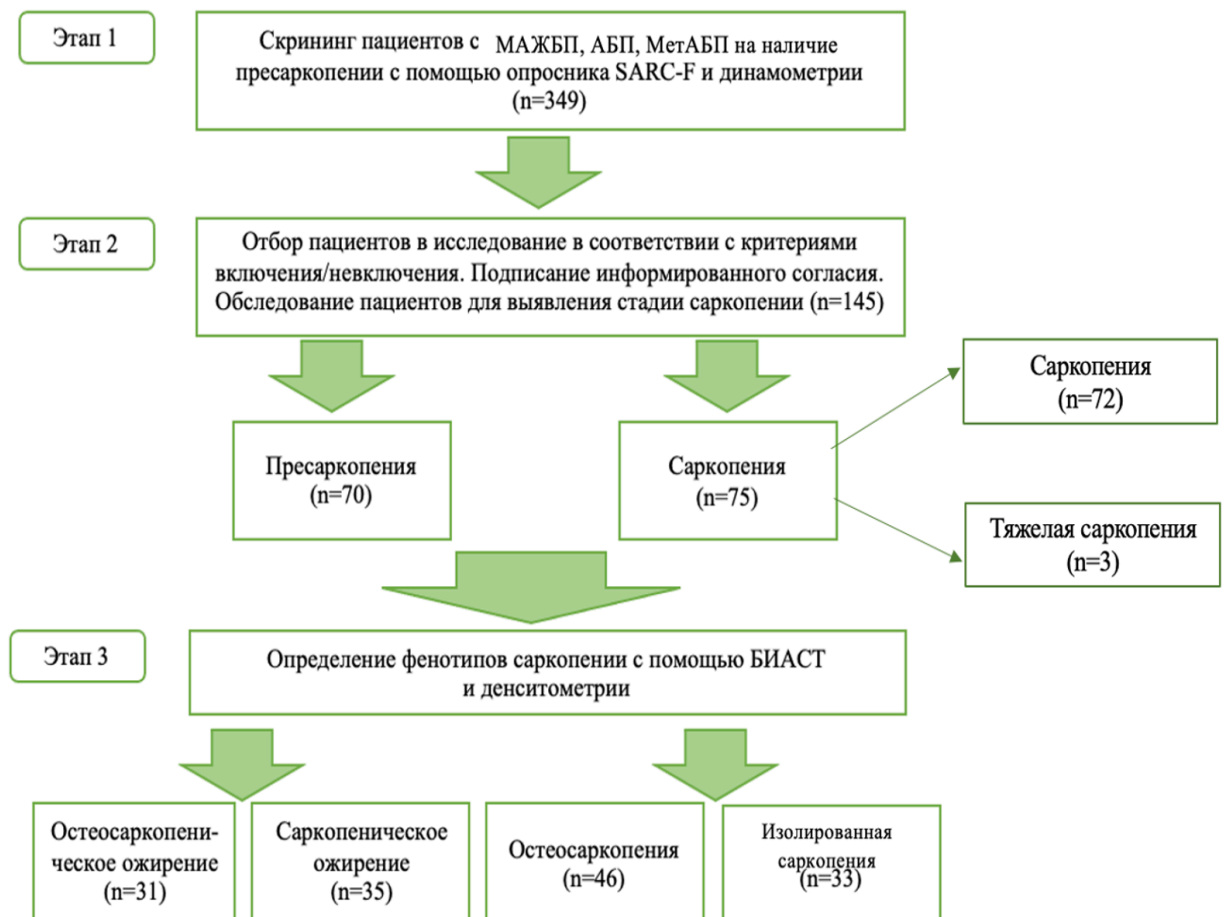


Рисунок 4 - Дизайн исследования

2.2. Клинические и параклинические методы исследования

Всем пациентам проводилось клиническое обследование, включавшее анализ жалоб и анамнеза, а также физикальный осмотр.

Диагноз МАЖБП устанавливался с помощью результатов ультразвукового исследования брюшной полости и индекса жировой дистрофии печени FLI (EASL, 2016 г.). При наличии у пациентов МАЖБП и избыточного употребления алкоголя, устанавливался диагноз МетАБП в соответствии с новой номенклатурой жировой болезни печени [6, 10]. Избыточным приемом алкоголя принято считать 140–350 г в неделю этанола для женщин и 210–420 г в неделю для мужчин; 20–50 г в день этанола для женщин и 30–60 г в день этанола для мужчин [12].

Диагноз АБП устанавливался на основе выявления хронической алкогольной интоксикации с помощью анкеты AUDIT (ВОЗ, 2000 г.) [12], анамнестических данных и консультации психиатра (Рисунок 5 и Рисунок 6).

AUDIT
(тест для оценки потребления алкоголя)

Одна единица алкоголя – 10 г чистого, или абсолютного, спирта.



2,1 единицы
500 мл
5,2%-ного пива



1,1 единицы
120 мл
12%-ного вина



1,3 единицы
40 мл
40%-ного крепкого алкоголя

AUDIT – C (сокращенная версия AUDIT)

Вопросы	Баллы					Ваши баллы
	0	1	2	3	4	
1. Как часто Вы употребляете напитки с содержанием алкоголя?	Никогда	Примерно раз в месяц или реже	2-4 раза в месяц	2-3 раза в неделю	4 раза в неделю или чаще	
2. Сколько единиц алкоголя вы обычно выпиваете за раз? Формула расчета количества алкогольных единиц: количество (литры) x крепость (%) x 0,789 = количество единиц алкоголя. Например: 0,5 пива x 5,2% x 0,789 = 2,1 единиц алкоголя.	1-2	3-4	5-6	7-9	10+	
3. Как часто Вы выпиваете 6 и более единиц алкоголя за раз?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый и почти каждый день	
Сумма баллов:						

Пожалуйста, продолжайте заполнять анкету, если
 А) Вы женщина и Ваш результат теста больше или равен 4
 Б) Вы мужчина и Ваш результат теста больше или равен 5

Меньшая полученная сумма баллов становится Вашим окончательным результатом.
 Смотрите комментарий на обороте.

Рисунок 5 - опросник AUDIT (1 страница)

Следующие вопросы теста AUDIT

Вопросы	Баллы					Ваши баллы
	0	1	2	3	4	
4. Как часто за последний год случилось так, что, начав употреблять алкоголь, Вы уже не могли остановиться?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	
5. Как часто за последний год из-за употребления алкоголя Вы не делали чего-то, чего от Вас ожидали?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	
6. Как часто за последний год наутро после обильного употребления алкоголя Вам требовался какой-нибудь содержащий напиток, чтобы преодолеть похмелье?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	
7. Как часто за последний год из-за употребления алкоголя Вы испытывали чувство вины или сожаления?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	
8. Как часто за последний год случилось так, что наутро после употребления алкоголя Вы не помнили происшедшего накануне вечером?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	
9. Вы сами или кто-то другой получал травмы в результате употребления алкоголя?	Нет		Да, но не в течение последнего года		Да, в течение последнего года	
10. Бывало ли так, что близкий человек, друг, врач или кто-то другой беспокоился об употреблении Вами алкоголя либо советовал его сократить?	Нет		Да, но не в течение последнего года		Да, в течение последнего года	
Сумма баллов:						

Комментарий к сумме баллов:

0 - 7 низкий уровень риска. Вероятность нанесения вреда здоровью при таком уровне потребления алкоголя невелика. Рекомендуется не увеличивать количества потребляемого алкоголя.

8 – 15 угрожающее здоровью потребление. При таком уровне потребления алкоголя повышен риск возникновения нарушений здоровья (сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, онкологических заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта). **Рекомендуется сократить употребление алкоголя.**

16 – 19 злоупотребление алкоголем. Такой уровень потребления наносит вред психическому и физическому здоровью. Необходимо сократить употребление алкоголя.

20+ возможная зависимость. Такой уровень потребления наносит вред психическому и физическому здоровью. Необходимо сократить употребление алкоголя или отказаться от него.

Рисунок 6 - опросник AUDIT (2 страница)

Скрининг пациентов для выявления саркопении проводился с помощью опросника SARC-F в соответствии с критериями EWGSOP2 [36]. При наличии 4 и более баллов устанавливалась вероятная саркопения.

Определение индекса массы тела (ИМТ) производилось по формуле Кетле (формула 1):

$$\text{ИМТ, кг/м}^2 = \frac{\text{вес пациента, кг}}{\text{рост пациента}^2, \text{ м}^2} \quad (1)$$

Для определения мышечной функции применялась батарея тестов SPPB, которая выполняется в три этапа: тест на равновесие, тест скорости ходьбы, тест на скорость подъема со стула (Рисунок 7). Критерием снижения мышечной функции рекомендовано считать ≤ 9 баллов (EWGSOP2) и ≤ 8 баллов (AWGS).

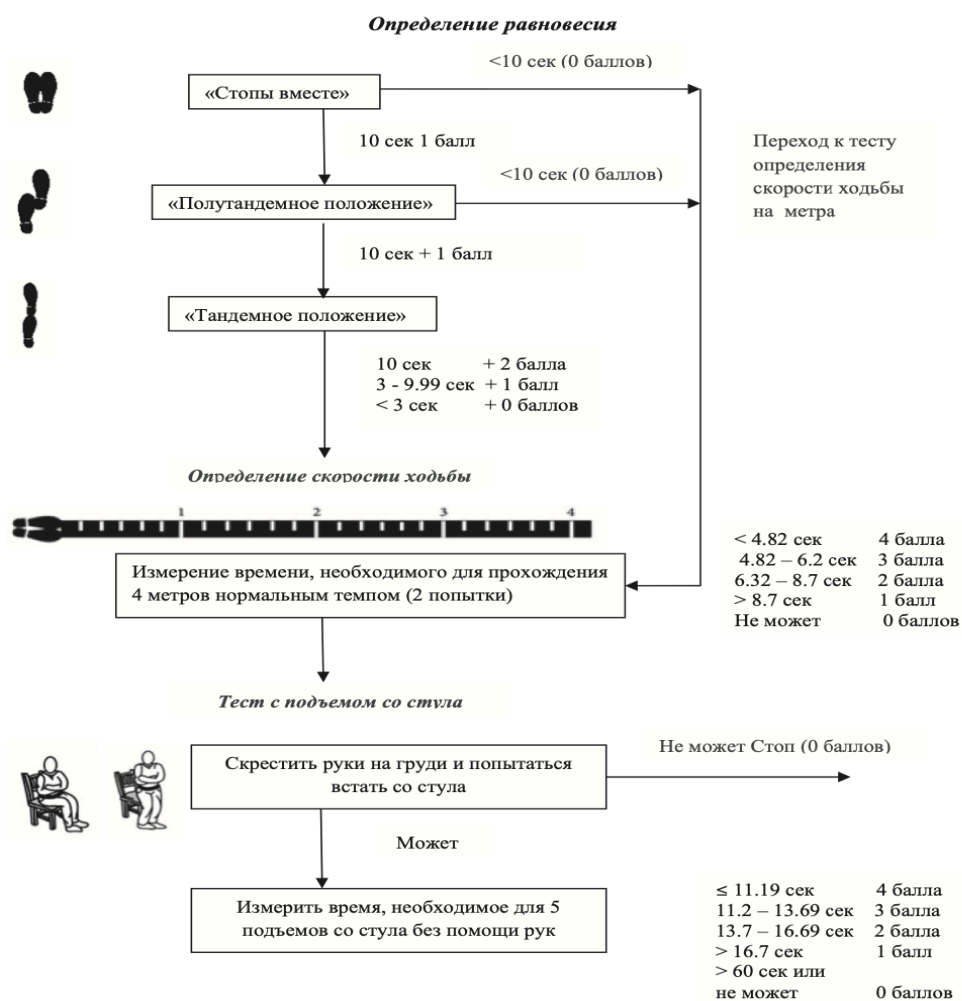


Рисунок 7 - Батарея тестов физического функционирования (SPPB)

Для определения уровня усталости применялся опросник Fatigue Severity Scale (FSS), представленный на Рисунке 8. Участники исследования отвечали на каждый вопрос, используя 7-балльную шкалу Ликерта, где 1 балл соответствовал полному несогласию, а 7 баллов - полному согласию с утверждением. Пороговой точкой клинически значимой усталости являются значения ≥ 4 [178]. Установлено, что значения FSS, равные или превышающие 4, свидетельствуют о клинически значимой усталости [178]. Оценку результатов FSS можно провести двумя способами: рассчитав общий балл или вычислив среднее значение по девяти пунктам. Чем выше полученный балл, тем сильнее выражена усталость.

Тест связи чисел
ВАРИАНТ 1

1

ФИО _____

Дата _____ Время выполнения теста (сек.) _____

Фамилия лица, проводящего тестирование _____

№ истории болезни _____

Подпись пациента _____

Рисунок 9 - Тест связи чисел

При его выполнении пациент последовательно соединял цифры от 1 до 25, напечатанные вразброс на листе бумаги. Норма выполнения теста - 40 с и менее.

2.3. Лабораторные методы исследования

Для проведения общих и биохимических анализов крови больным при их госпитализации осуществляли забор венозной крови путем венепункции.

Общий анализ крови проводился с помощью автоматизированной системы Celltac α MEK-6318K (Япония) с применением реагентов одноименной фирмы. Определялись такие показатели, как гемоглобин, гематокрит, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты.

Биохимический анализ крови выполнялся на анализаторах «Metrolab 2300 plus» (Аргентина) и «Advia 1800» (США). В ходе исследования регистрировались следующие параметры: общий билирубин и его фракции, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, общий белок, альбумин, мочеви́на, креатинин, глюкоза, амилаза, электролиты

(калий, натрий, хлор), СРБ, витамин D, общий и ионизированный кальций, гликированный гемоглобин, холестерин, ЛПВП, триглицериды, ЛПВП. У некоторых пациентов определялись также Т3, Т4, ТТГ, С-пептид, кальцитонин.

Показатели гемостаза определялись с помощью автоматического анализатора «CA-1500 SYSMEX» (Япония). Исследовались такие параметры, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген.

Определение концентрации аммиака в капиллярной крови осуществлялось с использованием портативного фотометрического анализатора PocketChem-4140, произведенного в Японии и получившего регистрацию в Российской Федерации в 2018г. Анализ проводился на образце капиллярной крови, взятой из пальца пациента натошак. Нормальные значения аммиака в крови составляют диапазон от 15 до 60 мкмоль/л.

2.4. Инструментальные методы обследования

Для проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства был использован аппарат «PHILIPS Medicine System» (Германия). В процессе исследования определялись размеры, форма и структура паренхимы печени, поджелудочной железы, селезенки и почек.

Для измерения определения уровня мышечной силы применялась кистевая динамометрия. Тестирование осуществлялось с применением устройства «ДК-140» (Россия). В ходе эксперимента пациент принимал сидячее или стоячее положение, руку отводят от туловища до получения с ним прямого угла. Измерения выполнялись на доминирующей руке, а результат представлял собой среднее значение трех подряд сделанных измерений.

Для определения снижения мышечной силы в рамках критериев EWGSOP2 устанавливались пороговые показатели: 27 килограмм для мужчин и 16 килограмм для женщин, ниже которых свидетельствовало о снижении мышечной силы.

Мышечная масса определялась с помощью биоимпедансного анализа состава тела на анализаторе «ABC-01 МЕДАСС» (Россия) с базовой программой оценки состава тела ABC-01-03612.

В ходе биоимпедансометрии проводилось измерение массы мышечной и жировой массы. Согласно рекомендациям EWGSOP2 для расчёта аппендикулярной массы скелетной мускулатуры использовалось уравнение Sergi и соавт., 2015 [157] для стандартизации измерений (формула 2):

$$ACMM = -3,964 + (0,227*PI) + (0,095*вес) + (1,384*пол) + (0,064*PC) \quad (2),$$

где ACMM – аппендикулярная скелетно-мышечная масса, кг; PI – резистивный индекс, см²/Ом; вес – масса тела, кг; пол (мужчины – 1, женщины – 0); PC – реактивное сопротивление, Ом.

На основании полученной аппендикулярной скелетно-мышечной массы (ACMM) произведен расчет индекса аппендикулярной скелетно-мышечной массы (ИАСММ) для корректировки с учетом размеров тела по формуле 3:

$$ИАСМ \text{ кг/м}^2 = ACMM, \text{ кг} / \text{рост, м}^2 \quad (3)$$

Пороговыми значениями индекса аппендикулярной скелетно-мышечной массы согласно критериям EWGSOP2 для диагностики саркопении приняты менее 7,0 кг/м² для мужчин и 5,5 кг/м² у женщин [57].

Количественную характеристику жирового компонента устанавливали по данным биоимпедансного анализа состава тела посредством нормированного по полу индекса жировой массы (ИЖМ). ИЖМ рассчитывали путем деления полученную в ходе биоимпедансного исследования абсолютную величину жировой массы на квадрат длины тела обследуемого.

Учитывая отсутствие унифицированных критериев для ИЖМ, в работе использовали пороговые значения, рекомендованные для российских пациентов по данным биоимпедансного анализатора ABC-01 «Медасс»: верхняя граница нормы (P85) для мужчин составила 6,5 кг/м², для женщин — 9,5 кг/м²; нижняя граница (P15) — 3,1 и 5,3 кг/м² соответственно [161].

Плотность костной ткани определялась с помощью рентгеновской денситометрии на аппарате «GE Lunar Prodigy» (США). Нормы денситометрии оцениваются по Т-критерию (сравнение с молодым здоровым человеком) и Z-критерию (сравнение с возрастной нормой), где норма по Т-критерию: от +2,5 до -1,0 SD, остеопения: от -1,0 до -2,5 SD, а остеопороз: менее -2,5 SD.

2.5. Статистический анализ данных

Статистическая обработка и визуализация осуществлялась с помощью Microsoft Excel 2016 (“Microsoft Corp.”, США), языка программирования R 4.4.2 (США) и пакетов readxl, dplyr, purrr, ggplot2, stringr, tidyr, ggpubr, rlang, cowplot, tibble, rstatix, reshape2, orcats, gtsummary, ggbeeswarm, rcompanion, corrplot, Hmisc, ggcorrplot, psych, pROC, brms.

Описательная статистика включала в себя анализ распределения данных: для числовых — медиана с квартилями [Q1; Q3]; для категориальных — абсолютные значения и проценты. Статистической значимостью для всех сравнений устанавливался на уровне 0,05. Для сравнения независимых выборок применялись χ^2 Пирсона для категориальных данных или критерий Краскела-Уоллиса для числовых. Для post hoc анализа критерий Фишера и критерий Манна-Уитни, соответственно.

Корреляционный анализ проводился с помощью критерия Спирмена, коэффициенты корреляции были визуализированы с помощью хитмапа.

При проведении однофакторного анализа для саркопении для каждого исследуемого фактора строились отдельные логистические регрессии. Коэффициенты регрессии были экспонированы для получения отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами. В многофакторный анализ пошагово включались показатели, которые продемонстрировали значимые различия.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика пациентов

В зависимости от этиологии заболевания печени пациенты разделены на три группы: МАЖБП (51/145 (35,2 %) пациент), АБП (47/145 (32,4 %) пациентов) и МетАБП (47/145 (32,4 %) пациентов). Пациенты распределены по группам равномерно с незначительным преобладанием пациентов в группе МАЖБП (Рисунок 10).

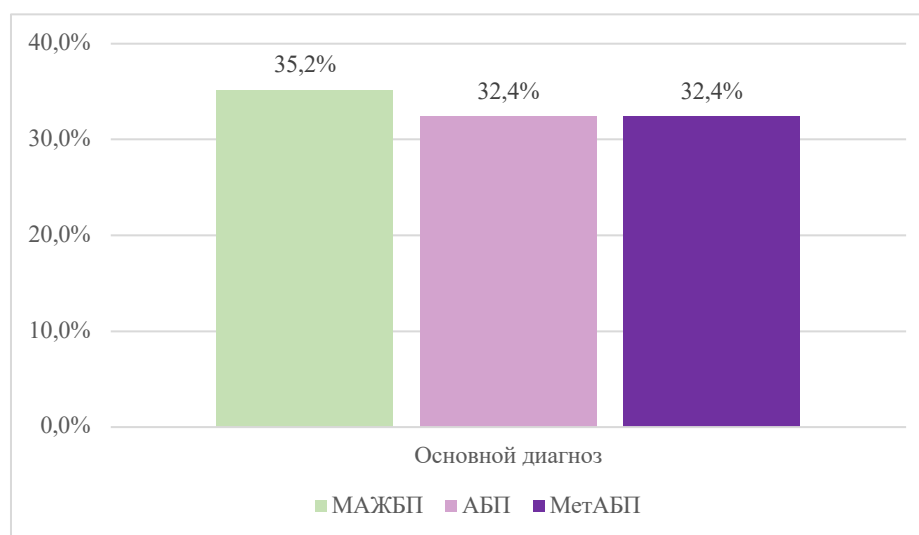


Рисунок 10 - Распределение пациентов, включенных в исследование, в зависимости от этиологии

Применение опросника AUDIT позволило подтвердить злоупотребление алкоголем у пациентов с АБП ($p < 0,0001$) (Таблица 3). Другие опросники и тесты не продемонстрировали значимых различий в сравниваемых группах ($p > 0,05$).

Основные клинико-физиологические параметры пациентов представлены в Таблице 2.

Средний возраст пациентов в изучаемых группах статистически значимо отличался. В группе пациентов с МАЖБП медиана возраста составила 62,0 [58,0;

71,0] года, у пациентов с АБП - 48,0 [39,5; 56,0], у пациентов с МетАБП – 54,0 [44,5; 58,0] ($p < 0,0001$) (Таблица 2).

Таблица 2 - Общая характеристика пациентов в изучаемых группах

<i>Показатель</i>	<i>МАЖБП</i>	<i>АБП</i>	<i>МетАБП</i>	<i>p-value</i>
Женский пол, n (%)	29 (56,86%)	27 (57,45%)	18 (38,30%)	0,1164
Мужской пол, n (%)	22 (43,14%)	20 (42,55%)	29 (61,70%)	
Возраст, лет	62,0 [58,0; 71,0]	48,0 [39,5; 56,0]	54,0 [44,5; 58,0]	<0,0001
-мужчины	60,0 [56,0; 68,7]	54,5 [39,5; 59,2]	54,0 [43,0; 58,0]	
-женщины	65,0 [61,0; 72,0]	44,0 [40,0; 49,0]	55,5 [46,2; 58,0]	
ИМТ, кг/м ²	34,5 [29,8; 38,6]	23,1 [20,8; 24,4]	31,2 [26,3; 34,5]	<0,0001
-мужчины	33,0 [29,8; 35,3]	23,8 [22,5; 26,6]	31,6 [26,2; 35,3]	
-женщины	36,6 [30,4; 41,0]	22,4 [20,3; 23,3]	30,7 [26,7; 32,8]	
Наличие цирроза, n (%)	2 (3,92%)	39 (82,98%)	32 (68,09%)	0,0005
-мужчины	-	17 (85,00%)	16 (55,17%)	
-женщины	2 (3,92%)	22 (81,48%)	16 (88,89%)	
Примечание: ИМТ – индекс массы тела				

Распределение по полу не установило статистически значимых различий между группами. У пациентов с МАЖБП и МетАБП медиана ИМТ значимо выше, чем у пациентов с АБП ($p < 0,0001$).

Исследование показало, что у пациентов из групп АБП и МетАБП чаще диагностировалась цирроз печени по сравнению с группой МАЖБП. Эта разница статистически значима ($p=0,0005$), как видно из Таблицы 2.

Анализ результатов опросников и функциональных тестов не выявил статистически значимых различий между группами МАЖБП, АБП и МетАБП по большинству показателей (Таблица 3).

Таблица 3 - Результаты тестов и опросников

<i>Опросники</i>	<i>МАЖБП</i>	<i>АБП</i>	<i>МетАБП</i>	<i>p-value</i>
SARC-F	4,0 [2,0; 6,0]	5,0 [3,0; 6,0]	4,0 [3,0; 6,0]	0,5533
-мужчины	2,5 [1,0; 4,7]	4,00 [2,00; 6,00]	4,0 [2,0; 5,0]	
-женщины	5,0 [3,0; 6,0]	5,00 [4,00; 6,00]	5,5 [4,0; 7,0]	

Продолжение Таблицы 3

SPPB	7,0 [4,0; 9,0]	6,0 [5,0; 7,5]	7,0 [5,0; 8,8]	0,1651
-мужчины	8,0 [6,0; 10,7]	6,0 [5,0; 8,0]	8,0 [6,0; 10,2]	
-женщины	6,0 [4,0; 9,0]	6,0 [4,5; 7,0]	5,5 [4,2; 7,0]	
FSS	51,0 [42,5; 58,5]	48,0 [43,0; 53,5]	46,0 [37,0; 54,0]	0,0996
-мужчины	51,0 [41,2; 58,7]	46,0 [40,0; 52,7]	40,0 [34,0; 51,0]	
-женщины	52,0 [43,0; 58,0]	50,0 [43,5; 53,5]	51,5 [41,7; 57,0]	
ТСЧ-	92,5 [71,0; 112,8]	96,0 [79,0; 121,5]	96,0 [74,5; 116,5]	0,5964
мужчины	90,5 [77,7; 108,2]	96,0 [79,7; 113,2]	80,0 [63,0; 116,0]	
-женщины	99,5 [68,5; 114,2]	97,0 [79,0; 125,5]	99,0 [90,5; 118,2]	
AUDIT	1,0 [0,5; 3,0]	14,0 [12,0; 17,0]	9,0 [5,0; 11,5]	<0,0001
-мужчины	3,0 [2,0; 5,0]	16,0 [11,0; 17,0]	9,0 [6,0; 12,0]	
-женщины	1,0 [0,0; 1,0]	13,0 [12,0; 15,5]	8,0 [5,0; 10,5]	
Примечание: SARC-F - A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia (простой опросник для скрининга саркопении), SPPB - Short Physical Performance Battery (краткая батарея тестов физического функционирования), FSS - Fatigue Severity Scale (Шкала оценки тяжести усталости), ТСЧ – тест связи чисел, AUDIT - Alcohol Use Disorders Identification Test (Тест для выявления нарушений, связанных с приемом алкоголя).				

По шкале SARC-F медианные значения составили 4,0 [2,0; 6,0] в группе МАЖБП, 5,0 [3,0; 6,0] при АБП и 4,0 [3,0; 6,0] при МетаБП ($p = 0,5533$). Значения находились в диапазоне, соответствующем повышенному риску саркопении.

Показатели SPPB были сопоставимы между группами: 7,0 [4,0; 9,0] при МАЖБП, 6,0 [5,0; 7,5] при АБП и 7,0 [5,0; 8,8] при МетаБП ($p = 0,1651$), что указывает на умеренное снижение физической функции без значимых межгрупповых различий.

По шкале утомляемости FSS также не выявлено различий ($p = 0,0996$): значения варьировали от 46,0 до 51,0 балла, отражая высокий уровень утомляемости во всех группах.

Результаты теста связи чисел (ТСЧ) были сопоставимы между группами ($p = 0,5964$), что свидетельствует об отсутствии значимых различий в когнитивной функции.

Статистически значимые различия выявлены только по шкале AUDIT ($p < 0,0001$): в группе АБП медиана составила 14,0 [12,0; 17,0], при МетАБП - 9,0 [5,0; 11,5], тогда как в группе МАЖБП - 1,0 [0,5; 3,0], что отражает различия в алкогольной нагрузке между группами (Рисунок 11).

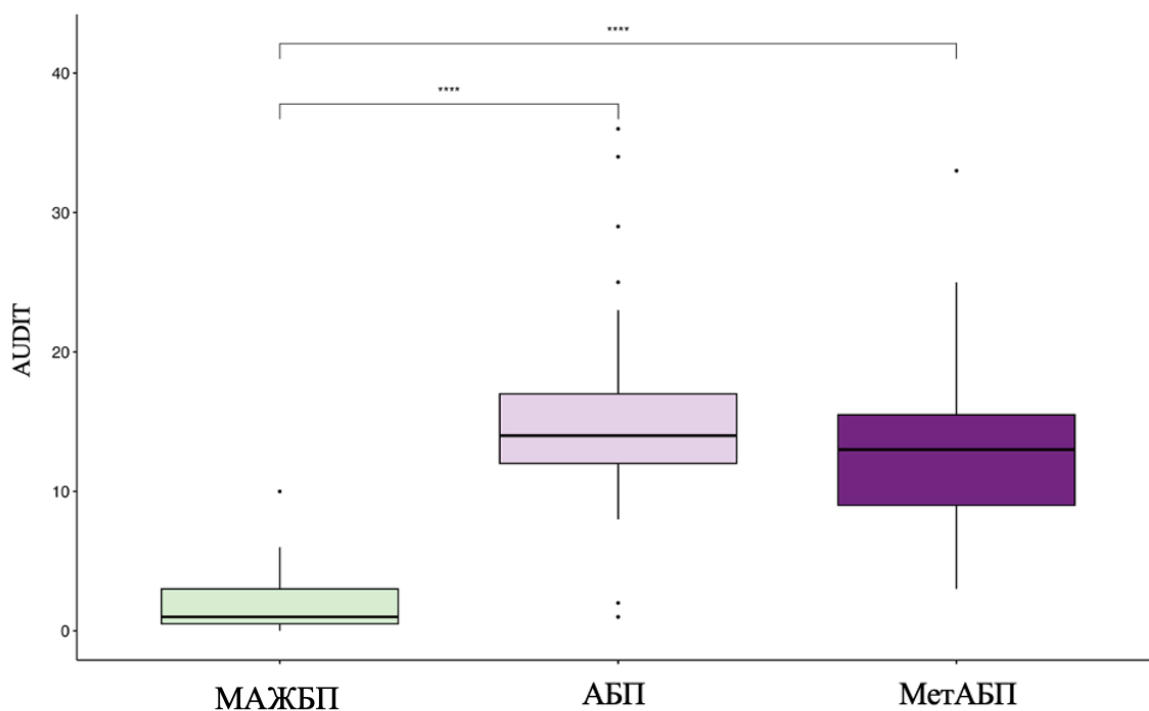


Рисунок 11 - Результаты опросника AUDIT у пациентов исследуемых групп

В Таблице 4 представлены результаты общего анализа крови. При оценке данных установлено, что у пациентов с АБП наблюдались достоверно чаще анемия и тенденция к тромбоцитопении ($p = 0,0004$).

Таблица 4 - Основные показатели клинического анализа крови в исследуемых группах

<i>Показатели</i>	<i>МАЗБП</i>	<i>АБП</i>	<i>МетАБП</i>	<i>p-value</i>
Гемоглобин, г/л	140,0 [127,0; 157,0]	107,0 [91,0; 126,0]	117,0 [105,0; 131,0]	<0,0001
Гематокрит, %	42,6 [39,5; 47,8]	31,3 [27,9; 36,2]	34,2 [30,2; 41,1]	<0,0001
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,76 [4,39; 5,22]	3,33 [2,87; 3,83]	3,41 [2,94; 3,95]	<0,0001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,1 [6,5; 8,7]	7,4 [5,8; 10,1]	7,0 [5,4; 9,0]	0,4197
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	189,5 [163,5; 236,5]	147,0 [105,5; 181,5]	148,0 [94,5; 209,5]	0,0004

У пациентов с МАЗБП выявили достоверно более высокие уровни кальция и витамина D по сравнению с пациентами группы АБП и МетАБП ($p < 0.0001$) (Таблица 5).

Таблица 5 - Показатели минерального обмена костной ткани в изучаемых группах

<i>Показатели</i>	<i>МАЗБП</i>	<i>АБП</i>	<i>МетАБП</i>	<i>p-value</i>
Кальций, ммоль/л	2,3 [2,3; 2,6]	1,9 [1,9; 2,2]	2,1 [2,0; 2,2]	<0,0001
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,2]	1,1 [1,0; 1,1]	1,2 [1,1; 1,2]	<0,0001
Витамин D, нг/мл	13,8 [10,8; 20,2]	5,0 [4,0; 6,4]	10,4 [5,9; 14,7]	<0,0001

По результатам биохимического анализа крови выявлен ряд достоверных различий (Таблица 6).

Таблица 6 - Основные биохимические показатели пациентов с ЖБП

<i>Показатели</i>	<i>МАЗБП</i>	<i>АБП</i>	<i>МетАБП</i>	<i>p-value</i>
Общий белок, г/л	72,0 [69,0; 74,0]	67,0 [63,0; 69,5]	66,0 [63,0; 72,0]	0,0007
Альбумин, г/л	43,0 [41,0; 45,0]	29,0 [25,0; 35,0]	32,0 [28,0; 39,5]	<0,0001
АЛТ, МЕ/л	23,0 [19,0; 32,3]	34,12 [22,0; 61,0]	38,5 [25,5; 63,1]	0,0021
АСТ, МЕ/л	24,0 [21,1; 34,8]	103,9 [56,1; 145,0]	67,2 [41,3; 123,9]	<0,0001
ГГТП, МЕ/л	24,0 [19,0; 47,0]	244,0 [93,8; 584,3]	175,5 [70,3; 518,5]	<0,0001
ЩФ, МЕ/л	167,0 [138,0; 197,0]	278,0 [197,0; 368,5]	278,5 [214,3; 376,8]	<0,0001
Креатинин, мкмоль/л	93,0 [82,0; 107,0]	75,0 [62,0; 92,0]	89,0 [76,7; 99,5]	0,0006
Мочевина, ммоль/л	5,6 [5,0; 7,4]	4,3 [3,1; 6,3]	4,7 [3,8; 5,9]	0,0005
Билирубин общий, мкмоль/л	12,0 [9,0; 19,0]	49,0 [25,0; 97,5]	38,0 [24,0; 63,0]	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л	7,7 [6,5; 9,8]	5,8 [5,1; 6,5]	6,2 [5,6; 6,9]	<0,0001
НbA1c, %	9,1 [7,2; 10,4]	6,0 [5,1; 6,3]	6,1 [5,3; 8,8]	0,0020
Натрий, ммоль/л	146,0 [141,3; 148,0]	137,5 [133,0; 142,0]	142,0 [138,3; 144,8]	<0,0001
Калий, ммоль/л	4,4 [4,2; 4,8]	3,7 [3,4; 4,1]	4,1 [3,6; 4,3]	<0,0001
СРБ, мг/л	8,6 [5,1; 12,5]	17,6 [9,8; 26,3]	20,3 [7,7; 28,1]	0,0326
Аммиак, мкмоль/л	121,0 [87,0; 171,0]	135,5 [100,0; 180,8]	137,0 [102,0; 195,0]	0,1531

У пациентов с МАЖБП медианные значения общего белка и альбумина были существенно выше, чем в группах АБП и МетАБП ($p = 0,0007$ и $p < 0,0001$) соответственно) (Рисунок 12).

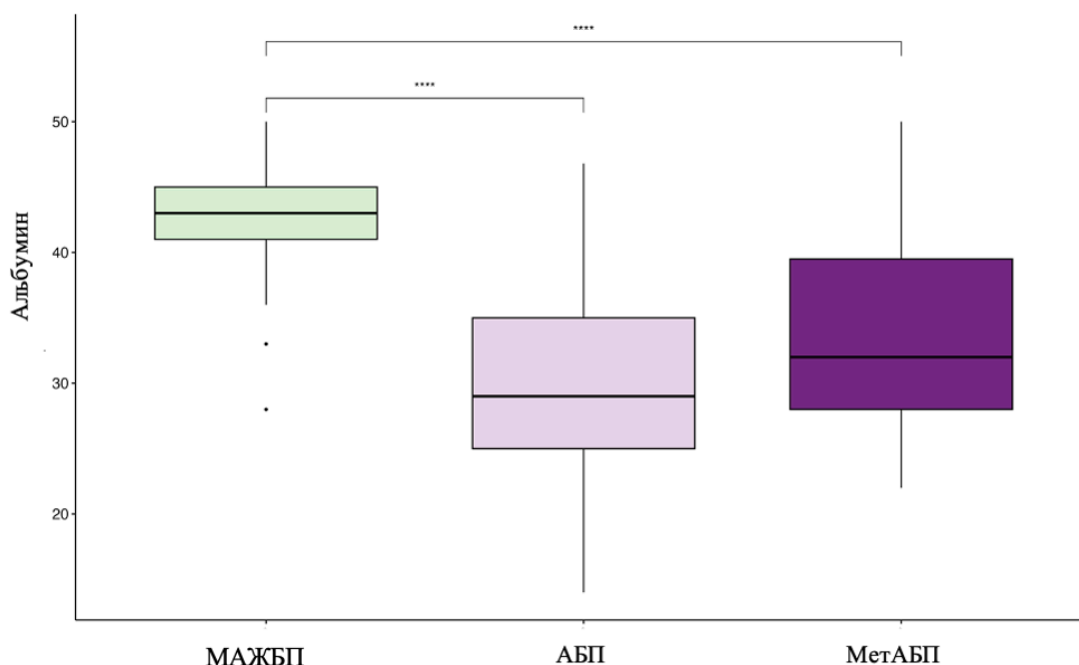


Рисунок 12 - Соотношение значений альбумина между группами ЖБП

Наиболее выраженное снижение альбумина наблюдалось при АБП, что может свидетельствовать о более выраженной печеночной недостаточности у данной категории пациентов. В группе МетАБП показатели занимали промежуточное положение, что согласуется с представлением о смешанном патогенезе заболевания.

У пациентов из групп АБП и МетАБП наблюдался статистически значимый рост показателей АЛТ, АСТ, ГГТП и щелочной фосфатазы по отношению к группе МАЖБП ($p < 0,01$ для всех показателей). При этом уровень АСТ и ГГТП был особенно высоким у больных АБП, что подтверждает типичные для этого заболевания цитолитические и холестатические нарушения. В группе МетАБП уровни ферментов также были значительно повышены, однако несколько уступали значениям при АБП, что может отражать меньшую долю воздействия алкоголя.

Показатели азотистого обмена также различались между группами. У пациентов с МАЖБП отмечались более высокие уровни креатинина и мочевины по сравнению с АБП и МетАБП ($p = 0,0006$ и $p = 0,0005$ соответственно), что, вероятно, связано с большей распространенностью метаболических нарушений, а также возможным влиянием сопутствующего метаболического синдрома.

Уровень общего билирубина был значительно выше у пациентов с АБП и МетАБП по сравнению с МАЖБП ($p < 0,0001$), что отражает более выраженное нарушение функции печени и более частое развитие холестаза.

Уровни глюкозы и гликированного гемоглобина, напротив, в группе МАЖБП превышали соответствующие показатели при АБП и МетАБП ($p < 0,01$), что согласуется с высокой распространенностью инсулинорезистентности и сахарного диабета при неалкогольной жировой болезни печени.

Анализ электролитного состава крови выявил достоверно более высокое содержания натрия и калия в группе МАЖБП по сравнению с АБП и МетАБП ($p < 0,0001$). Это может быть обусловлено наличием портальной гипертензии с развитием асцита и нарушением водно-электролитного баланса.

Уровень С-реактивного белка был достоверно выше в группах АБП и МетАБП ($p = 0,0326$), что свидетельствует о более выраженной системной воспалительной реакции в этих группах (Рисунок 13). В то же время концентрация аммиака статистически значимо не различалась между группами ($p = 0,1531$), несмотря на тенденцию к более высоким значениям при АБП и МетАБП, что может быть связано с вариабельностью показателя и ограниченным объемом выборки.

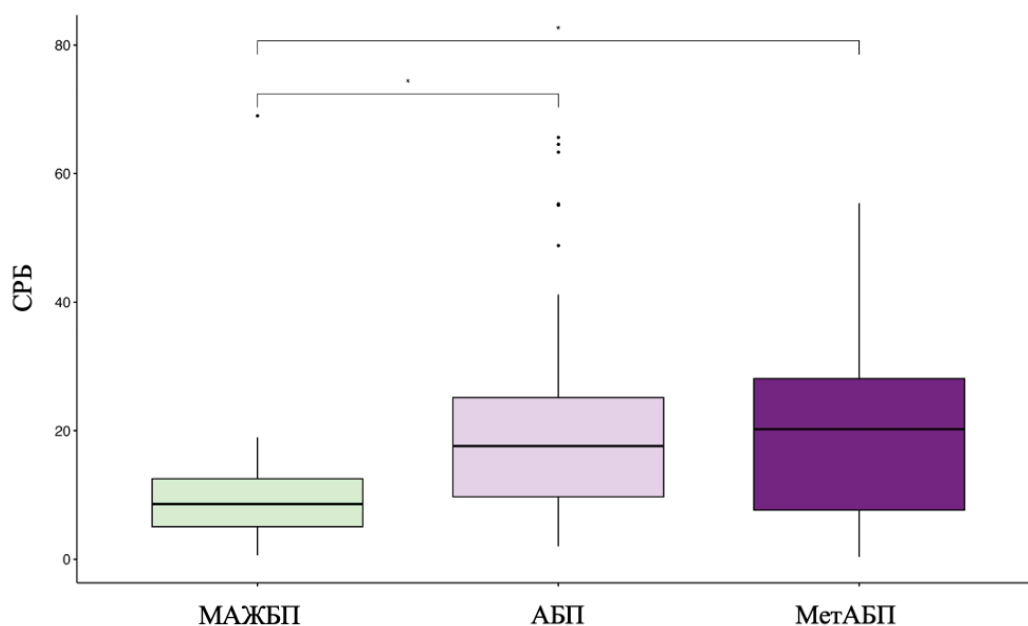


Рисунок 13 - Уровень СРБ в зависимости от этиологии ЖБП

При анализе данных липидограмм отмечено, что в группе пациентов с АБП достоверно ниже показатели всех определенных нами фракций липидов ($p < 0,0001$), включая ЛПНП ($p = 0,0113$) (Таблица 7).

Таблица 7 - Липидный профиль пациентов

Показатели	МАЗБП	АБП	МетАБП	<i>p-value</i>
Холестерин, ммоль/л	4,62 [3,53; 5,30]	3,30 [2,89; 3,84]	4,80 [3,98; 5,95]	<0,0001
Триглицериды, ммоль/л	2,05 [1,40; 2,63]	0,99 [0,80; 1,39]	1,50 [0,96; 2,58]	<0,0001
ЛПНП, ммоль/л	2,39 [1,70; 2,91]	1,98 [1,63; 2,67]	2,66 [1,90; 3,72]	0,0113
ЛПОНП, ммоль/л	0,93 [0,69; 1,19]	0,45 [0,35; 0,62]	0,64 [0,38; 1,14]	<0,0001
ЛПВП, ммоль/л	1,00 [0,90; 1,26]	0,52 [0,42; 0,81]	0,75 [0,54; 1,22]	<0,0001

Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

3.2. Оценка состояния скелетной мускулатуры и минеральной плотности костной ткани у пациентов с жировой болезнью печени

С целью анализа параметров состава тела было проведено тщательное обследование пациентов. Для определения мышечной силы использовалась динамометрия, а для измерения мышечной и жировой массы, а также минеральной плотности костей - метод БИАСТ и денситометрия соответственно. Полученные данные представлены в Таблице 8.

Таблица 8 - Параметры состава тела пациентов

Показатель	МАЗБП	АБП	МетАБП	p-value
Мышечная сила, кг				
- мужчины	24,0 [22,0; 25,0]	23,0 [20,0; 24,0]	23,0 [22,0; 25,0]	0,2872
- женщины	12,0 [9,0; 14,0]	14,0 [10,0; 15,0]	12,0 [10,0; 12,8]	0,3504
АСММ, кг				
- мужчины	21,6 [19,7; 24,1]	20,3 [19,8; 22,4]	22,6 [19,5; 24,1]	0,3809
- женщины	14,6 [13,9; 15,7]	15,2 [14,0; 16,5]	13,8 [12,9; 14,8]	0,0212
ИАСММ, кг/м ²				
- мужчины	7,20 [6,93; 7,84]	6,75 [6,49; 7,11]	7,23 [6,44; 7,36]	0,0838
- женщины	5,44 [5,17; 5,84]	5,40 [5,28; 5,77]	5,28 [5,11; 5,39]	0,2055
ИЖМ, кг/м ²				
- мужчины	8,54 [7,83; 10,70]	4,88 [3,42; 6,38]	6,69 [5,36; 9,98]	0,0001
- женщины	13,80 [11,10; 19,26]	4,77 [3,99; 6,44]	10,45 [7,65; 11,38]	<0,0001
Примечание: АСММ – аппендикулярная скелетно-мышечная масса, ИАСММ – индекс аппендикулярной скелетно-мышечной массы, ИЖМ – индекс жировой массы.				

Нами не установлено зависимости от этиологии ЖБП в показателях мышечной силы и мышечной массы ($p > 0,05$). Однако, АСММ у женщин с АБП несколько выше, сравнительно с пациентками из групп МАЗБП и МетАБП ($p = 0,0212$), что, вероятно, обусловлено более молодым возрастом пациенток.

По результатам обследования также выявлено достоверное повышение ИЖМ в группе МАЗБП, особенно у женщин ($p = 0,0001$). Эта тенденция обусловлена большей распространенностью избыточного веса и ожирения среди больных МАЗБП и МетАБП. Известно, что эти заболевания часто сопровождаются

инсулинорезистентностью и накоплением жировой ткани в области живота, что и приводит к повышению значений ИМТ и ИЖМ.

При оценке минеральной плотности костной ткани у пациентов с МАЖБП преобладали нормальные показатели – 58,8% (n = 30), остеопения выявлялась у 41,2% (n = 21), остеопороз не зарегистрирован (p = 0,0145) (Рисунок 14).

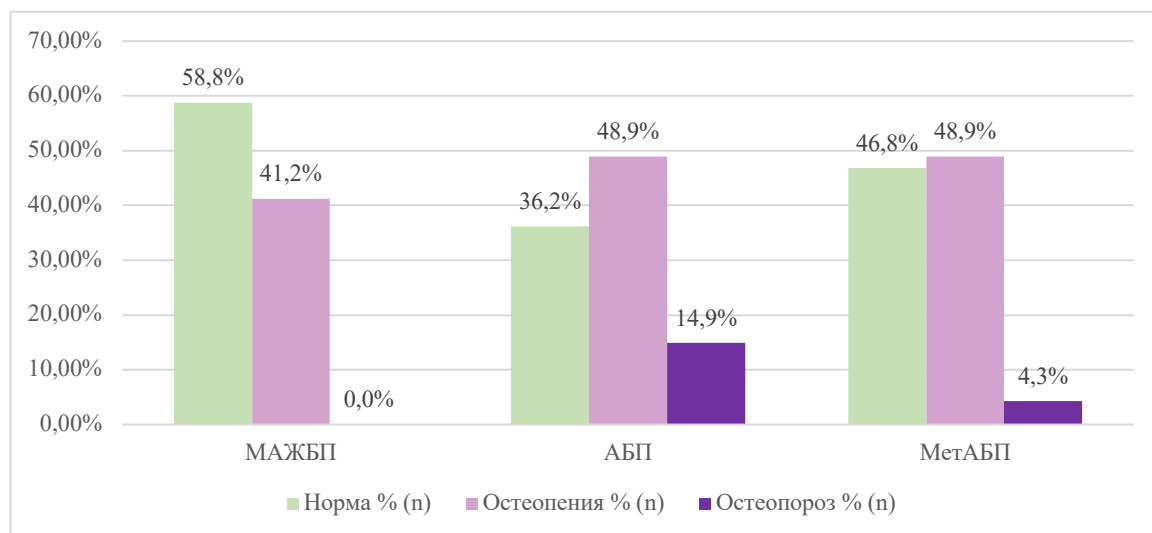


Рисунок 14 – Результаты денситометрии в исследуемых группах

В группе АБП нормальная МПКТ отмечалась реже - 36,2% (n = 17), при этом остеопения встречалась у 48,9% (n = 23), а остеопороз - у 14,9% (n = 7), что отражает более выраженное снижение костной плотности при алкогольной этиологии. При МетАБП распределение было промежуточным: норма - 46,8% (n = 22), остеопения - 48,9% (n = 23), остеопороз - 4,3% (n = 2).

Таким образом, у пациентов с алкогольной болезнью печени чаще регистрировались выраженные нарушения минеральной плотности костной ткани, включая остеопороз, тогда как при МАЖБП преобладали нормальные показатели денситометрии. МетАБП характеризовалась промежуточными значениями.

По результатам проведенного исследования установлена пресаркопения у 70/145 (48,3%) пациентов, саркопения - у 72/145 (49,7%) и тяжелая саркопения - у 3/145 (2%) (Рисунок 15). Далее больные с тяжелой саркопенией и саркопенией

объединены в единую группу, а пациенты с пресаркопенией отнесены к группе сравнения.

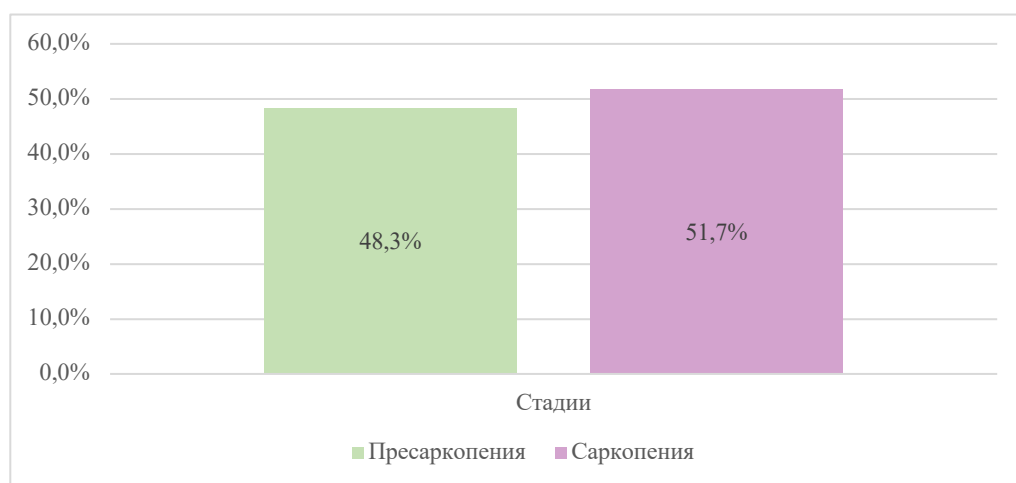


Рисунок 15 - Выраженность саркопении в исследуемых группах

В ходе обследования также было выявлено, что среди пациентов с пресаркопенией преобладали мужчины - 41/70 (58,6%) против 29/70 (41,4%) женщин. В группе саркопении, напротив, чаще встречались женщины - 45/75 (60,0%) по сравнению с мужчинами (30/75; 40,0%), $p = 0,0311$ (Рисунок 16).

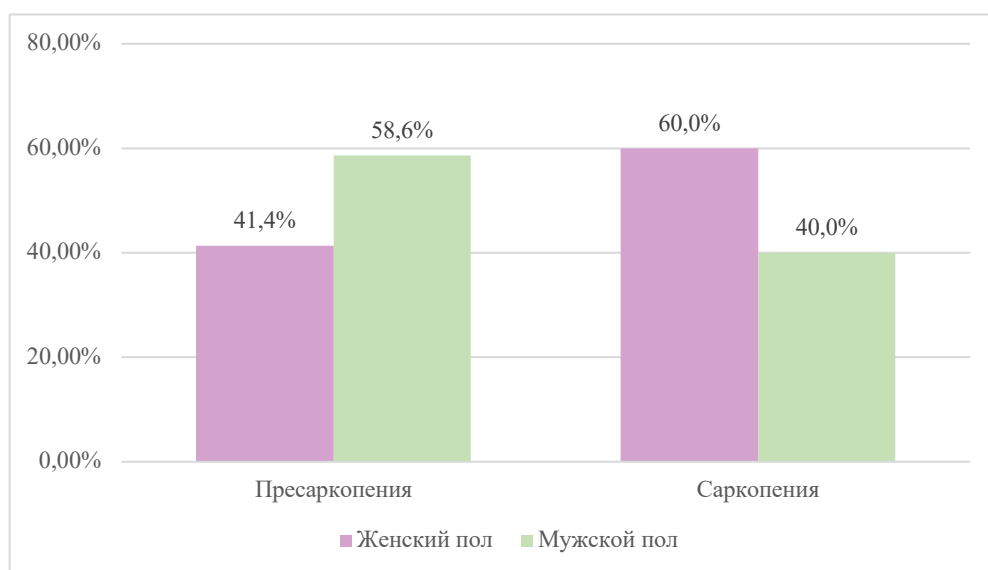


Рисунок 16 - Стадии саркопении у мужчин и женщин

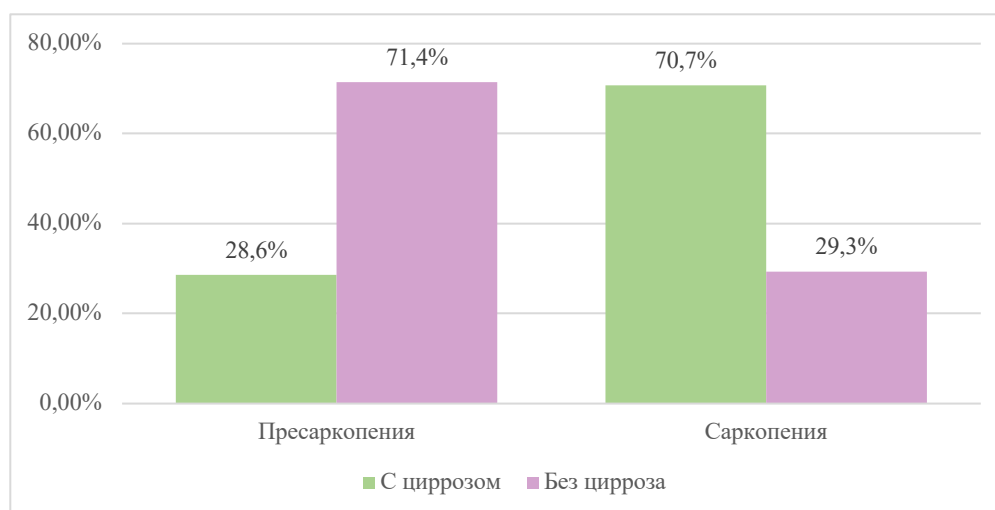
Таким образом, с уменьшением мышечной массы увеличивается доля женщин среди пациентов с саркопенией.

При оценке стадии саркопении в зависимости от этиологии достоверно значимых различий не получено ($p > 0,05$) (Таблица 9).

Таблица 9 - стадии саркопении у пациентов в исследуемых группах

Показатель	МАЗБП	АБП	МетАБП	p-value
Пресаркопения, n (%)	28 (54,90%)	20 (42,55%)	22 (46,81%)	0,4833
-мужчины	16 (72,73%)	7 (35,00%)	18 (62,07%)	
-женщины	12 (41,38%)	13 (48,15%)	4 (22,22%)	
Саркопения, n (%)	23 (45,10%)	27 (57,45%)	25 (53,19%)	
-мужчины	6 (27,27%)	13 (65,00%)	11 (37,93%)	
-женщины	17 (58,62%)	14 (51,85%)	14 (77,78%)	

Пациенты, у которых прогрессирующее поражение печени привело к циррозу, демонстрировали значительно более частые изменения мышечной ткани, соответствующие саркопении, по сравнению с теми, кто имел жировую болезнь печени в форме стеатоза или стеатогепатита. Эта разница была статистически значимой ($p < 0,0001$), как показано на рисунке 17.



Примечание: пресаркопения – убывание лишь мышечной силы, саркопения – убывание мышечной силы и массы

Рисунок 17 - Стадии саркопении в зависимости от наличия цирроза

Среди пациентов с пресаркопенией (снижение только мышечной силы) у пациентов с ЖБП на стадии цирроза печени (ЦП) установлена у 20/70 (28,6%) человек, а среди пациентов с саркопенией и тяжелой саркопенией доля больных, имевших ЦП, составила 53/75 (70,67%). Медиана возраста при пресаркопении оказалась достоверно ниже, чем у пациентов с саркопенией (54,00 [43,25; 59,75] и 58,00 [49,50; 67,50], соответственно, $p = 0,0042$).

В Таблице 10 дана сравнительная оценка основных лабораторных показателей у пациентов с пресаркопенией и саркопенией. В группе саркопении уровни гемоглобина, гематокрита и эритроцитов были достоверно ниже по сравнению с пациентами с пресаркопенией ($p < 0,01$).

В отношении белкового обмена наблюдалась разница между группами испытуемых: у группы с саркопенией концентрация общего белка и альбумина демонстрировала снижение общего белка и альбумина ($p = 0,0243$ и $p < 0,0001$ соответственно). Снижение этих показателей, отражает нарушение синтетической функции печени и ассоциировано с более тяжелой стадией ХЗП.

При анализе биохимических показателей установлено, что уровень общего билирубина в группе саркопении был выше ($p = 0,0106$), тогда как уровень АЛТ был ниже ($p = 0,0098$). Статистически значимых различий по уровням АСТ, ГГТП и щелочной фосфатазы между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Показатели минерального обмена также различались: у пациентов с саркопенией отмечались более низкое содержание уровня кальция и витамина D ($p = 0,0014$ и $p = 0,0009$ соответственно).

Анализ липидного профиля показал, что в группе саркопении уровни общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП были ниже по сравнению с группой пресаркопении ($p < 0,05$).

Снижение липидных показателей у пациентов с саркопенией может быть связано с более выраженной печеночной дисфункцией при ЦП, в том числе при алкогольном поражении. Кроме того, при прогрессировании заболевания нарастают катаболические процессы и нутритивная недостаточность, что также приводит к снижению уровня липидов.

В группе саркопении установлены сниженные значения натрия ($p = 0,0478$), что отражает нарушения водно-электролитного баланса при прогрессирующем течении заболевания печени.

Таблица 10 - Основные лабораторные показатели в изучаемых группах

<i>Показатели</i>	<i>Пресаркопения</i>	<i>Саркопения</i>	<i>p-value</i>
Гемоглобин, г/л	135,0 [117,3; 157,0]	115,0 [98,5; 129,0]	<0,0001
Гематокрит, %	40,0 [34,2; 47,8]	34,1 [29,3; 39,7]	<0,0001
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,20 [3,32; 5,00]	3,55 [3,05; 4,29]	0,0034
Общий белок, г/л	71,0 [66,0; 73,0]	67,4 [64,0; 71,8]	0,0243
Альбумин, г/л	41,0 [33,0; 44,0]	30,0 [25,0; 38,0]	<0,0001
АЛТ, МЕ/л	34,0 [24,0; 59,0]	24,0 [19,0; 49,5]	0,0098
АСТ, МЕ/л	43,2 [25,0; 110,4]	49,0 [28,4; 103,4]	0,9601
ГГТП, МЕ/л	102,0 [25,0; 388,0]	84,5 [34,4; 253,0]	0,7773
ЩФ, МЕ/л	224,0 [166,0; 339,0]	246,5 [177,8; 337,8]	0,2696
Креатинин, мкмоль/л	85,0 [74,3; 103,3]	87,0 [74,5; 102,0]	0,9842
Мочевина, ммоль/л	4,9 [3,8; 5,8]	5,4 [3,9; 7,0]	0,0892
Билирубин общий, мкмоль/л	22,0 [12,0; 34,8]	33,0 [19,3; 71,6]	0,0106
Глюкоза, ммоль/л	6,60 [5,75; 8,40]	6,00 [5,50; 7,50]	0,0355
HbA1c, %	7,95 [6,34; 9,73]	8,00 [6,00; 9,52]	0,6196
Натрий, ммоль/л	143,0 [140,0; 146,0]	141,0 [136,0; 145,0]	0,0478
Калий, ммоль/л	4,1 [3,8; 4,4]	4,1 [3,6; 4,4]	0,6950
СРБ, мг/л	17,62 [6,22; 25,79]	17,07 [8,72; 26,63]	0,6545
Аммиак, мкмоль/л	102,0 [83,5; 133,3]	166,0 [128,5; 204,0]	<0,0001
Кальций, ммоль/л	2,26 [2,08; 2,44]	2,02 [1,93; 2,26]	0,0014
Витамин D, нг/мл	11,80 [7,10; 19,40]	7,70 [4,55; 14,18]	0,0009
Холестерин, ммоль/л	4,65 [3,59; 5,72]	3,77 [2,96; 4,90]	0,0047
Триглицериды, ммоль/л	1,77 [1,09; 2,50]	1,27 [0,86; 2,20]	0,0234
ЛПНП, ммоль/л	2,46 [1,95; 3,19]	2,31 [1,63; 2,80]	0,0402
ЛПОНП, ммоль/л	0,74 [0,50; 1,11]	0,57 [0,34; 0,88]	0,0152
ЛПВП, ммоль/л	0,97 [0,67; 1,30]	0,74 [0,47; 1,00]	0,0008

Уровень аммиака у пациентов с саркопенией был достоверно выше, чем в группе пресаркопении ($p < 0,0001$) (Рисунок 18).

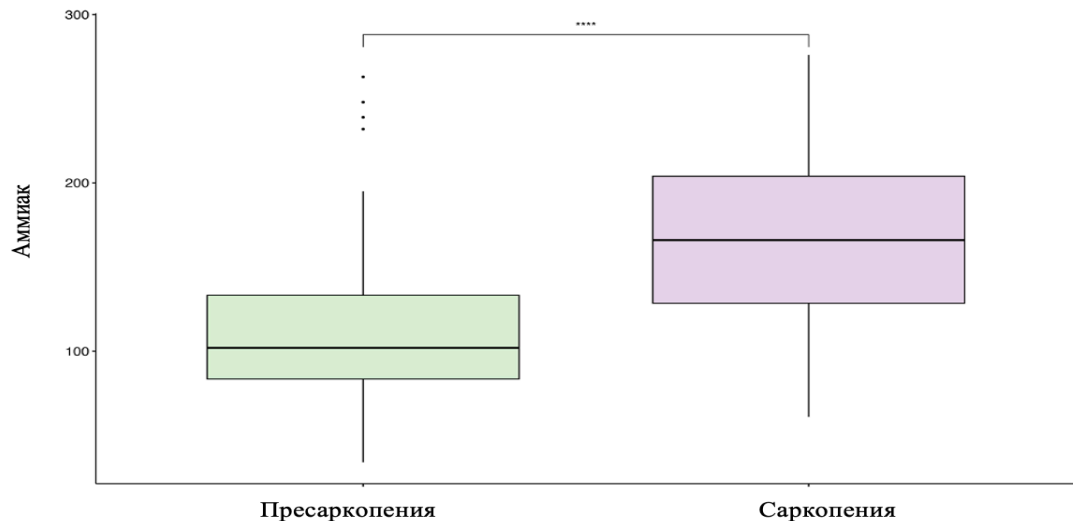


Рисунок 18 - Уровень аммиака капиллярной крови в зависимости от стадии саркопении

Статистически значимых различий между группами по уровням креатинина, мочевины, калия, гликированного гемоглобина и С-реактивного белка не выявлено ($p > 0,05$).

Поскольку выраженность саркопении тесно связана со стадией заболевания печени, следующим этапом был проведен сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с циррозом и без цирроза. Это позволило оценить вклад печеночной недостаточности в формирование и прогрессирование саркопении.

Сравнительный анализ пациентов с ЦП и хроническим гепатитом выявил значимые различия по состоянию минеральной плотности кости (Таблица 11).

Таблица 11 - Распределение пациентов по полу и диагнозу в зависимости от стадии ЖБП

Показатель	Нет цирроза	Есть цирроз	<i>p-value</i>
Пол	женский: 34 (47,22%)	женский: 40 (54,79%)	0,4079
	мужской: 38 (52,78%)	мужской: 33 (45,21%)	
Диагноз	МАЗБП: 49 (68,06%)	МАЗБП: 2 (2,74%)	0,0005
	АБП: 8 (11,11%)	АБП: 39 (53,42%)	
	МетАБП 15 (20,83%)	МетАБП: 32 (43,84%)	

Продолжение Таблицы 11

Денситометрия	Норма: 46 (63,89%)	Норма: 23 (31,51%)	0,0005
	Остеопения: 26 (36,11%)	Остеопения: 41 (56,16%)	
		Остеопороз: 9 (12,33%)	

Нами не отмечено статистически значимых различий по полу в анализируемых группах ($p = 0,41$). В то же время структура основного заболевания достоверно различалась: у пациентов без цирроза преобладала МАЖБП, тогда как при наличии цирроза значительно чаще встречались АБП и сочетанные формы ($p = 0,0005$).

У пациентов с ЦП получены более низкие показатели мышечной массы и физической функции: ИАСММ, АСММ, а также данные теста SPPB, наряду с более высоким результатом SARC-F ($p < 0,01$) (Таблица 12).

Таблица 12 - Лабораторные показатели у пациентов с циррозом и без цирроза

Показатель	Нет цирроза	Есть цирроз	<i>p-value</i>
Динамометрия	20,00 [12,75; 24,00]	15,00 [11,00; 22,00]	0,0866
-мужчины	24,00 [22,00; 25,00]	22,00 [20,00; 24,00]	
-женщины	12,00 [10,00; 14,00]	11,00 [9,00; 13,00]	
ИМТ	32,10 [28,77; 36,62]	25,80 [22,80; 31,20]	<0,0001
-мужчины	31,80 [27,50; 35,35]	26,50 [23,10; 32,30]	
-женщины	12,00 [10,00; 14,00]	12,00 [10,00; 14,00]	
ТСЧ	87,00 [64,50; 110,00]	98,00 [81,00; 123,00]	0,0135
-мужчины	83,50 [64,25; 101,50]	98,00 [79,00; 120,00]	
-женщины	99,00 [67,00; 112,00]	99,00 [85,25; 124,75]	
SARC-F	3,00 [1,00; 5,00]	5,00 [4,00; 6,00]	<0,0001
-мужчины	2,00 [1,00; 4,00]	5,00 [3,75; 6,00]	
-женщины	5,00 [3,00; 6,00]	5,50 [4,00; 6,00]	
AUDIT	3,00 [1,00; 9,00]	14,00 [11,00; 16,00]	<0,0001
-мужчины	5,00 [3,00; 9,75]	5,00 [3,00; 9,75]	
-женщины	1,00 [0,00; 3,00]	13,00 [11,75; 15,00]	
FSS	48,00 [37,75; 58,00]	49,00 [43,00; 57,00]	0,4813
-мужчины	47,50 [36,00; 55,75]	46,00 [39,00; 53,00]	
-женщины	48,50 [40,50; 58,00]	51,00 [44,00; 57,00]	
АСММ	18,55 [15,20; 23,36]	16,50 [14,00; 19,89]	0,0072
-мужчины	23,16 [20,93; 24,55]	20,26 [18,70; 22,61]	
-женщины	15,04 [14,17; 15,80]	14,11 [13,28; 15,40]	
ИАСММ	6,42 [5,73; 7,33]	5,66 [5,29; 6,52]	0,0001
-мужчины	7,32 [7,11; 7,73]	6,64 [6,17; 7,10]	
-женщины	5,72 [5,28; 5,95]	5,31 [5,12; 5,43]	
ИЖМ	9,91 [6,66; 12,70]	5,76 [3,96; 8,93]	<0,0001
-мужчины	8,26 [6,28; 10,70]	5,76 [3,67; 7,23]	
-женщины	12,00 [8,07; 18,08]	6,27 [4,00; 10,27]	

Продолжение Таблицы 12

SPPB	8,00 [6,00; 10,25]	6,00 [4,00; 7,00]	<0,0001
-мужчины	9,00 [7,25; 11,00]	6,00 [5,00; 8,00]	
-женщины	7,50 [4,00; 9,00]	5,00 [4,00; 6,25]	
Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ТСЧ – тест связи чисел, АСММ – аппендикулярная скелетно-мышечная масса, ИАСММ – индекс аппендикулярной скелетно-мышечной массы, ИЖМ – индекс жировой массы.			

Кроме того, они имели более низкие показатели динамометрии и более выраженные нарушения психомоторной функции по данным ТСЧ ($p = 0,0135$).

Нами также установлено, что пациенты с ЦП имели более низкий индекс массы тела и жировую массу ($p < 0,0001$), что подтверждает преобладание катаболических процессов.

Сравнительный анализ лабораторных показателей представлен в Таблице 13.

В группе пациентов с ЦП выявлены более низкие значения гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, общего белка и альбумина ($p < 0,0001$), что отражает нарушение белково-синтетической функции печени и нутритивный дефицит.

Пациенты с циррозом характеризовались более высокими уровнями АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы, билирубина и аммиака ($p < 0,0001$), что указывает на выраженность цитолитического, холестатического синдромов и печеночной недостаточности. Одновременно отмечались более низкие концентрации натрия, калия, кальция и витамина D ($p \leq 0,0014$), отражающие метаболические и электролитные нарушения.

У пациентов без цирроза наблюдались более высокие показатели холестерина и гликированного гемоглобина ($p \leq 0,003$), что связано с большей распространённостью метаболических нарушений при отсутствии выраженной печеночной недостаточности.

Таблица 13 - Основные лабораторные показатели в изучаемых группах

Показатели	Без цирроза	С циррозом	<i>p-value</i>
Гемоглобин, г/л	139,0 [127,0; 158,5]	107,0 [92,0; 121,0]	<0,0001
Гематокрит, %	42,70 [38,95; 47,85]	31,20 [27,70; 35,80]	<0,0001
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,62 [4,15; 5,09]	3,23 [2,86; 3,58]	<0,0001
Общий белок, г/л	71,50 [69,00; 73,00]	66,00 [62,00; 69,50]	<0,0001

Продолжение Таблицы 13

Альбумин, г/л	42,00 [41,00; 45,00]	29,00 [25,00; 33,00]	<0,0001
АЛТ, МЕ/л	34,0 [24,0; 59,0]	24,0 [19,0; 49,5]	0,0098
АСТ, МЕ/л	30,70 [22,10; 68,65]	73,00 [40,30; 123,50]	<0,0001
ГГТП, МЕ/л	36,0 [20,0; 115,50]	181,50 [69,0; 394,0]	<0,0001
ЩФ, МЕ/л	171,00 [147,0; 230,0]	311,0 [202,0; 378,0]	<0,0001
Креатинин, мкмоль/л	92,5 [78,7; 105,0]	84,0 [66,0; 99,0]	0,0240
Мочевина, ммоль/л	5,10 [4,18; 6,53]	4,70 [3,40; 6,05]	0,0621
Билирубин общий, мкмоль/л	17,0 [10,0; 24,0]	44,5 [25,3; 90,0]	<0,0001
НьА1с, %	8,80 [6,90; 10,30]	5,60 [4,94; 6,10]	0,0002
Калий, ммоль/л	4,30 [4,10; 4,70]	3,83 [3,50; 4,23]	<0,0001
СРБ, мг/л	11,83 [5,71; 25,52]	17,90 [8,74; 26,56]	0,4014
Аммиак, мкмоль/л	106,0 [85,0; 150,0]	147,0 [126,0; 198,0]	<0,0001
Кальций, ммоль/л	2,26 [2,08; 2,44]	2,02 [1,93; 2,26]	0,0014
Витамин D, нг/мл	15,65 [10,78; 25,48]	5,40 [4,30; 8,45]	<0,0001
Холестерин, ммоль/л	4,65 [3,66; 5,39]	3,63 [2,99; 4,62]	0,0030

Полученные данные подтверждают, что наличие цирроза ассоциировано с выраженными нарушениями белкового и минерального обмена и печеночной недостаточностью.

3.3. Взаимосвязь параметров состава тела и клинико-лабораторных показателей

Для выявления структуры взаимосвязей между показателями, связанными с саркопенией, и клинико-лабораторными параметрами был применен корреляционный анализ. Визуализация данных представлена в виде корреляционной матрицы (хитмап).

У пациентов с АБП более высокая физическая активность по тесту SPPB ассоциировалась с более высоким уровнем альбумина ($r_s = 0,627$), ГГТП ($r_s = 0,524$), АСТ ($r_s = 0,373$, $p \leq 0,0002$), а ухудшение физической функции – с увеличением ТСЧ ($r_s = -0,529$, $p = 0,0001$) (Рисунок 19).

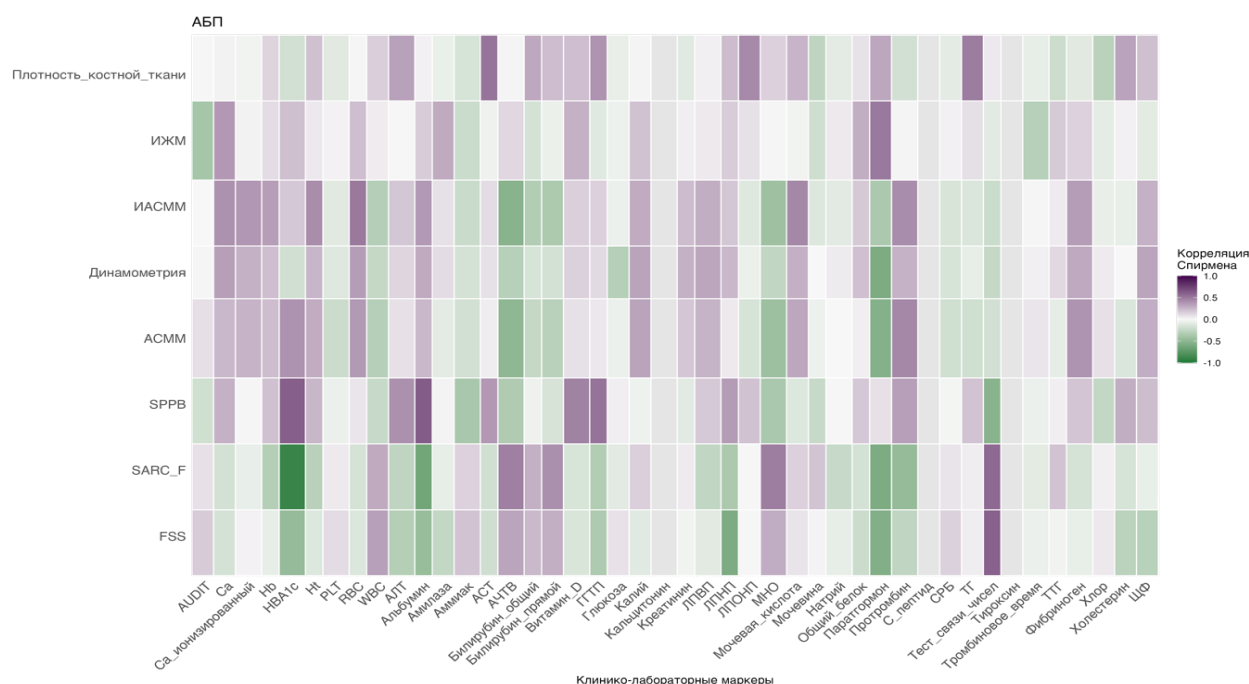


Рисунок 19 - Корреляционная матрица (хитмап) взаимосвязей у пациентов с АБП

Выраженность утомляемости (шкала FSS) и риск саркопении были тесно связаны со скоростью выполнения ТСЧ ($r_s = 0,603$ и $r_s = 0,568$, соответственно, $p < 0,0001$).

При этом более высокий риск саркопении по SARC-F наблюдался у пациентов со сниженным уровнем альбумина ($r_s = -0,640$, $p < 0,0056$). Более выраженная утомляемость по FSS ассоциировалась с более высоким уровнем ЛПНП ($r_s = -0,587$, $p = 0,0001$), наблюдаемое преимущественно у пациентов старшей возрастной группы.

Аппендикулярная скелетная мышечная масса (АСММ) и индекс АСММ положительно коррелировали с уровнями гемоглобина ($r_s = 0,350$), гематокрита ($r_s = 0,420$), эритроцитов ($r_s = 0,500$), альбумина ($r_s = 0,368$), кальция ($r_s = 0,399$) и протромбина ($r_s = 0,417$, $p < 0,05$) и отрицательно - с общим билирубином ($r_s = -0,329$), АЛТ ($r_s = -0,532$) и МНО ($r_s = -0,422$, $p < 0,05$), что указывает на связь сохранной мышечной массы с лучшим нутритивным статусом и менее выраженной печеночной недостаточностью.

Как видно из Рисунка 19, большинство корреляционных взаимосвязей у пациентов с МАЖБП являются слабыми и статистически незначимыми, однако выявлено несколько исключений.

Самые тесные связи обнаружены между объемом мышц и результатами общего анализа крови, в частности, уровнем гемоглобина и гематокрита ($r_s = 0,541$ и $r_s = 0,543$, соответственно, $p < 0,0001$). Мышечная сила по данным динамометрии также отмечена при более высоких значениях гемоглобина и гематокрита ($r_s = 0,508$ и $r_s = 0,513$, соответственно, $p < 0,0001$). Мышечная сила по данным динамометрии также возрастала при более высоких значениях гемоглобина и гематокрита ($r_s = 0,508$ и $r_s = 0,517$ соответственно), тогда как при повышении щелочной фосфатазы отмечалось снижение мышечной силы ($r_s = -0,490$, $p \leq 0,0021$).

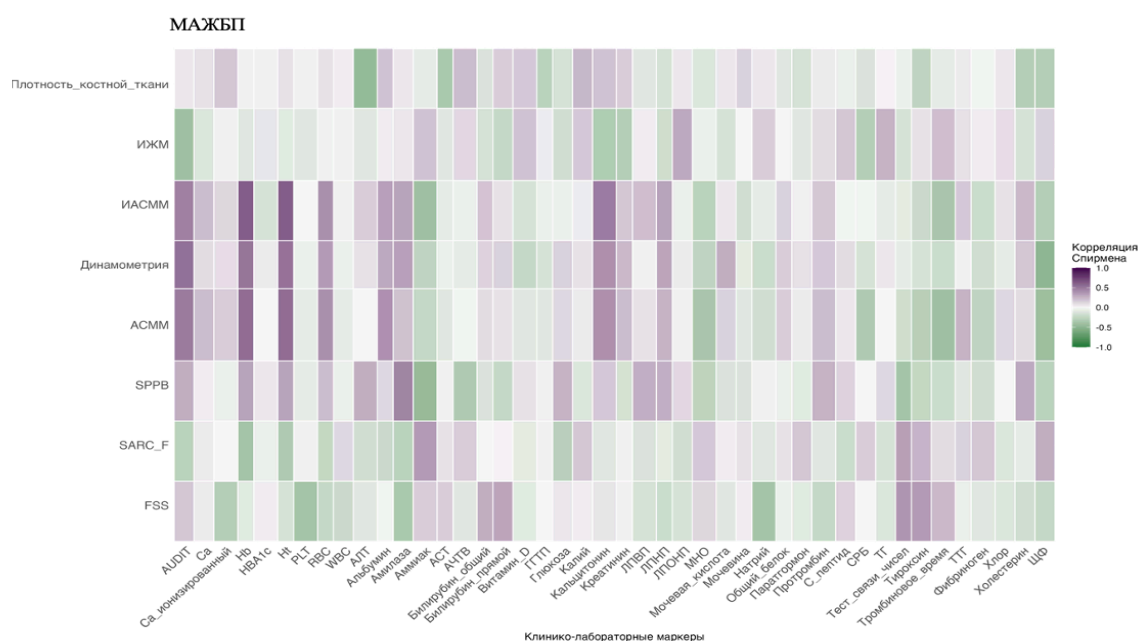


Рисунок 20 - Корреляционная матрица (хитмап) взаимосвязей у пациентов с МАЖБП

У пациентов с МетаБП большая мышечная масса и высокая физическая активность были связаны с менее выраженной печеночно-клеточной недостаточностью: ИАСММ и результаты теста SPPB положительно коррелировали с уровнями альбумина ($r_s = 0,596$ и $r_s = 0,609$ соответственно, $p <$

0,0001) и протромбина ($r_s = 0,597$ и $r_s = 0,470$, соответственно, $p < 0,0001$) (Рисунок 21).

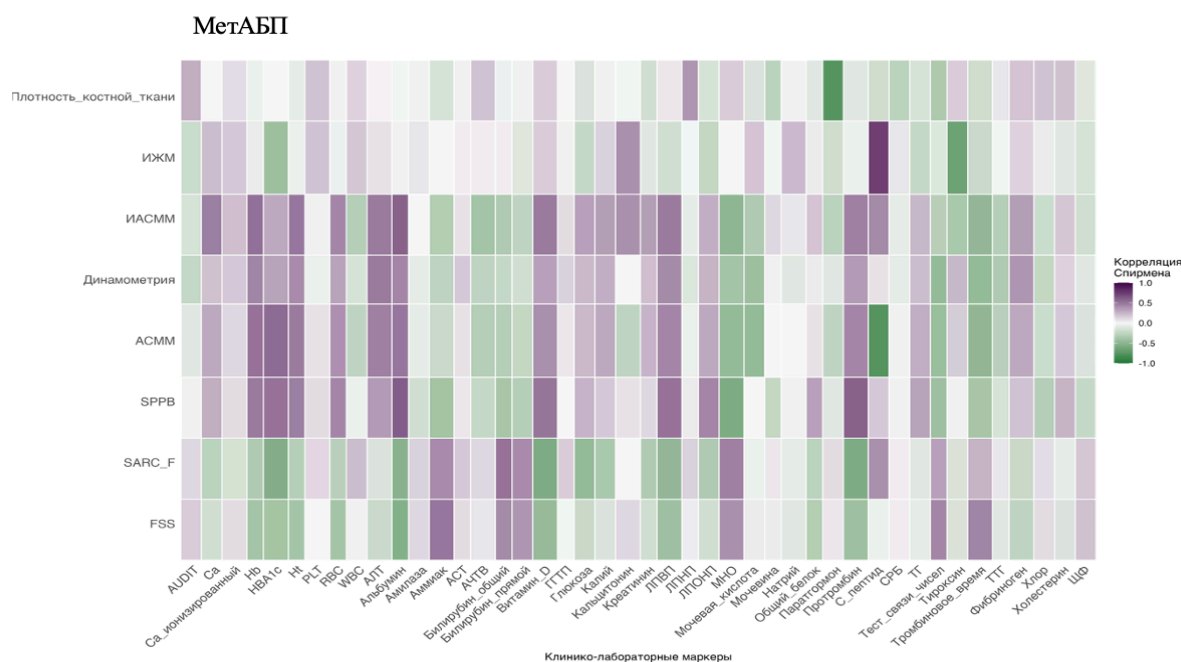


Рисунок 21 - Корреляционная матрица (хитмап) взаимосвязей у пациентов с МетаБП

В то же время более высокий риск саркопении по SARC-F наблюдался при снижении уровня витамина D ($r_s = -0,577$, $p < 0,0001$) и протромбинового индекса ($r_s = -0,568$, $p < 0,0001$).

При сравнении корреляций, общих для всех групп (Рисунок 22), установлено, что выраженность утомляемости по шкале FSS была наиболее тесно связана со скоростью выполнения ТСЧ ($r_s = 0,434$, $p < 0,05$). Использование опросника SARC-F показало, что вероятность развития саркопении коррелирует с пониженными уровнями гемоглобина и гематокрита ($r_s = -0,372$ и $r_s = -0,337$ соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, более длительное время на выполнение теста ТСЧ также повышает риск саркопении, особенно у людей, страдающих АБП, где эта связь была наиболее сильной ($r_s = 0,419$, $p < 0,05$).

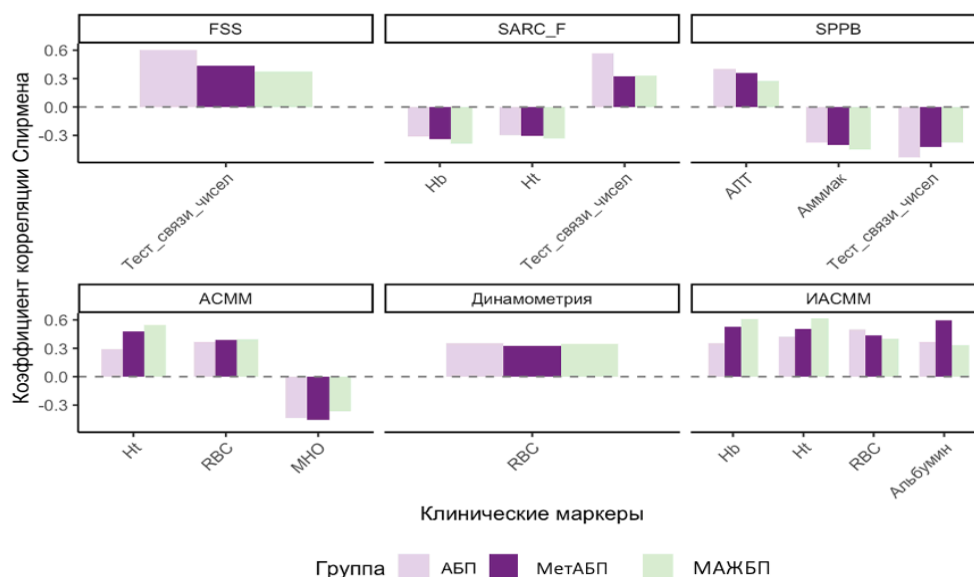


Рисунок 22 - Сравнение взаимосвязей общих для всех групп

Показатели физической работоспособности по тесту SPPB, отражающему мышечную функцию, снижались у пациентов по мере нарастания уровня аммиака ($r_s = -0,432$, $p < 0,05$) и времени выполнения ТСЧ ($r_s = -0,441$, $p < 0,05$), что свидетельствует об ухудшении мышечной функции при прогрессировании печеночно-клеточной недостаточности от хронического гепатита к ЦП.

Снижение показателей мышечной массы и мышечной силы взаимосвязаны с более низким содержанием гемоглобина ($r_s = 0,468$, $p < 0,05$) и эритроцитов ($r_s = 0,366$, $p < 0,05$). А, напротив, увеличение мышечной массы (ИАСММ) отмечено у пациентов с более высоким уровнем альбумина ($r_s = 0,355$, $p < 0,05$).

3.4. Сравнительная характеристика фенотипов саркопении у пациентов с жировой болезнью печени

По результатам обследования при ЖБП выделены фенотипы саркопении: у 33 (22,8%) пациентов – миопения (изолированная саркопения), у 46 (31,7%) - остеосаркопения, 35 (24,1%) – саркопеническое ожирение и 31 (21,4%) - остеосаркопеническое ожирение (Рисунок 23). Следует отметить, что остеосаркопения встречалась достоверно чаще ($p < 0,0005$).

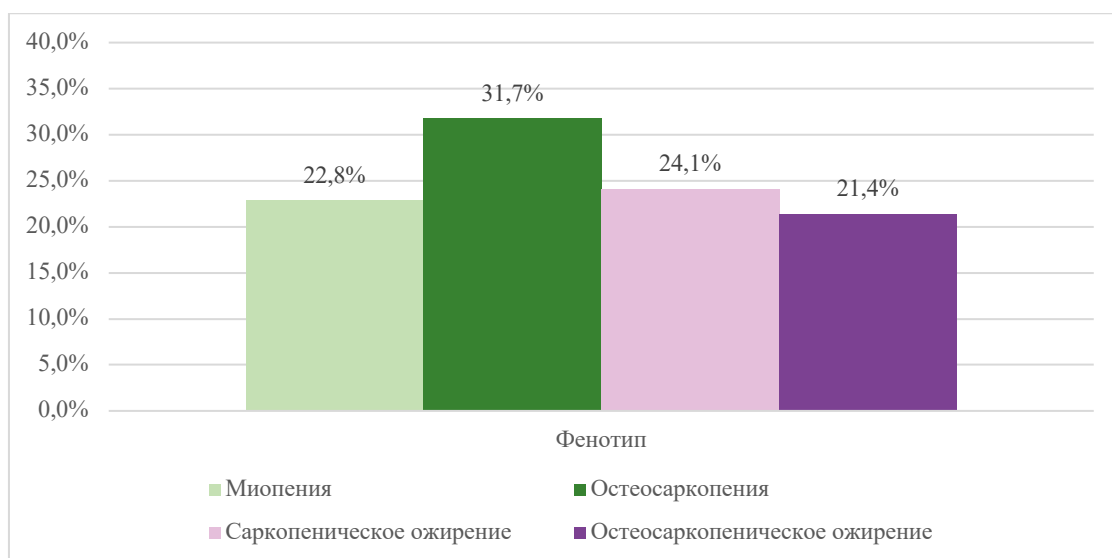


Рисунок 23 - Частота встречаемости фенотипов саркопии при ЖБП

Клиническое наблюдение № 1. Остеосаркопеническое ожирение

Пациентка З., 68 лет, госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение в связи с желтухой, иктеричностью склер, выраженную общую слабость, отеки нижних конечностей.

В ноябре 2022г. пациентке был поставлен диагноз ЦП. Самостоятельно принимала эпизодически гепатотропные препараты; не наблюдалась. В прошлом длительное время злоупотребляла крепкими алкогольными напитками, в настоящее время прием алкоголя отрицала. По данным опросника AUDIT получено 7 баллов ($N < 7$). Диагностирован более 10 лет СД 2 типа. Регулярно принимала метформин 500 мг. Контроль артериального давления отсутствовал. Женщина пенсионного возраста, с дипломом среднего медицинского образования, занималась акушерством.

Во время медицинского осмотра установлено: ИМТ - $37,18 \text{ кг/м}^2$, что соответствует II степени ожирения; обхват талии - 136 см, обхват бедер - 100 см. Состояние пациентки расценено как средней степени тяжести. а ногах и стопах наблюдаются периферические отеки. Увеличение живота обусловлено асцитом и ПЖК. На коже груди и щек присутствуют отдельные телеангиоэктазии, а также пальмарная эритема. По органам дыхания и сердечно-сосудистой системы - без патологических изменений. Частота дыхательных движений - 20/мин.

Артериальное давление - 120 и 70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений - 76/мин. Печень увеличена, размеры по Курлову 12-9-8 см. Селезенка не пальпировалась. Мочеиспускание свободное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Лабораторные исследования крови показали наличие легкой тромбоцитопении ($122 \times 10^9/\text{л}$). Биохимический анализ выявил незначительные изменения в показателях цитолиза и холестаза, а также дислипидемию и снижение протромбина до 52% ($N > 70\%$). Уровень витамина D составил 8,1 нг/мл ($N > 30$ нг/мл), ионизированного кальция - 1,08 ммоль/л ($N 1,16-1,32$ ммоль/л), общего кальция - 2,13 ммоль/л ($N 2,1-2,55$ ммоль/л).

Ультразвуковое исследование брюшной полости: гепатоспленомегалия, расширение селезеночной вены и умеренное скопление свободной жидкости. Компьютерная томография грудной клетки не зарегистрировала значимых изменений легких. Эзофагогастродуоденоскопия выявила варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП) до 5 мм, а также портальную гастродуоденопатию.

В связи с жалобами пациентки на слабость и быструю утомляемость, пациентке были предложены тесты SARC-F и шкала FSS. Результаты показали 8 баллов ($N < 4$) по опроснику SARC-F и 57 баллов ($N < 37$) по шкале FSS. Эти результаты позволили предположить наличие саркопении. Для уточнения стадии заболевания пациентке был проведен комплекс обследований.

Для оценки мышечной силы провели кистевую динамометрию, получив максимальное значение в 2 кг ($N > 16$ кг). Этот результат указывал на наличие пресаркопении.

В ходе следующего этапа исследования был проведен БИАСТ, который позволил определить мышечную массу и рассчитать показатели АСММ и ИАСММ. Результаты БИАСТ показали активное сопротивление в 200 Ом и реактивное - 92 Ом. Вычисления АСММ и ИАСММ осуществлялись с применением формулы Sergi. Анализ результатов выявил уменьшение мышечной массы: АСММ составил 11,5 кг, ИАСММ - 5,4 кг/м² ($N > 5,5$ кг/м²).

Пациентке провели тестирование SPPB, предназначенное для измерения уровня мышечной функции. Результаты показали уменьшение мышечной функции- 2 балла ($N > 7$ баллов).

Обследование выявило у пациентки тяжелую саркопению. Ввиду ее возраста и сопутствующего ЦП, эта форма саркопении имеет смешанный тип течения.

Для выявления ПЭ был проведен ТСЧ, по результатам которого установлена ПЭ 2 ст. - 130 с ($N < 40$ с). Определение уровня аммиака в капиллярной крови осуществлялось методом одноволновой рефлексивной фотометрии с использованием устройства Rocket Chem. Результаты показали гипераммониемию с концентрацией 191 мкмоль/л, что превышает норму ($N < 60$ мкмоль/л).

Чтобы определить состояние минеральной плотности костной ткани, была проведена денситометрия. Результаты показали снижение минеральной плотности в шейке левой бедренной кости, что соответствует остеопении. При этом T-значение составило -2,0 (N от +2,5 до -1,0 стандартного отклонения (SD)), а плотность костной массы (BMD) равнялась 0,755 г/см².

По результатам обследования подтвержден диагноз цирроза печени смешанной этиологии (МетаБП, класс С по Чайлд-Пью (10 баллов), MELD (Model for End-Stage Liver Disease) 23 балла. Также выявлены осложнения: портальная гипертензия: ВРВП 2 ст., портальная гастродуоденопатия, спленомегалия, дилатация селезеночной вены, отечно-асцитический синдром; печеночно-клеточная недостаточность: энцефалопатия смешанного генеза 2 ст., коагулопатия, тромбоцитопения легкой степени тяжести, гипоальбуминемия; тяжелая саркопения; остеопения; СД2, целевой уровень гликированного гемоглобина до 7,5%; ожирение 2 ст; дислипидемия тип 2b по Фредриксону.

Клиническое наблюдение № 2. Саркопеническое ожирение

Пациентка К., 58 лет, доставлена в стационар с жалобами на общую слабость, выраженную утомляемость, ослабление мышечного тонуса, набор веса и одышку во время даже легких физических нагрузок.

Пациентка страдает ЖБП около 10 лет. Диагноз установлен по результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости, где были выявлены

признаки жировой инфильтрации печени. У врача не наблюдалась, гепатотропную терапию принимала не регулярно. Алкоголь употребляет редко, по результатам опросника AUDIT - 2 балла ($N < 7$ баллов).

Более 10 лет установлен диагноз СД2. Постоянно получает терапию - метформин 1000 мг/сут. В течение восьми лет наблюдается артериальная гипертензия, однако прием антигипертензивных препаратов не является систематическим. Женщина пенсионного возраста, ранее занимавшая должность бухгалтера.

Во время осмотра установлено: ИМТ - $36,4 \text{ кг/м}^2$ (ожирение II ст.), обхват талии - 122 см, обхват бедер - 108 см. Состояние расценено как удовлетворительное. Отсутствуют признаки периферических отеков. Увеличение живота обусловлено выраженной ПЖК. Кожа имеет нормальную окраску. Телеангиоэктазий и пальмарной эритемы не обнаружено [1].

По органам дыхания и сердечно-сосудистой системы - без патологических изменений. Частота дыхательных движений - 18/мин. Артериальное давление - 135/85 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений - 74/мин. Печень выступает за реберную дугу на 1-2 см, безболезненная при пальпации. Размеры печени по Курлову 11-9-8 см. Селезенка не пальпировалась. Мочеиспускание свободное, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При лабораторном обследовании в биохимическом анализе крови отмечен умеренный цитолитический синдром (АЛТ - 58 ЕД/л, АСТ - 44 ЕД/л), дислипидемия (общий холестерин - 6,2 ммоль/л, триглицериды - 2,3 ммоль/л, ЛПВП - 0,8 ммоль/л), гипергликемия (глюкоза - 7,7 ммоль/л). Уровень альбумина составил 38 г/л, общего белка - 70 г/л. Выявлен дефицит витамина D до 14,6 нг/мл. Концентрация ионизированного кальция составляет 1,15 ммоль/л, в то время как общий уровень кальция достигает 2,24 ммоль/л. Показатель гликированного гемоглобина повышен до 7,3%. В капиллярной крови аммиак составил 72 мкмоль/л ($N < 60$ мкмоль/л).

УЗИ брюшной полости показало увеличенную печень с диффузным повышением эхогенности, что указывает на жировую инфильтрацию. Признаки портальной гипертензии и свободной жидкости в брюшной полости не выявлены.

Для оценки состояния пациентки использовались опросник SARC-F и шкала FSS. Результаты показали 6 баллов ($N < 4$) по данным опросника SARC-F и 46 баллов ($N < 37$) по данным шкалы FSS. На основании этих данных предположительно диагностирована саркопения. Для уточнения стадии заболевания был проведен комплекс дополнительных обследований.

Для оценки мышечной силы у пациентки была проведена кистевая динамометрия, которая показала максимальный результат 13 кг ($N > 16$ кг), что указывает на пресаркопению.

Биоимпедансный анализ состава тела выявил снижение мышечной массы: АСММ - 14,2 кг и ИАСММ - 5,3 кг/м² ($N > 5,5$ кг/м²).

Пациентке был предложен тест SPPB для оценки мышечной функции. Результат составил 8 баллов ($N > 7$ баллов), что указывает на нормальную мышечную функцию.

Полученные результаты указывают на наличие саркопении, подтвержденной снижением мышечной силы и массы, при отсутствии снижения мышечной функции по результатам теста SPPB. Учитывая выраженное ожирение при одновременном снижении мышечной массы и силы, диагностирован фенотип саркопенического ожирения.

Денситометрия показала, что минеральная плотность костной ткани соответствует возрастной норме. Т-показатель в области шейки бедренной кости составил -1,0 (норма от +2,5 до -1,0 SD), а ВМД - 0,894 г/см².

Диагноз установлен на основании жалоб пациентки, физикального и лабораторно-инструментального обследования: МАЖБП, стеатогепатит минимальной активности. Саркопения, саркопеническое ожирение. Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина до 7,0%. Ожирение II степени, абдоминальный тип. Дислипидемия.

Клиническое наблюдение № 3. Остеосаркопения

Пациент М., 53 года, госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на выраженную общую слабость, снижение мышечной силы, повышенную утомляемость, боли в поясничном отделе позвоночника и тазобедренных суставах, неустойчивость при ходьбе, снижение массы тела на 8 кг за последний год.

Пациент страдал хроническим заболеванием печени около 6 лет, диагноз цирроза был поставлен в 2023 году. Он нерегулярно наблюдался у врача и злоупотреблял алкоголем, преимущественно крепким. На момент осмотра потребление алкоголя значительно снизилось. По данным опросника AUDIT получено 12 баллов ($N < 7$ баллов).

При осмотре: индекс массы тела - 18,4 кг/м², обхват талии - 92 см, обхват бедер - 96 см. Состояние расценено как средней степени тяжести. Кожные покровы субиктеричные. На коже грудной клетки имеются единичные сосудистые “звездочки”, пальмарная эритема. Отмечается умеренное снижение мышечной массы конечностей. Периферические отеки отсутствуют.

По органам дыхания и сердечно-сосудистой системы - без существенных изменений. Частота дыхательных движений - 18/мин. Артериальное давление - 115/70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений - 80/мин. Живот мягкий, умеренно увеличен. Печень выступала из-под края реберной дуги на 2 см, умеренно плотная. Размеры печени по Курлову 11-9-7 см. Селезенка пальпировалась у края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

В общем анализе крови выявлены анемия легкой степени (гемоглобин - 108 г/л), эритроцитопения ($3,2 \times 10^{12}/л$) и тромбоцитопения ($118 \times 10^9/л$).

В биохимическом анализе крови отмечены признаки печеночной недостаточности: снижение альбумина до 28 г/л и общего белка до 64 г/л. Выявлены признаки цитолитического и холестатического синдромов: АСТ - 96 ЕД/л, АЛТ - 38 ЕД/л, ГГТП - 210 ЕД/л, щелочная фосфатаза - 320 ЕД/л. Общий билирубин составил 52 мкмоль/л. Протромбиновый индекс снижен до 58% ($N > 70\%$). Уровень витамина D составил 6,8 нг/мл. Общий кальций - 2,05 ммоль/л,

ионизированный кальций - 1,07 ммоль/л. Уровень аммиака капиллярной крови - 138 мкмоль/л.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены признаки цирроза печени: неоднородная структура печени, увеличение селезенки, расширение воротной и селезеночной вен. В брюшной полости обнаружена незначительная свободная жидкость. Эзофагогастродуоденоскопия выявила варикозное расширение вен пищевода, соответствующее I-II степени тяжести.

В связи с жалобами пациента на слабость и уменьшение физической нагрузки, ему были назначены опросник SARC-F и шкала FSS для оценки возможной саркопении. Результаты тестирования показали 7 баллов в опроснике SARC-F ($N < 4$) по данным опросника SARC-F и 53 балла в шкале FSS ($N < 37$).

Для оценки мышечной силы был проведен тест кистевой динамометрии. Полученный максимум в 15 кг ($N > 27$ кг) позволил установить пресаркопению.

Биоимпедансный анализ показал снижение мышечной массы: АСММ - 18,1 кг, ИАСММ - 6,5 кг/м². Батарея тестов SPPB не выявила снижения мышечной функции (8 баллов). Денситометрия показала остеопению: Т-показатель в области шейки бедренной кости составил - 2,4, BMD - 0,702 г/см². В совокупности, результаты указывают на сочетание саркопении и остеопении, приближающейся к остеопорозу.

С учетом одновременного снижения мышечной массы и минеральной плотности костной ткани диагностирована остеосаркопения. По результатам теста связи чисел время выполнения составило 78 с ($N < 40$ с), что соответствует минимальной печеночной энцефалопатии.

На основании жалоб пациента, данных физикального и лабораторно-инструментального обследования выставлен диагноз: Цирроз печени алкогольной этиологии, класс В по Чайлд–Пью (8 баллов). Портальная гипертензия: ВРВП I-II степени, спленомегалия. Печеночно-клеточная недостаточность: гипоальбуминемия, коагулопатия, минимальная печеночная энцефалопатия. Остеосаркопения.

Клиническое наблюдение № 4. Миопения на стадии пресаркопении

Пациент Р., 57 лет, был госпитализирован в больницу по причине выраженной усталости, ослабления мышечной силы верхних конечностей и затруднений с выполнением обычных физических упражнений, общей слабости.

Считал себя больным около 4 лет, когда при профилактическом обследовании впервые выявлено повышение цитолитических ферментов. Диагностирована жировая болезнь печени, рекомендовано снижение массы тела и наблюдение у гастроэнтеролога, однако регулярно не наблюдался. Алкоголь употреблял эпизодически в небольших количествах. По данным опросника AUDIT - 3 балла ($N < 7$ баллов).

При осмотре: индекс массы тела - $27,4 \text{ кг/м}^2$ (избыточная масса тела). Обхват талии - 102 см, обхват бедер - 104 см. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Периферические отеки отсутствуют. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно.

По органам дыхания и сердечно-сосудистой системы патологических изменений не выявлено. Частота дыхательных движений - 18/мин. Артериальное давление - 130/80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений - 78/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1-2 см, умеренно плотная. Размеры печени по Курлову 11-9-8 см. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

В общем анализе крови патологических изменений не установлено: гемоглобин - 138 г/л, эритроциты - $4,6 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты - $210 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты - $6,1 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови выявлены умеренные признаки цитолиза: АЛТ - 62 ЕД/л, АСТ - 44 ЕД/л. Уровень общего белка составил 72 г/л, альбумина - 43 г/л. Общий билирубин - 16 мкмоль/л. Отмечались метаболические нарушения: глюкоза - 6,7 ммоль/л, триглицериды - 2,1 ммоль/л, холестерин - 5,3 ммоль/л. Уровень витамина D составил 18,5 нг/мл. Общий кальций - 2,25 ммоль/л, ионизированный кальций - 1,16 ммоль/л. Уровень аммиака капиллярной крови - 78 мкмоль/л ($N < 60$ мкмоль/л).

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены признаки стеатоза печени: повышенная эхогенность паренхимы, умеренная гепатомегалия. Признаков портальной гипертензии не выявлено.

В связи с жалобами на снижение физической выносливости пациенту предложены опросник SARC-F и шкала FSS, по результатам которых заподозрена саркопения (SARC-F – 6 баллов, FSS – 43 балла).

Первым этапом для определения мышечной силы выполнена кистевая динамометрия. Максимальный результат составил 24 кг ($N > 27$ кг), что позволило установить пресаркопению.

По результатам биоимпедансного анализа состава тела активное сопротивление составило 205 Ом, реактивное сопротивление - 88 Ом. Для расчета аппендикулярной скелетно-мышечной массы использована формула Sergi. Показатели мышечной массы находились в пределах нормы: АСММ - 23,4 кг, ИАСММ - 7,4 кг/м² ($N > 7,0$ кг/м²).

Далее выполнена батарея тестов SPPB для оценки мышечной функции. Зарегистрированы нормальные показатели мышечной функции - 10 баллов ($N > 7$ баллов).

По результатам обследования установлена пресаркопения (миопения), характеризующаяся снижением мышечной силы при сохраненной мышечной массе и функции.

Денситометрия показала показатели минеральной плотности костной ткани в пределах возрастной нормы: Т-показатель в области шейки бедренной кости составил - 0,8 (N от +2,5 до -1,0 SD); BMD - 0,912 г/см².

В результате обследования на основании жалоб пациента, данных физикального и лабораторно-инструментального обследования выставлен диагноз: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, стеатогепатит. Пресаркопения (миопения). Избыточная масса тела. Дислипидемия. Нарушение углеводного обмена.

Клинические данные свидетельствуют о значительном разнообразии проявлений саркопении у больных с жировой болезнью печени.

Фенотип саркопенического ожирения у пациентки с МАЖБП без цирроза характеризовался преобладанием метаболических нарушений - ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемии и дефицита витамина D - при относительно сохранной белково-синтетической функции печени. Избыточная жировая ткань способствует хроническому системному воспалению и постепенному снижению мышечной массы и силы, формируя метаболически обусловленный вариант саркопении.

Фенотип остеосаркопении у пациента с циррозом алкогольной этиологии сопровождался сочетанным поражением мышечной и костной ткани на фоне выраженной печёночной недостаточности. Отмечались гипоальбуминемия, коагулопатия, гипераммониемия, дефицит витамина D и нарушения кальций-фосфорного обмена. Данный фенотип отражает выраженные катаболические процессы и тяжёлое течение хронического заболевания печени.

Фенотип остеосаркопенического ожирения представлял наиболее метаболически и клинически неблагоприятный вариант, характеризующийся одновременным снижением мышечной массы, уменьшением минеральной плотности костной ткани и избытком жировой ткани. Для данного фенотипа типичны выраженный дефицит витамина D, нарушения кальциевого обмена, инсулинорезистентность и хроническое воспаление, что способствует ускоренному прогрессированию мышечной и костной потери. Наличие ожирения при одновременном дефиците мышечной и костной ткани отражает выраженные нарушения нутритивного статуса и обмена веществ и ассоциируется с наиболее высоким риском функциональных ограничений.

Фенотип миопения на стадии пресаркопении характеризовался преимущественным снижением мышечной силы при относительно сохранной мышечной массе и минимальных лабораторных отклонениях. Данный вариант можно рассматривать как раннюю стадию формирования саркопении, при которой функциональные нарушения мышц опережают структурные изменения и могут служить ранним предиктором прогрессирования мышечной недостаточности.

Таким образом, выделенные фенотипы отражают различные механизмы формирования мышечной недостаточности при хронических заболеваниях печени — от преимущественно метаболических нарушений (саркопеническое ожирение) и ранних функциональных изменений (миопения) до выраженных катаболических состояний с поражением мышечной и костной ткани (остеосаркопения и остеосаркопеническое ожирение). Наиболее неблагоприятным вариантом представляется остеосаркопеническое ожирение, сочетающее признаки метаболической дисфункции, нутритивной недостаточности и выраженного системного катаболизма.

Нами был проведен анализ фенотипов саркопении с различной этиологией жировой болезни печени. Результаты представлены на Рисунке 24.

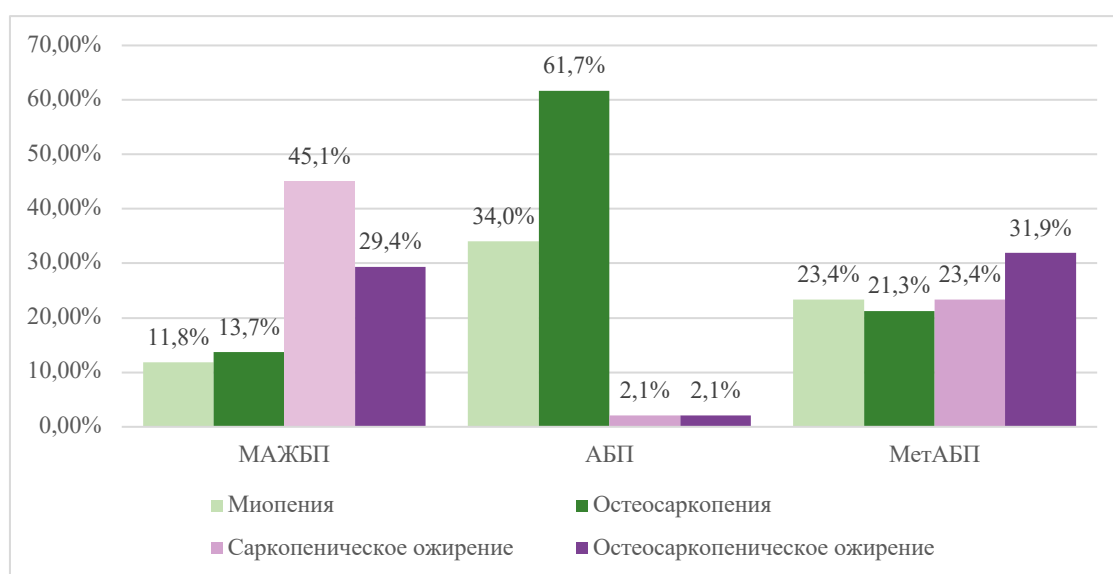


Рисунок 24 - Фенотипы саркопении при жировой болезни печени

При МАЗБП наиболее часто выявлялось саркопеническое ожирение — 23 пациента (45,1%), тогда как остеосаркопеническое ожирение наблюдалось у 15 (29,4%), остеосаркопения — у 7 (13,7%), а изолированная саркопения — у 6 пациентов (11,8%). Это указывает на преобладание фенотипов с выраженным жировым компонентом при данной этиологии.

В группе АБП, напротив, доминировала остеосаркопения — 29 пациентов (61,7%), тогда как изолированная саркопения выявлялась у 16 (34,0%). Саркопеническое ожирение и остеосаркопеническое ожирение встречались значительно реже — по 1 пациенту (2,1%). Такая структура отражает более выраженную потерю мышечной и костной массы при алкогольной этиологии.

У пациентов с МетАБП распределение фенотипов было более равномерным: остеосаркопеническое ожирение выявлено у 15 пациентов (31,9%), остеосаркопения — у 10 (21,3%), саркопеническое ожирение и изолированная саркопения — по 11 пациентов (по 23,4%).

На Рисунке 25 представлено распределение фенотипов у пациентов с пресаркопенией и саркопенией.

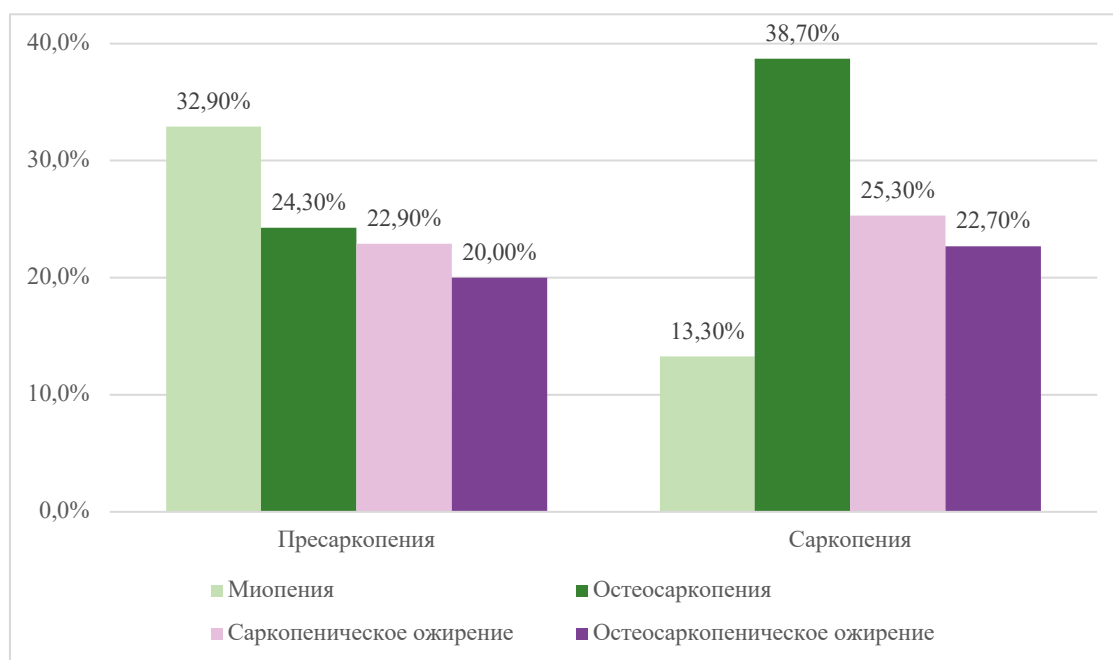


Рисунок 25 - Фенотипы саркопении на различных стадиях

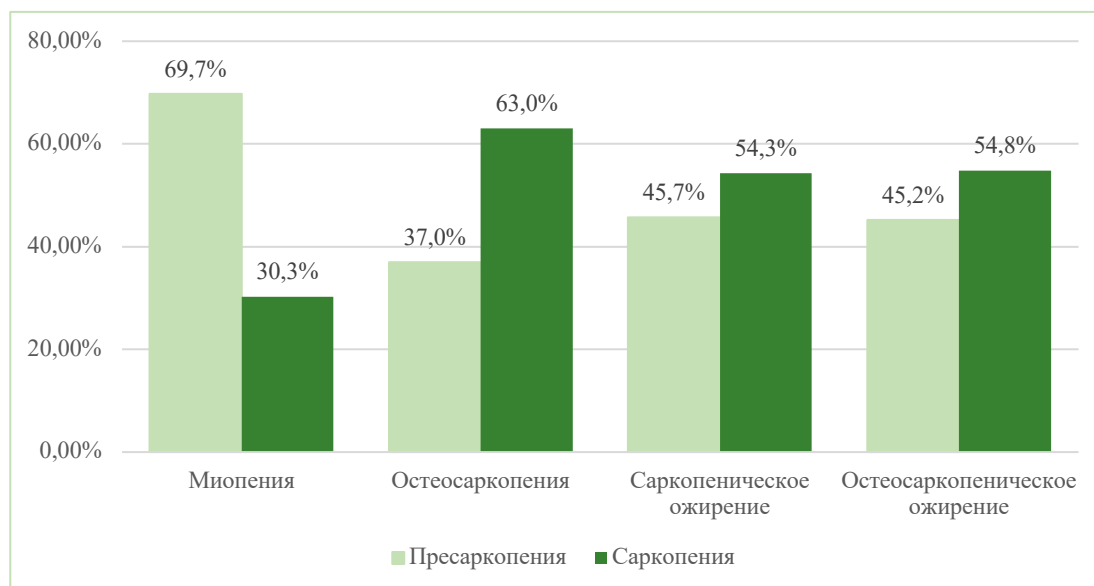
В группе пресаркопении чаще выявлялась миопения (32,9%), тогда как остеосаркопения и остеосаркопеническое ожирение встречались реже (24,3% и 20,0% соответственно). Саркопеническое ожирение составило 22,9%.

В группе саркопении структура изменилась: наибольшую долю заняла остеосаркопения (38,7%), тогда как частота миопения снизилась до 13,3%. Доли

остеосаркопенического ожирения и саркопенического ожирения составили 22,7% и 25,3% соответственно.

Таким образом, при переходе от пресаркопении к саркопении увеличивается доля сочетанных форм (прежде всего остеосаркопении), тогда как изолированная саркопения встречается реже, что указывает на прогрессирование системных нарушений состава тела по мере утяжеления состояния.

При анализе степени выраженности потери мышечной ткани установлено, что при наличии миопении наблюдали лишь убывание мышечной силы, а при других фенотипических вариантах – мышечной силы и массы ($p = 0,0295$), (Рисунок 26).



Примечание: пресаркопения – снижение мышечной силы, саркопения – снижение мышечной силы и массы

Рисунок 26 - Выраженность стадий саркопении при различных фенотипах саркопении

Анализ показателей жировой массы продемонстрировал наличие достоверных различий между группами. Наиболее высокие значения индекса жировой массы наблюдались у пациентов с саркопеническим ожирением и остеосаркопеническим ожирением, что соответствует диагностическим критериям

данных фенотипов и отражает выраженное накопление жировой ткани при одновременном снижении мышечной массы. При этом при сравнении двух фенотипов установлено, что у пациентов с саркопеническим ожирением индекс жировой массы был значимо выше, чем у пациентов с остеосаркопеническим ожирением ($p < 0,0001$). Это может свидетельствовать о том, что при остеосаркопеническом ожирении вклад снижения костной и мышечной массы в формирование фенотипа более выражен, тогда как при саркопеническом ожирении ведущим компонентом является избыточная жировая ткань.

Кроме того, был проведен анализ фенотипов саркопении с различной этиологией ЖБП (Рисунок 27).

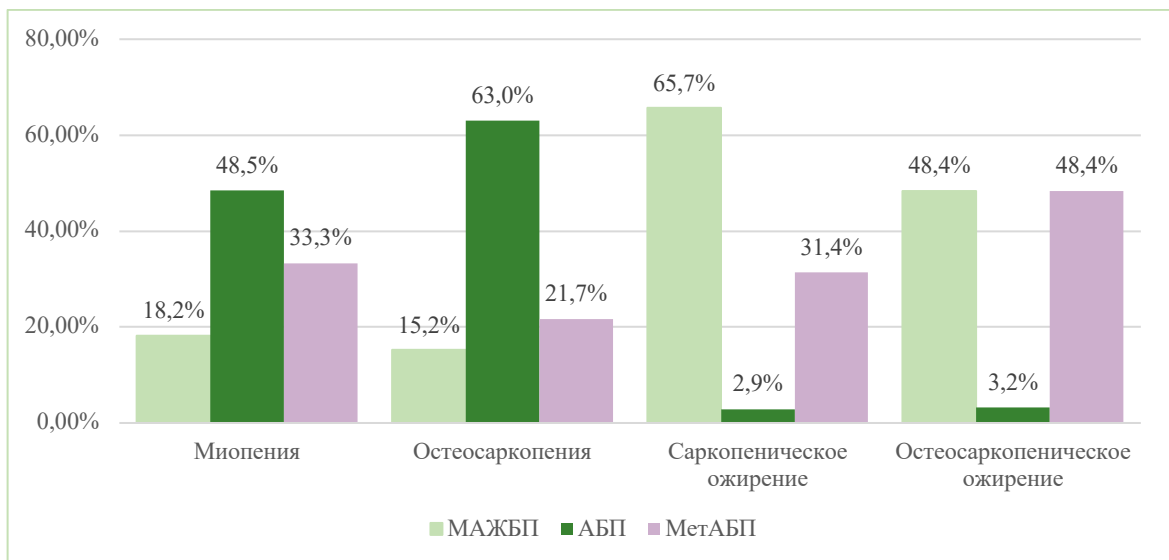


Рисунок 27 - Этиология саркопении при различных фенотипах

Миопения чаще встречалась при АБП - 16/33 (48,5%), реже при МетАБП - 11/33 (33,3%) и МАЗБП - 6/33 (18,2%). Остеосаркопения также преобладала при АБП - 29/46 (63,0%), тогда как при МетАБП выявлялась у 10/46 (21,7%), а при МАЗБП - у 7/46 (15,2%). Саркопеническое ожирение наиболее часто наблюдалось при МАЗБП - 23/35 (65,7%), реже при МетАБП - 11/35 (31,4%) и крайне редко при АБП - 1/35 (2,9%). Остеосаркопеническое ожирение выявлялось преимущественно

при МАЖБП и МетАБП - по 15/31 (48,4%) в каждой группе, тогда как при АБП регистрировалось значительно реже - 1/31 (3,2%).

Таким образом, фенотипы с преобладанием жирового компонента характерны для МАЖБП, тогда как при АБП доминируют формы с выраженной потерей мышечной и костной массы; при МетАБП отмечается промежуточное распределение.

С целью выявления особенностей при различных фенотипах саркопении был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей (Таблица 14).

Таблица 14 - Данные лабораторных показателей у пациентов с различными фенотипами саркопении

<i>Показатели</i>	<i>М</i>	<i>ОС</i>	<i>СО</i>	<i>ОСО</i>	<i>p-value</i>
Общий белок, г/л	68,00 [65,00; 71,00]	68,00 [61,50; 71,00]	71,00 [65,75; 72,25]	70,00 [65,50; 73,50]	0,5570
Альбумин, г/л	34,00 [24,50; 40,50]	30,00 [27,00; 34,00]	42,00 [34,25; 44,00]	40,00 [29,00; 42,00]	0,0166
АЛТ, МЕ/л	29,00 [22,50; 55,00]	30,40 [20,50; 44,25]	22,50 [16,75; 25,25]	24,00 [19,00; 36,00]	0,2170
АСТ, МЕ/л	108,00 [80,90; 145,00]	64,05 [33,33; 104,50]	29,00 [21,08; 51,50]	36,50 [24,00; 43,00]	0,0006
ГГТП, МЕ/л	373,00 [204,50; 621,00]	100,00 [48,08; 308,25]	25,00 [17,75; 75,25]	58,00 [31,00; 70,50]	<0,0001
ЩФ, МЕ/л	267,50 [196,75; 388,25]	219,00 [168,00; 317,50]	187,00 [173,00; 281,00]	180,00 [166,00; 339,00]	0,2236
Креатинин, мкмоль/л	77,00 [67,00; 83,00]	68,50 [57,25; 93,25]	81,50 [75,00; 90,75]	92,00 [82,50; 100,50]	0,0225
Мочевина, ммоль/л	3,90 [3,15; 5,05]	4,85 [3,63; 6,75]	5,35 [4,85; 6,45]	5,30 [4,65; 5,95]	0,0408
Билирубин общий, мкмоль	29,30 [24,50; 72,25]	26,00 [22,25; 68,75]	12,00 [9,25; 23,00]	23,05 [12,00; 38,75]	0,0871
Глюкоза, ммоль/л	6,20 [5,65; 7,00]	6,10 [5,50; 7,30]	6,05 [5,35; 7,35]	7,15 [6,45; 9,75]	0,1622
НьА1с, %	9,50 [7,95; 11,50]	6,30 [5,20; 7,73]	8,40 [7,88; 9,48]	7,75 [5,27; 9,70]	0,2419
Натрий, ммоль/л	138,00 [135,50; 142,50]	141,00 [134,00; 143,00]	147,00 [143,00; 148,50]	145,00 [142,25; 148,50]	0,0002
Калий, ммоль/л	3,80 [3,34; 3,96]	3,60 [3,42; 4,00]	4,30 [4,15; 4,75]	4,28 [4,11; 4,71]	<0,0001
СРБ, мг/л	19,08 [12,21; 40,72]	16,70 [8,07; 23,55]	8,12 [4,91; 23,61]	18,86 [11,10; 27,28]	0,4911
Аммиак, мкмоль/л	113,00 [87,50; 179,50]	147,50 [125,25; 179,75]	134,00 [107,00; 193,50]	141,50 [107,50; 171,75]	0,4363

Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с различными фенотипами саркопении (М - миопения, ОС - остеосаркопения, СО - саркопеническое ожирение, ОСО - остеосаркопеническое ожирение) выявил значимые различия между группами по ряду показателей.

Уровень альбумина существенно различался между группами ($p = 0,0166$). Наиболее низкие значения наблюдались у пациентов с остеосаркопенией, тогда как при саркопеническом ожирении медиана альбумина была выше и ближе к нормальным значениям. Пациенты с миопенией и остеосаркопеническим ожирением занимали промежуточное положение. Эти данные могут указывать на более выраженные нарушения белково-синтетической функции печени при фенотипах, сочетающихся с потерей костной ткани.

Повышенные значения активности АСТ отмечались у пациентов с миопенией, что, вероятно, связано не только с более выраженным поражением печени, но и с ее мышечной фракцией. АСТ содержится как в гепатоцитах, так и в миоцитах; при миопении, сопровождающейся активным катаболизмом и повреждением мышечных волокон, возможно дополнительное высвобождение фермента в кровоток.

Кроме того, при алкогольной этиологии заболевания повышение АСТ может отражать митохондриальную дисфункцию, что наблюдается при алкогольном поражении печени.

В группах саркопенического и остеосаркопенического ожирения значения АСТ были ниже, что может указывать на меньшую выраженность цитолитического и катаболического компонентов. Наиболее значимо различались уровни ГГТП ($p < 0,0001$): максимальные значения регистрировались в группе миопении, тогда как при саркопеническом ожирении показатели были существенно ниже. Это подтверждает вклад холестатического и, вероятно, алкоголь-ассоциированного компонента поражения печени у пациентов с миопенией.

Уровень ЩФ значимо не различался между группами ($p = 0,2236$), несмотря на тенденцию к более высоким значениям при миопении, что обусловлено не только состоянием костной ткани, но и функцией печени, желчевыводящих путей, интенсивностью ремоделирования кости, что и приводило к вариабельности результатов.

При анализе показателей азотистого баланса уровень креатинина был выше в группах саркопенического ожирения и остеосаркопенического ожирения ($p = 0,0225$). Аналогичная тенденция отмечена для мочевины ($p = 0,0408$), значения которой были выше в группах, сочетающих саркопению с метаболическими нарушениями.

Показатели углеводного обмена (глюкоза и гликированный гемоглобин) статистически значимо не различались между группами, хотя при остеосаркопеническом ожирении отмечалась тенденция к более высоким значениям гликемии.

Выявлены статистически значимые различия по уровню натрия ($p = 0,0002$) и калия ($p < 0,0001$): при миопении регистрировались более низкие концентрации этих электролитов, тогда как при фенотипах, ассоциированных с ожирением (саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение), отмечались их более высокие значения.

Полученные данные подтверждают, что фенотипы саркопении имеют различный метаболический профиль: миопения чаще ассоциирована с цитолитическим и катаболическим компонентом, остеосаркопения - с нарушением белково-синтетической функции, а формы с ожирением - с метаболическими и азотистыми изменениями. Это подтверждает различия в патогенетических механизмах в зависимости от фенотипа.

3.5. Клинико-лабораторных факторы, ассоциированные с прогрессированием саркопении

Для исследования прогностических факторов, ассоциированных с прогрессированием саркопении, проведены однофакторный и многофакторный анализы. Результаты представлены в Таблице 15.

Таблица 15 - Характеристика клинико-демографических и параклинических показателей

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ*	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
Возраст, лет	1,04 (1,01-1,07)	0,005	-	-
Мужской пол, n, %	0,47 (0,24-0,91)	0,026	-	-
Цирроз, n, %	0,17 (0,08-0,34)	<0,001	25,7 (9,06-86,3)	<0,001
Мышечная сила, кг	0,87 (0,82-0,92)	<0,001	0,65 (0,54-0,76)	<0,001
Тест связи чисел, с	1,03 (1,01-1,04)	<0,001	1,03 (1,01-1,04)	<0,001
SARC-F, б	2,17 (1,72-2,87)	<0,001	2,28 (1,77-3,09)	<0,001
SPPB, б	0,45 (0,34-0,57)	<0,001	0,46 (0,35-0,58)	<0,001
FSS, б	1,07 (1,04-1,11)	<0,001	1,06 (1,03-1,10)	<0,001
ИАСММ, кг/м ²	0,29 (0,18-0,45)	<0,001	0,04 (0,01-0,12)	<0,001

Примечание: * поправка на пол и возраст больных, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, SARC-F - A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia; SPPB - Short Physical Performance Batter; FSS - Fatigue Severity Scale; ИАСММ – индекс аппендикулярной скелетной мышечной массы.

По результатам однофакторного анализа увеличение возраста сопровождалось ростом вероятности прогрессирования саркопении (ОШ 1,04; 95% ДИ 1,01–1,07; $p = 0,005$), тогда как мужской пол был связан с меньшей вероятностью его развития (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,24–0,91; $p = 0,026$). Наличие цирроза в однофакторной модели также демонстрировало значимую связь ($p < 0,001$).

После поправки на пол и возраст в многофакторном анализе независимыми факторами, ассоциированными с исходом, остались цирроз, показатели мышечной силы и массы, а также результаты функциональных тестов и опросников. Наличие цирроза оказалось наиболее значимым фактором (ОШ 25,7; 95% ДИ 9,06–86,3; $p < 0,001$), что указывает на его ведущую роль в формировании неблагоприятного течения.

Снижение мышечной силы (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,54–0,76; $p < 0,001$), уменьшение индекса аппендикулярной скелетной мышечной массы (ОШ 0,04; 95% ДИ 0,01–0,12; $p < 0,001$) и более низкие значения теста SPPB (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,35–0,58; $p < 0,001$) были независимо связаны с повышенной вероятностью прогрессирования саркопении.

Наряду с этим полученное увеличение времени выполнения теста связи чисел (ОШ 1,03; 95% ДИ 1,01–1,04; $p < 0,001$), более высокие баллы по шкалам SARC-F (ОШ 2,28; 95% ДИ 1,77–3,09; $p < 0,001$) и FSS (ОШ 1,06; 95% ДИ 1,03–1,10; $p < 0,001$) были связаны с выраженностью проявлений саркопении.

По результатам одно- и многофакторного анализа установлено, что снижение гемоглобина, гематокрита, общего белка, альбумина, витамина D, протромбинового индекса и повышение уровня аммиака достоверно ассоциированы с прогрессированием саркопении (Таблица 16).

Таблица 16 - Лабораторные маркеры, влияющие на развитие саркопении у пациентов с ЖБП

Показатели	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ*	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
Гемоглобин, г/л	0,96 (0,95-0,98)	<0,001	0,95 (0,93-0,97)	<0,001
Гематокрит, %	0,90 (0,86-0,94)	<0,001	0,87 (0,81-0,92)	<0,001
Общий белок, г/л	0,95 (0,90-0,99)	0,035	0,93 (0,88-0,98)	0,014
Альбумин, г/л	0,89 (0,85-0,94)	<0,001	0,84 (0,78-0,89)	<0,001
Аммиак, мкмоль/л	1,02 (1,01-1,03)	<0,001	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
Витамин D, нг/мл	0,95 (0,91-0,98)	0,006	0,89 (0,84-0,94)	<0,001
Протромбиновый индекс, %	0,97 (0,96-0,98)	<0,001	0,95 (0,93-0,97)	<0,001
Примечание: * поправка на пол и возраст, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал				

Все показатели сохранили статистическую значимость в многофакторной модели, подтверждая их независимое влияние. Наиболее выраженная связь отмечена для маркеров белково-синтетической функции печени и нутритивного статуса: снижение альбумина (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,78 – 0,89; $p < 0,001$) и общего белка (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,88–0,98; $p = 0,014$) существенно повышало вероятность перехода пресаркопении в саркопению.

Показатели красной крови также демонстрировали устойчивую связь: снижение гемоглобина (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,93–0,97; $p < 0,001$) и гематокрита (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,81–0,92; $p < 0,001$) независимо ассоциировалось с повышенным риском.

Нами отмечено повышение уровня аммиака, которое оставалось значимым показателем в многофакторной модели (ОШ 1,02; 95% ДИ 1,01–1,03; $p < 0,001$), а также снижение уровня витамина D (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,84–0,94; $p < 0,001$), отражающие взаимосвязанные патогенетические механизмы саркопении.

Кроме того, снижение протромбинового индекса было ассоциировано с увеличением вероятности прогрессирования саркопении (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,93–0,97; $p < 0,001$), что подтверждает роль печеночной недостаточности в ее развитии у пациентов с ЦП.

При однофакторном анализе фенотипов саркопении получено, что наличие остеосаркопении и саркопенического ожирения достоверно ассоциировалось с повышенным риском прогрессирования пресаркопении в саркопению (ОШ = 3,92; 95% ДИ:1,55-10,5, $p = 0,005$ и ОШ = 2,73; 95% ДИ:1,03-7,62, $p = 0,048$, соответственно), что указывает на более неблагоприятное течение заболевания при сочетании саркопении с нарушениями костной массы и жирового обмена.

В группе пациентов с остеосаркопеническим ожирением значимых различий выявлено не было (ОШ = 2,79; 95% ДИ:1,02-8,02, $p = 0,050$) вследствие небольшого объема выборки.

3.6. Предсказательная модель вероятности развития саркопении у пациентов с жировой болезнью печени

Несмотря на полученные данные о высокой распространённости саркопении и выявленные клиничко-лабораторные корреляции, практическая задача раннего выявления пациентов группы риска остаётся нерешённой. В реальной клинической практике диагностика саркопении зачастую требует проведения инструментальных методов оценки мышечной массы (биоимпедансный анализ,

денситометрия, КТ), которые не всегда доступны, требуют дополнительного времени и ресурсов.

В связи с этим следующим этапом исследования стало построение статистически обоснованной прогностической модели развития саркопении.

Для построения предсказательной модели включили следующие показатели: пол, основной диагноз, цирроз, возраст, саркопения, фенотип саркопении, денситометрия, плотность костной ткани, ИМТ, тест связи чисел, AUDIT, FSS, ИЖМ, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин общий, билирубин прямой, холестерин, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, амилаза, глюкоза, калий, натрий, хлор, СРБ, аммиак, витамин D, кальций, ионизированный ионизированный кальций, ТТГ, С пептид, мочевая кислота, протромбин, АЧТВ, МНО, фибриноген, тромбиновое время, гликированный гемоглобин. Целевой переменной являлось наличие саркопении, которое было преобразовано в факторный формат для последующего анализа.

Для построения прогностической модели данные были разделены на обучающую и тестовую выборки в соотношении 7:3 со стратификацией по целевой переменной для репрезентативного распределения случаев саркопении в обеих выборках.

Предобработка данных включала заполнение пропущенных значений медианой для числовых переменных. Сначала на обучающей выборке (70% данных) применялся LASSO (L1-регуляризация) с 10-кратной кросс-валидацией для автоматического отбора наиболее информативных признаков из исходных переменных. Это позволило отсеять нерелевантные предикторы и уменьшить мультиколлинеарность. Затем на основе отобранных LASSO переменных строилась стандартная логистическая регрессия, где окончательный набор предикторов определялся через классический пошаговый отбор на основе p-value. Статистический анализ проведен с использованием программной среды R версии 4.3.2. На основании имеющихся данных была построена прогностическая модель прогрессирования саркопении (формула 4):

$$p = 1 / (1 + \exp(-(-1,07 + 0,262 \times \text{ИМТ} + 0,034 \times \text{Тест связи чисел} - 0,035 \times \text{Нв} - 0,188 \times \text{Альбумин} + 0,023 \times \text{Аммиак} - 0,094 \times \text{Витамин D}))) \quad (4)$$

где ИМТ - индекс массы тела (кг/м²), ТСС - тест связи чисел (с), Нв - гемоглобин (г/л), альбумин - альбумин (г/л), аммиак - аммиак крови (мкмоль/л), витамин D - 25(ОН)D (нг/мл).

Повышение вероятности саркопении ассоциировалось с увеличением ИМТ, удлинением времени выполнения теста связи чисел и повышением уровня аммиака. Снижение уровня гемоглобина, альбумина и витамина D также независимо ассоциировалось с саркопенией. Полученные результаты отражают сочетание метаболических, нутритивных и функциональных факторов в формировании саркопении.

Таблица 17 - Коэффициенты предсказательной модели

<i>Предиктор</i>	<i>β-коэффициент</i>	<i>95% ДИ</i>	<i>p-value</i>
ИМТ, кг/м ²	0,262	(0,144; 0,411)	0,00001
ТСС, с	0,034	(0,013; 0,059)	0,00288
Гемоглобин, г/л	-0,035	(-0,070; -0,003)	0,03643
Альбумин, г/л	-0,188	(-0,348; -0,061)	0,00888
Аммиак, мкмоль/л	0,023	(0,009; 0,040)	0,00205
Витамин Д, нг/мл	-0,094	(-0,194; -0,017)	0,03582
Примечание: ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ТСС – тест связи чисел.			

Диагностическая эффективность модели оценивалась методом ROC-анализа, расчета площади под кривой (AUC), чувствительности, специфичности и точности (Рисунок 28). Оптимальный порог классификации, определенный по критерию Юдена, составил 0,70.

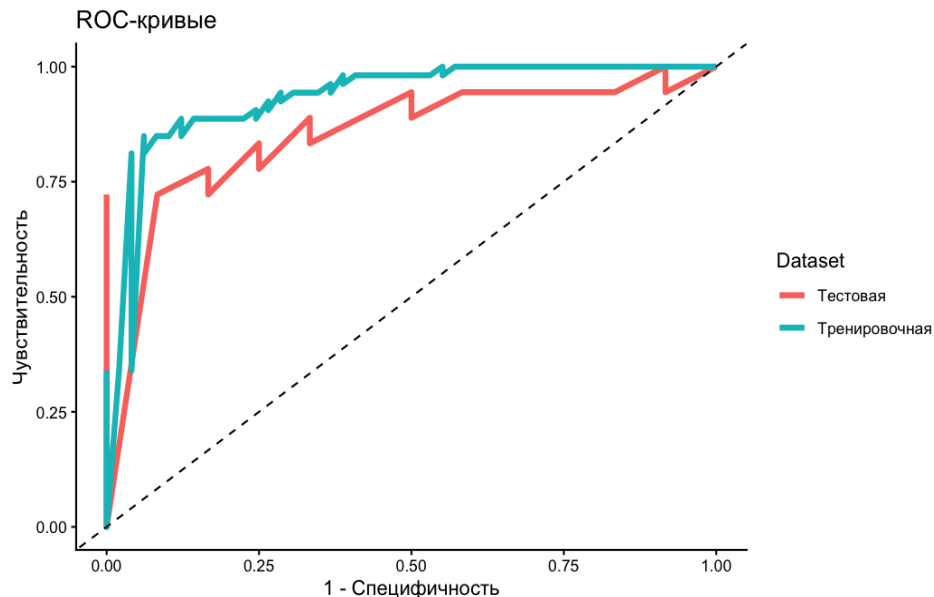


Рисунок 28 - ROC кривые на тренинговой и тестовой выборках

Валидация модели проведена на независимой тестовой выборке для оценки ее обобщающей способности. Доверительные интервалы для AUC рассчитаны с использованием метода DeLong. Визуализация результатов выполнена с помощью пакетов ggplot2 и pROC.

Показатели качества модели составили:

- AUC обучающей выборки: 0,93 (95% ДИ 0,89–0,98);
- AUC тестовой выборки: 0,88 (95% ДИ 0,65–1,00);
- Точность: 0,83;
- Чувствительность: 0,82;
- Специфичность: 0,87.

Полученные значения AUC свидетельствуют о высокой дискриминационной способности модели. Высокая специфичность модели позволяет надежно исключать саркопению, тогда как умеренная чувствительность отражает вероятность не выявления отдельных случаев заболевания.

Данная модель учитывает многофакторный характер саркопении при хронических заболеваниях печени. Включенные предикторы характеризуют:

- нутритивный статус (альбумин, витамин D);
- анемический синдром (гемоглобин);

- печеночную недостаточность и гипераммониемию (аммиак);
- метаболические нарушения (ИМТ);
- когнитивно-функциональное состояние (ТСЧ).

Таким образом, разработанная модель позволяет проводить раннюю стратификацию риска саркопении на основании рутинных клинико-лабораторных показателей и может использоваться в клинической практике для отбора пациентов, требующих углубленного обследования состава тела и мышечной функции. В отличие от большинства существующих моделей, основанных на лучевых методах исследования или сложных измерениях мышечной массы, предложенная модель может применяться на амбулаторном этапе обследования.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наше исследование посвящено изучению клинических особенностей саркопении и ее фенотипов у пациентов с хроническими заболеваниями печени и метаболическими нарушениями, а также разработке прогностической модели риска развития саркопении на основании клинико-лабораторных показателей.

В проведенном нами исследовании саркопении выявлялась как при циррозе печени, так и на ранних стадиях ХЗП, включая МАЖБП, что соответствует современным данным, что саркопении развивается не только при ЦП, но и на ранних стадиях ХЗП [34].

Распределение пациентов в нашем исследовании по этиологии ЖБП следующее: (МАЖБП – 35,2%, АБП – 32,4%, МетАБП – 32,4%)

Средний возраст пациентов в группах значимо отличался, в группе пациентов с МАЖБП медиана возраста составила 62,0 [58,0; 71,0] года, у пациентов с АБП - 48,0 [39,5; 56,0], у пациентов с МетАБП – 54,0 [44,5; 58,0] ($p < 0,0001$). По полу пациенты из данных групп значимо не различались.

Более старший возраст пациентов с МАЖБП – характерная особенность коморбидных пациентов с метаболическим синдромом. В рекомендациях European Association for the Study of the Liver (EASL, 2016; обновление 2021 по MAFLD) подчеркивается, что заболевание формируется на фоне длительной инсулинорезистентности при СД 2 типа [11].

Простым и доступным скрининговым инструментом определения избыточной жировой массы является ИМТ, однако он не учитывает параметры состава тела и распределение жира, что ограничивает его точность. Так, В исследовании, опубликованном в BMJ (Sahakyan et al., 2017), показано, что окружность талии лучше предсказывает риск смертности, чем ИМТ, и даже у людей с нормальным ИМТ повышенная талия ассоциирована с более высоким риском смерти.

По данным мета-анализа Quek J. и соавт. (2023) показано, что до 70–90% пациентов с МАЖБП имеют избыточную массу тела или ожирение [50]. В ходе исследования нами зарегистрированы более высокие показатели ИМТ у пациентов с МАЖБП и МетАБП по сравнению с группой АБП ($p < 0,0001$).

По мере прогрессирования заболевания стадии хронической патологии печени закономерно утяжеляются, достигая формирования цирроза. В проведенном исследовании ЦП выявлен у 50,3% пациентов, что отражает высокую долю прогрессирующих стадий заболевания.

Установлены статистически значимые различия стадий ХЗП в зависимости от этиологии ($p = 0,0005$): при АБП цирроз диагностирован у 82,98% пациентов, при МетАБП - у 68,09%, тогда как при МАЖБП - лишь у 3,92%. Таким образом, цирроз достоверно чаще встречался при АБП и МетАБП.

В исследовании Rehm J. и соавт., (2019) при АБП наблюдалось более быстрое прогрессирование фиброза и высокая частота формирования цирроза, достигающая примерно 10-20 % среди лиц с хроническим употреблением алкоголя, с существенным увеличением риска при длительном и интенсивном потреблении [178]. В то же время при МАЖБП цирроз развивается реже (10–20% случаев) и преимущественно при длительном течении заболевания [11].

Промежуточные значения встречаемости ЦП при МетАБП отражают синергическое влияние метаболических и алкогольных факторов, ускоряющих прогрессирование заболевания.

Диагностика саркопении основывается на комплексной оценке мышечной силы, массы и физической работоспособности. Согласно рекомендациям EWGSOP (2019), снижение мышечной силы является ключевым критерием, которое при подтверждении уменьшением мышечной массы (по данным БИАСТ или ДРА) позволяет установить диагноз саркопении, а снижение физической функции указывает на ее тяжелую форму.

Для скрининга широко применяются опросники, в частности SARC-F, позволяющие заподозрить наличие саркопении на доклиническом этапе, после чего

диагноз уточняется с использованием инструментальных методов оценки состава тела и функциональных тестов.

Значимых различий между группами по результатам опросников и тестов по шкалам SARC-F, SPPB, FSS и ТСЧ между группами не получено. Это свидетельствует о том, что выраженность функциональных нарушений и риска саркопении определяется преимущественно тяжестью заболевания печени, а не его этиологией.

Применение SARC-F и SPPB подтверждают их значимость в качестве скрининговых и функциональных инструментов у пациентов с хроническими заболеваниями печени [179, 67]. Кроме того, повышенная утомляемость - характерное проявление ХЗП, ассоциированное со снижением физической функции [67]. Это подтверждается высоким уровнем утомляемости во всех изучаемых группах по данным опросника FSS.

Одним из критериев диагностики саркопении является определение мышечной массы с последующим определением АСММ и ИАСММ на основании БИАСТ. В данном исследовании нами не выявлено статистически значимых различий в показателях мышечной силы и индексированных параметров мышечной массы (ИАСММ) в зависимости от этиологии ЖБП.

Отсутствие статистически значимых различий по показателям динамометрии между группами ($p > 0,05$) может свидетельствовать о сопоставимом функциональном состоянии скелетной мускулатуры у пациентов с различной этиологией ЖБП. Следует отметить, что сила хвата кисти, наиболее часто используемая в клинической практике, имеет доказанную прогностическую ценность. В исследовании Celis-Morales С. (2018) и соавт. показано, что снижение показателей динамометрии ассоциировано с повышением риска общей смертности, сердечно-сосудистых событий и ухудшением функционального статуса [180]. При этом в ряде исследований установлено, что даже при сохраненной мышечной массе возможно снижение силы (так называемая динапения), что подчеркивает ограниченность оценки только параметров состава тела [181-182].

В контексте ЖБП данные о динамометрии остаются неоднозначными. С одной стороны, при МАЖБП описано снижение мышечной силы, связанное с инсулинорезистентностью и хроническим воспалением [14, 21]. С другой стороны, некоторые исследования, аналогично полученным нами результатам, не выявляют различий в мышечной силе между группами, что может быть обусловлено гетерогенностью выборки и различиями в стадии заболевания печени.

Отсутствие различий между группами при выполнении динамометрии в нашем исследовании может быть связано с рядом факторов [185-186]. Во-первых, данный тест преимущественно отражает силу верхних конечностей, тогда как при саркопении более ранние изменения могут затрагивать мышцы нижних конечностей. Во-вторых, на результаты могут влиять мотивация пациента, техника выполнения и наличие сопутствующих заболеваний (например, артропатий). В-третьих, используемые пороговые значения силы могут не учитывать популяционные и возрастные особенности обследуемой группы.

Также важно учитывать, что у пациентов с ожирением (характерным для МАЖБП) возможно сохранение или даже относительное увеличение абсолютной мышечной силы за счет большей массы тела, несмотря на ухудшение качества мышечной ткани [186]. Это может маскировать ранние проявления саркопении и объяснять отсутствие различий между группами.

Напротив, исследование Murdock D. и соавт. (2022) выявило значительную распространенность ожирения с низкой мышечной массой в США, затрагивающую почти 30 миллионов взрослых (15,9% населения) в период 2017-2018гг [187]. Распространенность ожирения с низкой мышечной массой значительно увеличивается с возрастом, достигая 28,3% у лиц старше 60 лет по сравнению с 8,1% у лиц в возрасте 20-59 лет [188]. Также была отмечена более высокая распространенность ожирения с низкой мышечной массой среди людей с сопутствующими заболеваниями, такими как предиабет, СД 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени с формированием фиброза.

Важным этапом диссертационного исследования являлось определение мышечной массы с помощью БИАСТ, при этом основным показателем оценки

служит ИАСММ. В данном исследовании показатели ИАСММ у мужчин ($\approx 6,7-7,2$ кг/м²) и женщин ($\approx 5,3-5,4$ кг/м²) находились вблизи диагностических порогов саркопении (7,0 и 5,5 кг/м² соответственно), предложенных Cruz-Jentoft A.J. и соавт. (2019) [36]. Это свидетельствует о высокой распространенности снижения мышечной массы у пациентов с ЖБП.

Значимых различий по уровню мышечной массы у пациентов в изучаемых группах получено не было, однако выявлено повышение АСММ у женщин с АБП ($p = 0,0212$), что вероятно связано с влиянием возраста как значимого фактора, что подтверждается данными о возраст-зависимом снижении мышечной массы.

Наряду с этим, индекс жировой массы был значительно выше у пациентов с МАЖБП (до 13,8 кг/м² у женщин) по сравнению с АБП ($\sim 4,7$ кг/м²), что отражает метаболическую природу заболевания. Эти данные соответствуют результатам мета-анализа Quek J. и соавт. (2023), где показано, что у пациентов с МАЖБП жировая масса и ИМТ достоверно выше, чем при других формах ХЗП [50]. В то же время при циррозе любой этиологии и АБП наблюдается снижение объема жировой ткани вследствие гиперкатаболизма и нутритивной недостаточности.

Нами было установлено, что у пациентов с МетАБП значения ИЖМ занимают промежуточное положение между группами МАЖБП и АБП. Так, у мужчин ИЖМ составил 6,69 [5,36; 9,98] кг/м², а у женщин - 10,45 [7,65; 11,38] кг/м², что ниже аналогичных показателей при МАЖБП, но выше, чем при АБП ($p < 0,001$). Данный результат отражает смешанный характер патогенеза МетАБП, при котором сочетаются метаболические и алкоголь-ассоциированные механизмы. Известно, что для МАЖБП характерно выраженное накопление висцеральной жировой ткани, обусловленное инсулинорезистентностью, тогда как при АБП жировой компонент может быть менее выражен вследствие катаболических эффектов хронического употребления алкоголя и нарушения нутритивного статуса [5].

В нашем исследовании получены выраженные различия в состоянии МПКТ в зависимости от этиологии ЖБП. У пациентов с МАЖБП преобладали нормальные показатели МПКТ (58,8%), тогда как при АБП значительно чаще

выявлялись остеопения (48,9%) и остеопороз (14,9%) ($p = 0,0145$). Группа МетАБП занимала промежуточное положение.

Нами получено, что частота остеопении и остеопороза при ЖБП в исследовании сопоставима с данными литературы. Согласно систематическим обзорам, остеопения выявляется примерно у 40-50% пациентов с ХЗП, а остеопороз - у 10-20% [189].

Более высокая частота остеопороза при АБП согласуется с современными представлениями о неблагоприятном влиянии хронического употребления алкоголя на костную ткань. В исследовании Guañabens N. и соавт. (2011) показано, что алкоголь оказывает прямое токсическое действие на остеобласты, подавляет костеобразование и усиливает резорбцию кости, а также нарушает метаболизм витамина D и кальция [189]. Дополнительно у пациентов с АБП нередко выявляются факторы, усугубляющие потерю костной массы, включая белково-энергетическую недостаточность и гипогонадизм. Таким образом, более высокая частота остеопороза при АБП в настоящем исследовании является патогенетически обоснованной. Так, в мета-анализе Godos J. и соавт. (2022) повышенный риск переломов бедра был выявлен при употреблении трех стандартных порций алкоголя в день (ОШ = 1,33, 95% ДИ: 1,04-1,69 для трех порций алкоголя в день и ОШ = 1,59, 95% ДИ: 1,23-2,05 для четырех порций алкоголя в день) по сравнению с полным отказом от алкоголя [190].

В противоположность этому, при МАЖБП преобладание нормальных значений МПКТ может быть связано с более высокой массой тела и увеличенной механической нагрузкой на костную ткань. Известно, что избыточная жировая масса может оказывать протективное влияние на МПКТ, что частично объясняет полученные результаты. Однако данный эффект является неоднозначным. Согласно ряду метаанализов, несмотря на нормальные или повышенные значения МПКТ, пациенты с МАЖБП имеют повышенный риск переломов, особенно при наличии выраженного фиброза печени [10, 191-192].

Промежуточные показатели МПКТ у пациентов с МетАБП отражают сочетанное влияние метаболических и токсических факторов. С одной стороны,

метаболические нарушения (ожирение, инсулинорезистентность) могут оказывать относительное защитное влияние на костную массу, с другой - алкоголь оказывает свой негативный эффект на костную ткань. В результате формируется гетерогенный фенотип с умеренным снижением МПКТ.

В проведенном исследовании частота саркопении в исследовании составила 20,6%, что соответствует более низкому диапазону значений по сравнению с данными, описанными в литературе. По данным Montano-Loza A.J. и соавт. (2012), распространенность саркопении при ХЗП составляет около 30–60%, а в мета-анализе Tandon P. и соавт. (2022) показано, что при циррозе она достигает 40–70% [16, 17]. Более низкие средние значения (около 33%) были получены в мета-анализе 2023г, однако при декомпенсированном циррозе частота возрастает до 50% и выше. Таким образом, полученные нами показатели частоты саркопении обусловлены немалой долей пациентов без цирроза (49,7%).

Важным результатом нашего исследования является установление выраженной зависимости между стадией заболевания печени и тяжестью саркопении. У пациентов с ЦП саркопения и тяжелая саркопения встречались достоверно чаще (70,67%), тогда как при отсутствии цирроза преобладала пресаркопения ($p < 0,0001$). Это подтверждает представление о саркопении как прогрессирующем процессе, ассоциированном с ухудшением функции печени.

Полученные данные также согласуются с результатами исследований, демонстрирующих усиление катаболических процессов, гипераммониемии, гормональных нарушений и хронического воспаления по мере прогрессирования фиброза и формирования ЦП, результатом чего является ускоренная потеря мышечной массы и силы [119, 193].

Напротив, у пациентов без цирроза (на стадии стеатоза/стеатогепатита) чаще выявляется пресаркопения, характеризующаяся снижением мышечной силы без выраженной потери мышечной массы. Это соответствует современным представлениям, согласно которым снижение мышечной силы является ранним проявлением саркопении и может предшествовать структурным изменениям мышечной ткани [194].

Кроме того, пациенты с саркопенией были достоверно старше, чем пациенты с пресаркопенией ($p = 0,0042$), что подтверждает роль возраста как одного из ведущих факторов прогрессирования мышечных нарушений [195].

Нами было также установлено, что развитие саркопении у пациентов с ХЗП сопровождается системными изменениями как лабораторных, так и функциональных показателей.

У пациентов с саркопенией выявлены следующие лабораторные изменения: снижение уровня гемоглобина ($\approx 15\%$), альбумина ($\approx 25\text{--}30\%$), а также повышение общего билирубина ($\approx 50\%$) и аммиака капиллярной крови ($\approx 60\%$) [195].

Обращает на себя внимание выявленная связь саркопении с анемией. Снижение гемоглобина и гематокрита ассоциировалось с уменьшением мышечной массы и силы. Эти данные подтверждаются рядом исследований, где анемия рассматривается как независимый фактор прогрессирования саркопении, в том числе у пациентов с хроническими заболеваниями [31, 196-197]. Возможным механизмом является снижение доставки кислорода к мышечной ткани, что приводит к ухудшению ее метаболизма и функционального состояния.

Снижение уровня альбумина и его отрицательная взаимосвязь с риском саркопении также отражают важную роль нутритивного статуса и синтетической функции печени. Так, в метаанализе Tantai X и соавт. (2022) показано, что гипоальбуминемия ассоциирована со снижением мышечной массы и ухудшением прогноза у пациентов с ЦП [18]. Это подтверждается данными исследования Xiao L. и соавт. (2024), в котором приняли участие 271 пациент с ЦП для изучения факторов, влияющих на развитие саркопении [198]. Распространенность саркопении составила 27,7%, из них 27,3% у мужчин и 28,4% у женщин. Результаты бинарного логистического регрессионного анализа показали, что возраст, физическая активность, ИМТ, окружность мышц средней части верхней конечности, печеночная энцефалопатия, нутритивный статус, щелочная фосфатаза, альбумин и общий холестерин значимо коррелируют с возникновением саркопении у пациентов с циррозом печени [195]. После корректировки на потенциальные влияющие факторы было обнаружено, что корреляция между

возрастом и саркопенией ослабла (ОШ = 0,870, 95%; ДИ:0,338-2,239). Аналогичные данные получены в исследовании Erdoğan K. и соавт. (2024): в бинарном логистическом регрессионном анализе среди параметров крови только уровень альбумина (ОШ = 0,932; 95% ДИ:0,876-0,992) у мужчин ($p = 0,026$), ОШ = 0,901; 95% ДИ:0,862-0,941) у женщин ($p < 0,001$) был независимо связан с саркопенией у каждого пола [196]. После корректировки с учетом социально-демографических и других клинических факторов, низкий уровень альбумина ($\leq 4,0$ г/дл) был независимо связан с саркопенией, а именно в 2,368 раза (95% ДИ:1,424-3,939) у мужчин и в 2,026 раза (95% ДИ:1,520-2,699) у женщин (в обоих случаях $p < 0,001$).

Дополнительно в нашем исследовании выявлена отрицательная взаимосвязь мышечной массы с показателями с функционального состояния печени: билирубин, МНО, АЧТВ, что указывает на прогрессирование печеночной недостаточности как значимого фактора развития саркопении [17].

Отдельно следует отметить роль гипераммониемии в развитии саркопении. Выявленная связь повышения аммиака со снижением мышечной функции подтверждает данные о его прямом токсическом воздействии на мышечную ткань, включая активацию катаболических процессов и подавление синтеза белка [112]. Полученные результаты согласуются с работами Dasarathy S. И соавт. (2017), где показано, что саркопения при заболеваниях печени тесно связана с гипераммониемией и нарушением белкового метаболизма, а скелетная мускулатура рассматривается как важный орган детоксикации аммиака [19].

Также установлено снижение уровня витамина D у пациентов с саркопенией в сравнении с пресаркопенией (7,7 против 11,8 нг/мл), что соответствует литературным данным, согласно которым дефицит витамина D широко распространен при ХЗП и ассоциирован с ухудшением мышечной функции и повышением риска саркопении [23, 197].

Таким образом, лабораторные изменения при саркопении отражают комплексное нарушение метаболических процессов и прогрессирование печеночной недостаточности.

Наряду с лабораторными показателями, в нашем исследовании выявлены их значимые взаимосвязи саркопении с функциональными тестами и опросниками, отражающими физическое состояние пациентов.

Опросник SARC-F и шкала FSS достоверно связаны с прогрессированием саркопении, что подтверждает их ценность для применения в качестве скрининга, при этом SARC-F обладает высокой прогностической значимостью при хронических заболеваниях, включая болезни печени [37].

Удлинение времени выполнения теста связи чисел отражает вклад когнитивных нарушений; минимальная печеночная энцефалопатия ассоциирована со снижением физической активности [198].

Показана взаимосвязь утомляемости (FSS), риска саркопении (SARC-F) и когнитивных функций (ТСЧ): повышение утомляемости и ухудшение ТСЧ связаны с ростом риска саркопении.

Выявленная отрицательная корреляция SPPB с уровнем аммиака указывает на влияние гипераммониемии и печеночной энцефалопатии на снижение физической активности и мышечной функции, что подтверждается экспериментальными и клиническими данными [3, 141, 173].

Кроме того, установлена тесная связь между физической функцией (SPPB) и уровнем альбумина ($r_s = 0,627$), что подчеркивает влияние нутритивного статуса на мышечную функцию. Аналогичные результаты представлены в исследованиях, где показано, что снижение альбумина сопровождается ухудшением физической работоспособности [196, 199].

Интересным является выявленная положительная корреляция SPPB с трансаминазами (АСТ, ГГТП). Подобные данные описаны в литературе и могут отражать сохранную гепатоцеллюлярную активность на ранних стадиях заболевания, когда мышечная функция еще относительно сохранена [89].

Полученные результаты подтверждают, что саркопения при ЖБП представляет собой гетерогенное состояние с формированием нескольких клинико-метаболических фенотипов, различающихся по патогенезу, выраженности системных нарушений и прогнозу. Нами были выделены

следующие фенотипы: миопения (22,8%), остеосаркопения (31,7%), саркопеническое ожирение (24,1%), остеосаркопеническое ожирение (21,4%).

В нашем исследовании наиболее часто выявлялась остеосаркопения (31,7%), что статистически значимо превышало частоту других фенотипов ($p < 0,0005$). Это согласуется с современными представлениями о том, что при хронических заболеваниях печени происходит одновременное вовлечение мышечной и костной ткани как единой функциональной системы («muscle–bone unit») [172, 200-201].

Анализ клинических наблюдений показал, что каждый фенотип отражает доминирование определенных патогенетических механизмов.

Фенотип остеосаркопении преобладал у пациентов с АБП и характеризовался сочетанным снижением мышечной массы и минеральной плотности костной ткани. Это согласуется с данными исследований, демонстрирующих высокую распространенность как саркопении, так и остеопении/остеопороза при ЦП, особенно алкогольной этиологии [92]. Так, в исследовании Saeki С. И соавт. (2023) среди 126 пациентов у 24 (19,0%) была выявлена остеосаркопения. Многофакторный анализ выявил остеосаркопению как значимый и независимый прогностический фактор. Кумулятивные показатели выживаемости были значительно ниже у пациентов с остеосаркопенией, чем у пациентов без нее (показатели выживаемости за 1/3/5 лет = 95,8%/73,7%/68,0% против 100%/93,6%/86,5% соответственно; $p = 0,020$). У пациентов с остеосаркопенией, но не с саркопенией или остеопорозом по отдельности, кумулятивные показатели выживаемости были значительно ниже, чем у пациентов без обоих заболеваний ($p = 0,019$). Кроме того, у пациентов с циррозом печени класса В/С по Чайлд-Пью и остеосаркопенией кумулятивная выживаемость была значительно ниже, чем у пациентов без обоих заболеваний ($p < 0,001$) и у пациентов только с одним из этих заболеваний ($p < 0,001$) [32]. Основными механизмами являются гипоальбуминемия, дефицит витамина D, гипогонадизм, хроническое воспаление и гипераммониемия, усиливающая мышечный катаболизм [193].

Наиболее неблагоприятным вариантом оказался фенотип остеосаркопенического ожирения, сочетающий признаки метаболической

дисфункции и выраженного катаболизма. Подобные результаты описаны в работах, где данный фенотип ассоциируется с наибольшим риском функциональных ограничений, падений и смертности [32]. В нашем исследовании он также сопровождался выраженным дефицитом витамина D и нарушениями кальций-фосфорного обмена, что подтверждает его мультифакторную природу.

Фенотип миопении (пресаркопении) отражал раннюю стадию мышечной недостаточности, при которой снижение мышечной силы опережает уменьшение мышечной массы. Это соответствует современным диагностическим критериям EWGSOP2, где снижение мышечной силы рассматривается как основной ранний маркер саркопении [36]. Полученные нами данные подтверждают, что миопения может служить предиктором дальнейшего прогрессирования саркопении.

Выявленные различия в распределении фенотипов в зависимости от этиологии ЖБП соответствуют данным литературы. При МАЖБП преобладали фенотипы с выраженным жировым компонентом (саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение), что подтверждает ключевую роль метаболических факторов в патогенезе заболевания [69].

Напротив, при АБП доминировали остеосаркопении и миопения, что отражает выраженный катаболический эффект алкоголя, сопровождающийся нарушением белкового синтеза, митохондриальной дисфункцией и токсическим воздействием на миоциты [19]. При сочетанной этиологии (МетАБП) наблюдалось равномерное распределение фенотипов, что подтверждает синергизм метаболических и токсических факторов.

Важным результатом является изменение структуры фенотипов при прогрессировании саркопении: при переходе от пресаркопении к саркопении увеличивалась доля сочетанных форм, прежде всего остеосаркопении. Это указывает на вовлечение дополнительных звеньев патогенеза по мере ухудшения состояния таких, как костная ткань и системный катаболизм. Аналогичные наблюдения описаны в исследованиях, где прогрессирование саркопении сопровождается ухудшением минеральной плотности костной ткани и увеличением риска переломов [202].

В однофакторном анализе наличие остеосаркопении и саркопенического ожирения (ОШ = 3,92; 95% ДИ:1,55-10,5, $p = 0,005$ и ОШ = 2,73; 95% ДИ:1,03-7,62, $p = 0,048$) было связано с более высоким риском прогрессирования саркопении. Это согласуется с данными о том, что сочетанные фенотипы отражают более глубокие системные нарушения - воспаление, гормональные сдвиги и нутритивную недостаточность [82, 119, 203].

Вместе с тем, для остеосаркопенического ожирения значимых различий не установлено (ОШ = 2,79; 95% ДИ:1,02-8,02, $p = 0,050$) в связи с ограниченным объемом выборки, однако в литературе данный фенотип рассматривается как наиболее неблагоприятный по прогнозу [204].

Полученные нами данные подтверждают, что фенотипы саркопении отличаются не только по составу тела, но и по биохимическим и метаболическим характеристикам, что отражает различия в патогенезе. Наиболее неблагоприятным является остеосаркопеническое ожирение, тогда как миопения может рассматриваться как ранний обратимый этап развития саркопении. Учет фенотипических особенностей имеет ключевое значение для понимания патогенеза, прогноза и выбора тактики ведения пациентов.

У пациентов саркопении, как правило, развивается постепенно и длительно протекает бессимптомно. Опеределени е мышечной силы и массы зависит от своевременного использования инструментальных методов, которые зачастую недоступны. В связи с этим, нами предложена математическая модель оценки риска развития саркопении, основанная на рутинных показателях и не требующая осуществления инструментальной оценки мышечной массы, что делает ее применимой в широкой клинической практике. Она продемонстрировала высокую дискриминационную способность (AUC 0,88–0,93), сопоставимую с известными опубликованными моделями прогнозирования саркопении при ХЗП [41-43].

Таким образом, в нашей работе была определена частота саркопении, пресаркопении, выделены их фенотипы, а также установлены факторы прогрессирования и особенности данного состояния на различных стадиях. Это

имеет важное диагностическое и прогностическое значение, позволяет стратифицировать риски и механизмы прогрессирования заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность саркопении у пациентов ХЗП, ее существенное влияние на его течение, частоту осложнений, прогноз и качество жизни определяют значимость для современной клинической практики.

В последние годы саркопения рассматривается как один из ключевых компонентов синдрома печеночной недостаточности, тесно связанный с метаболическими, воспалительными и гормональными нарушениями. При этом установлено, что развитие саркопении происходит не только при ЦП, но и на более ранних стадиях ХЗП, что значительно расширяет круг пациентов, нуждающихся в своевременной диагностике и наблюдении.

Вместе с тем имеются трудности своевременного выявления саркопении, обусловленные необходимостью применения инструментальных методов оценки мышечной массы, ограничением доступности специализированных исследований, недостаточной разработанностью простых и надежных прогностических моделей. Кроме того, остаются малоизученными клинико-метаболические фенотипы саркопении и их взаимосвязь с этиологией и стадией ХЗП, что ограничивает возможности персонализированного подхода к ведению пациентов.

В рамках настоящего исследования проведен комплексный анализ клинических, антропометрических, функциональных и лабораторных характеристик пациентов с жировой болезнью печени различной этиологии, включая МАЖБП, алкогольную болезнь печени (АБП) и метаболически ассоциированную алкогольную болезнь печени (МетАБП) [203]. Установлено, что саркопения встречается на всех стадиях ХЗП, включая доцирротическую, что подтверждает ее значение в развитии заболевания.

Общая частота саркопении в исследуемой когорте составила 20,6%, что находится в нижнем диапазоне значений, представленных в литературе, и обусловлена значительной долей пациентов без цирроза печени. При этом у данной категории пациентов чаще выявлялась пресаркопения, характеризующаяся

снижением мышечной силы при относительно сохранной мышечной массе, что соответствует современным представлениям о стадийности развития саркопении.

Ключевым результатом исследования является установление выраженной зависимости между стадией заболевания печени и тяжестью саркопении [188]. Показано, что у пациентов с циррозом печени саркопения и ее тяжелые стадии встречаются достоверно чаще, тогда как при отсутствии цирроза преобладают начальные проявления мышечной недостаточности. Наличие цирроза определено как наиболее значимый независимый фактор риска прогрессирования саркопении, что подчеркивает роль печеночной недостаточности, гиперкатаболизма, гипераммониемии и системного воспаления в развитии мышечной гипо- и атрофии [188].

В ходе исследования выявлено, что, несмотря на отсутствие различий в показателях мышечной силы и массы в зависимости от этиологии заболевания, состав тела пациентов существенно отличается. Для пациентов с МАЖБП характерны более высокие значения индекса массы тела и жировой массы, что отражает метаболическую природу заболевания. В то же время при алкогольной болезни печени преобладают признаки катаболизма, включая снижение жировой и мышечной массы, что связано с токсическим воздействием алкоголя, изменением нутритивного статуса и белкового обмена. Пациенты с МетАБП имеют промежуточные значения, что подтверждает синергическое влияние метаболических и токсических факторов.

Особое значение имеет тот факт, что функциональные показатели (опросники SARC-F, FSS, тесты SPPB и ТСЧ) не продемонстрировали значимых различий между исследованными группами, что свидетельствует о том, что выраженность функциональных нарушений определяется преимущественно стадией и тяжестью заболевания печени, а не его причиной. При этом установлено, что снижение мышечной силы может наблюдаться даже при сохранной мышечной массе (динапения), что подчеркивает необходимость комплексной оценки саркопении с использованием как функциональных, так и морфометрических критериев.

Важным аспектом исследования является выявление лабораторных изменений, ассоциированных с саркопенией. Показано, что развитие саркопении сопровождается снижением уровня гемоглобина и альбумина, а также повышением билирубина и аммиака, что отражает прогрессирование печеночной недостаточности и нарушение белкового обмена. Установлена взаимосвязь саркопении с анемией, что может быть обусловлено снижением доставки кислорода к мышечной ткани и нарушением ее метаболизма. Гипоальбуминемия свидетельствует о недостаточности синтетической функции печени и нутритивном дефиците, приводит к снижению мышечной массы и функции. Важное значение имеет выявленная гипераммониемия, которая оказывает прямое токсическое воздействие на мышечную ткань, активизирует катаболические процессы и подавляет синтез белка. Дополнительно установлено, что дефицит витамина D у пациентов с саркопенией ассоциирован с ухудшением мышечной функции.

В исследовании также продемонстрирована тесная взаимосвязь между саркопенией и состоянием костной ткани. Выявлено, что у пациентов с алкогольной болезнью печени значительно чаще встречаются остеопения и остеопороз, тогда как при МАЖБП преобладают нормальные показатели минеральной плотности костной ткани, что может быть связано с более высокой массой тела и механической нагрузкой на скелет. При МетАБП наблюдаются промежуточные показатели, которые отражают сочетанное влияние метаболических и токсических факторов. Эти данные подтверждают концепцию единой функциональной системы «мышца-кость» и подчеркивают необходимость комплексной оценки костно-мышечного статуса у пациентов с ХЗП.

Одним из ключевых результатов работы является выделение и характеристика фенотипов саркопении. Установлено, что саркопения при ХЗП является гетерогенным состоянием, представленным различными клинико-метаболическими вариантами: миопенией, остеосаркопенией, саркопеническим ожирением и остеосаркопеническим ожирением. При ЖБП наиболее часто выявляли остеосаркопению, характеризующуюся одновременным поражением мышечной и костной ткани. Нами показано, что распределение фенотипов зависит

от этиологии заболевания: при МАЖБП преобладают варианты с выраженным жировым компонентом (саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение), при АБП - катаболические (остеосаркопения и миопения), а при МетАБП наблюдается равномерное распределение вышеупомянутых фенотипов. Кроме того, установлено, что по мере прогрессирования саркопении увеличивается доля сочетания фенотипов, что свидетельствует о вовлечении дополнительных патогенетических механизмов и утяжеляет состояние.

Важным практическим результатом исследования является разработка прогностической модели риска развития саркопении, основанной на рутинных клинико-лабораторных показателях. Модель продемонстрировала высокую диагностическую эффективность (AUC 0,88–0,93) и не требует использования инструментальных методов оценки мышечной массы, что делает ее доступной для применения в широкой клинической практике, включая амбулаторное звено.

Таким образом, проведенное исследование позволило расширить представления о клинических особенностях, патогенезе и фенотипической гетерогенности саркопении при хронических заболеваниях печени. Показано, что саркопения является мультифакторным и прогрессирующим заболеванием, тесно связанным с метаболическими нарушениями и стадией ХЗП.

Практическая значимость работы заключается в обосновании необходимости раннего скрининга саркопении, использовании доступных функциональных и лабораторных показателей для оценки риска, а также внедрении прогностической модели, позволяющей своевременно выявлять пациентов с высоким риском развития саркопении и определять прецизионный подход к их ведению.

ВЫВОДЫ

1. Среди обследованных пациентов с жировой болезнью печени пресаркопения составила 48,3% (70/145), саркопения - 49,7% (72/145), тяжелая саркопения - 2% (3/145). Прогрессирование от пресаркопении (28,6%) к саркопении (70,67%) ассоциировано с наличием цирроза печени, преимущественно при АБП и МетАБП ($p < 0,0001$)

2. Этиология жировой болезни печени определяет профиль лабораторных нарушений, но не функциональный статус мышечной ткани. У пациентов с саркопенией (по сравнению с пресаркопенией) регистрируются более низкие уровни гемоглобина, альбумина, витамина D и более высокое содержание аммиака ($p < 0,01$).

3. При ЖБП по данным БИАСТ получены сопоставимые показатели мышечной массы во всех группах; жировая масса выше при МАЖБП и МетАБП ($p < 0,0001$); нормальная МПКТ преобладала при МАЖБП (58,8%); остеопения (48,9%) и остеопороз (14,9%) чаще регистрировались при АБП ($p = 0,0145$) и промежуточные значения МПКТ - при МетАБП.

4. Выделено четыре фенотипа саркопении: остеосаркопения (31,7%) и миопения (22,8%) преобладали у пациентов с АБП; саркопеническое ожирение (24,1%) — при МАЖБП; остеосаркопеническое ожирение (21,4%) чаще встречалось при МАЖБП и МетАБП.

5. Независимыми факторами риска прогрессирования саркопении явились: наличие цирроза печени (ОШ 25,7; $p < 0,001$), гипоальбуминемия (ОШ 0,84; $p < 0,001$), дефицит витамина D (ОШ 0,89; $p < 0,001$), анемия (ОШ 0,95; $p < 0,001$), гипераммониемия (ОШ 1,02; $p < 0,001$) и удлинение времени выполнения ТСЧ (ОШ 1,03; $p < 0,001$).

6. Предложенная прогностическая модель, включающая клинико-лабораторные параметры, с высокой точностью (AUC 0,88–0,93), предсказывает прогрессирование пресаркопении в манифестную саркопению со специфичностью - 0,87 и чувствительностью - 0,82.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с ЖБП рекомендуется обязательный скрининг саркопении с использованием опросника SARC-F и оценка мышечной силы методом кистевой динамометрии.

2. При выявлении признаков пресаркопении или саркопении (снижение силы сжатия, $SARC-F \geq 4$) для верификации диагноза и фенотипа целесообразно проведение БИАСТ с расчетом индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры.

3. Учитывая высокую частоту остеопении и остеопороза, пациентам с АБП и МетАБП необходимо оценивать МПКТ с помощью денситометрии. К группе риска тяжелого течения саркопении следует относить пациентов с сочетанными фенотипами — остеосаркопенией и саркопеническим ожирением.

4. Наблюдение пациентов с ЖБП должно включать оценку факторов риска прогрессирования саркопении (гемоглобин, альбумин, общий белок, витамин D и аммиак капиллярной крови).

5. Разработанная прогностическая модель, основанная на определении клинико-лабораторных показателей, может быть использована для стратификации риска перехода пресаркопении в саркопению.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБП – алкогольная болезнь печени

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АКРЦ – аминокислоты с разветвленной цепью

АСММ – аппендикулярная скелетно-мышечная масса

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

АТФ – аденозинтрифосфат

АФК – активные формы кислорода

БИАСТ – биоимпедансный анализ состава тела

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

ДРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ДИ – доверительный интервал

ЖБП – жировая болезнь печени

ЖК – жирные кислоты

ИАСММ – индекс аппендикулярной скелетно-мышечной массы

ИЖМ – индекс жировой массы

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

МетАБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с избыточным употреблением алкоголя

МНО – международное нормализованное отношение

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

МАЗБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ОАК – общий анализ крови

ОПМ – одноповторный максимум

ОШ – отношение шансов

ПЖК – подкожно-жировая клетчатка

СД – сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок

ТСЧ – тест связи чисел

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЗП – хронические заболевания печени

ЦП – цирроз печени

ЩФ – щелочная фосфатаза

AWGS – Asian Working Group for Sarcopenia

EASL – Европейская ассоциация по изучению болезней печени

EWGSOP – European Working Group on Sarcopenia in Older People

FLI – Fatty liver index

FNIH – Foundation for the National Institutes of Health

FSS – Fatigue Severity Scale

IL-6 – интерлейкин 6

IWGS – International Working Group on Sarcopenia

MELD – Model for End-Stage Liver Disease

ROC – кривые операционной характеристики приемника

SARC-F – A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia

SPPB – Short Physical Performance Battery

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis / A. J. Cruz-Jentoft, J. P. Baeyens, J. M. Bauer [et al.] // *Age and Ageing*. – 2010. – Vol. 39. – № 4. – P. 412-423.
2. Мязин, Р. Г. Саркопения и неалкогольная жировая болезнь печени / Р. Г. Мязин // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2024. – № 2. – С. 120-130.
3. Саркопения у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: патогенез, диагностика и лечение (мнение экспертов) / Л. Ю. Ильченко, В. А. Ахмедов, Е. В. Винницкая [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2025. – № 4. – С. 3-36.
4. Anker, S. D. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia / S. D. Anker, J. E. Morley, S. Von Haehling // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2016. – Vol. 7. – № 5. – P. 512-514.
5. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease / M. Eslam, A. J. Sanyal, J. George [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158. – № 7. – P. 1999-2014.e1.
6. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature / M. E. Rinella, J. V. Lazarus, V. Ratziu [et al.] // *Hepatology*. – 2023. – Vol. 78. – № 6. – P. 1966-1986.
7. Хронические заболевания печени как причина развития саркопении / Д. П. Курмаев, С. В. Булгакова, Е. В. Тренева [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2025. – № 3 (235). – С. 119-233
8. Non-alcoholic fatty liver disease-related fibrosis and sarcopenia: An altered liver-muscle crosstalk leading to increased mortality risk / M. S. Kuchay, J. I. Martínez-Montoro, P. Kaur [et al.] // *Ageing Research Reviews*. – 2022. – Vol. 80. – P. 101696.
9. Yuan, S. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences / S. Yuan, S. C. Larsson // *Metabolism*. – 2023. – Vol. 144. – P. 155533.

10. Клинические рекомендации Российского научного общества гепатологов, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. С. Жаркова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32. – № 4. – С. 104-140.

11. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) / F. Tacke, P. Horn, V. W.-S. Wong [et al.] // Journal of Hepatology. – 2024. – Vol. 81. – № 3. – P. 492-542.

12. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2024. – Т. 27. – № 6. – С. 20-40.

13. Гипераммониемия у взрослых – 2025. Практические рекомендации / Л. Б. Лазебник, С. В. Туркина, Т. В. Ермолова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – № 12. – С. 167-189.

14. Association between sarcopenia level and metabolic syndrome / S. H. Kim, J. B. Jeong, J. Kang [et al.] // PLOS ONE. – 2021. – Vol. 16. – № 3. – P. e0248856.

15. Obesity and harmful alcohol consumption are predictors for advanced liver disease in the disease management program for type 2 diabetes / M. Michel, M. Doll, N. Albert, M. Morgenstern [et al.] // United European Gastroenterology Journal. – 2024. – Vol. 12. – № 1. – P. 11-21.

16. Sarcopenic obesity and myosteatorsis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis / A. J. Montano-Loza, P. Angulo, J. Meza-Junco [et al.] // Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. – 2016. – Vol. 7. – № 2. – P. 126-135.

17. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis / P. Tandon, A. J. Montano-Loza, J. C. Lai [et al.] // Journal of Hepatology. – 2021. – Vol. 75. – P. S147-S162.

18. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis / X. Tantai, Y. Liu, Y. H. Yeo [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2022. – Vol. 76. – № 3. – P. 588-599.
19. Dasarathy, J. Sarcopenia in Alcoholic Liver Disease: Clinical and Molecular Advances / J. Dasarathy, A. J. McCullough, S. Dasarathy // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2017. – Vol. 41. – № 8. – P. 1419-1431.
20. Impact of Sarcopenia on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / M. Iwaki, T. Kobayashi, A. Nogami [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – № 4. – P. 891.
21. Association of Visceral Fat Obesity, Sarcopenia, and Myosteatorsis with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease without Obesity / H.-K. Kim, M. J. Lee, E. H. Kim [et al.] // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2023. – Vol. 29. – № 4. – P. 987-1001.
22. Sarcopenic obesity: molecular clues to a better understanding of its pathogenesis? / R. Kob, L. C. Bollheimer, T. Bertsch [et al.] // *Biogerontology*. – 2015. – Vol. 16. – № 1. – P. 15-29.
23. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis / K. A. Stockton, K. Mengersen, J. D. Paratz [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2011. – Vol. 22. – № 3. – P. 859-871.
24. Sarcopenia: recent advances for detection, progression, and metabolic alterations along with therapeutic targets / S. R. Ali, A. T. Nkembo, S. M. Tipparaju [et al.] // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2024. – Vol. 102. – № 12. – P. 697-708.
25. Sarcopenia in the setting of nonalcoholic fatty liver / M. Arrese, C. Cabello-Verrugio, J. P. Arab [et al.] // *Metabolism and Target Organ Damage*. – 2022. – Vol. 2. – P. 10.
26. Oxidative stress in alcoholic liver disease, focusing on proteins, nucleic acids, and lipids: A review / W. Lai, J. Zhang, J. Sun [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2024. – Vol. 278. – P. 134809.
27. Шостак, Н. А. Саркопения и перекрестные синдромы: их значение в клинической практике / Н. А. Шостак, А. А. Мурадянц, А. А. Кондрашов // *Клиницист*. – 2016. – № 3 (10). – С. 10-14.

28. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement / L. M. Donini, L. Busetto, S. C. Bischoff [et al.] // *Obesity Facts*. – 2022. – Vol. 15. – № 3. – P. 321-335.
29. Phenotype of Osteosarcopenia in Older Individuals With a History of Falling / Y. R. Huo, P. Suriyaarachchi, F. Gomez [et al.] // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2015. – Vol. 16. – № 4. – P. 290-295.
30. Sarcopenic Obesity and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Population-Based Cohort Study of Older Men / J. L. Atkins, P. H. Whincup, R. W. Morris [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2014. – Vol. 62. – № 2. – P. 253-260.
31. Global prevalence of sarcopenic obesity in older adults: A systematic review and meta-analysis / Q. Gao, F. Mei, Y. Shang [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2021. – Vol. 40. – № 7. – P. 4633-4641.
32. Osteosarcopenia predicts poor survival in patients with cirrhosis: a retrospective study / C. Saeki, T. Kanai, K. Ueda [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 196.
33. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease / M. Thursz, A. Gual, C. Lackner [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2018. – Vol. 69. – № 1. – P. 154-181.
34. Sarcopenia in Chronic Liver Disease: A Metabolic Perspective / R. Kumar, S. S. Prakash, R. N. Priyadarshi, U. Anand // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. – 2022. – Vol. 10. – № 6. – P. 1213-1222.
35. Nonalcoholic fatty liver disease and accelerated loss of skeletal muscle mass: A longitudinal cohort study / D. H. Sinn, D. Kang, M. Kang [et al.] // *Hepatology*. – 2022. – Vol. 76. – № 6. – P. 1746-1754.
36. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A. J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer [et al.] // *Age and Ageing*. – 2019. – Vol. 48. – № 1. – P. 16-31.

37. Bahat, G. SARC-F and other screening tests for sarcopenia / G. Bahat, T. Erdoğan, B. İlhan // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2022. – Vol. 25. – № 1. – P. 37-42.
38. Screening Tools for Sarcopenia / H. Nishikawa, A. Asai, S. Fukunishi [et al.] // *In Vivo*. – 2021. – Vol. 35. – № 6. – P. 3001-3009.
39. Deciphering the "obesity paradox" in the elderly: A systematic review and meta-analysis of sarcopenic obesity / C. Liu, P. Y. Wong, Y. L. Chung [et al.] // *Obesity Reviews*. – 2023. – Vol. 24. – № 2. – P. e13534.
40. Osteosarcopenia in NAFLD/MAFLD: An Underappreciated Clinical Problem in Chronic Liver Disease / A. Musio, F. Perazza, L. Leoni [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 8. – P. 7517.
41. Machine learning to identify potential biomarkers for sarcopenia in liver cirrhosis / Q.-Y. Liang, X.-J. Yang, Y.-Y. Wang [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2025. – Vol. 17. – № 6. – P. 105332.
42. Risk prediction models for sarcopenia in elderly people: a systematic review and meta-analysis / Yin, Y. Xu, M. Cai, X. Fang [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1589583.
43. Diagnostic Prediction Models for Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Zhang, R. Lian, H. Tang [et al.] // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2025. – Vol. 26. – № 8. – P. 105698.
44. Rosenberg, I. H. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons / I. H. Rosenberg. – 1989.
45. Diagnosis, prevalence, and outcomes of sarcopenia in kidney transplantation recipients: A systematic review and meta-analysis / J.-Z. Zhang, W. Shi, M. Zou [et al.] // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2023. – Vol. 14. – № 1. – P. 17-29.
46. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia / A. Ticinesi, A. Nouvenne, N. Cerundolo [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – № 7. – P. 1633.

47. Batsis, J. A. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies / J. A. Batsis, D. T. Villareal // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2018. – Vol. 14. – № 9. – P. 513-537.

48. Sarcopenia / A. A. Sayer, R. Cooper, H. Arai, [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2024. – Vol. 10. – № 1. – P. 68.

49. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis / F. Petermann-Rocha, V. Balntzi, S. R. Gray [et al.] // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. 86-99.

50. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis / J. Quek, K. E. Chan, Z. Y. Wong [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2023. – Vol. 8. – № 1. – P. 20-30.

51. World Health Organization. Health inequities in the African Region of the World Health Organization: magnitudes, trends and sources / World Health Organization. – Brazzaville: WHO Regional Office for Africa, 2010. – 31 p. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112856/9789290231660.pdf> (дата обращения: 08.04.2025).

52. Differences in the Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling, Nursing Home and Hospitalized Individuals. A Systematic Review and Meta-Analysis / S. K. Papadopoulou, P. Tsintavis, P. Potsaki [et al.] // *The Journal of nutrition, health and aging*. – 2020. – Vol. 24. – № 1. – P. 83-90.

53. Саркопения при жировой болезни печени: клинический случай / И. Г. Адамова, Б. М. Тараки, А. Г. Адамова [и др.] // *Эффективная фармакотерапия*. – 2025. – № 22. – С. 94-99.

54. Szabo, G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease / G. Szabo // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 148. – № 1. – P. 30-36.

55. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature / J. V. Lazarus, P. N. Newsome, S. M. Francque [et al.] // *Hepatology*. – 2024. – Vol. 79. – № 3. – P. E93-E94.

56. Jung, H. N. Sarcopenia in youth / H. N. Jung, C. H. Jung, Y.-C. Hwang // *Metabolism*. – 2023. – Vol. 144. – P. 155557.
57. Associated Factors of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / Q. Gao, K. Hu, C. Yan [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13. – № 12. – P. 4291.
58. Hong, S.-H. Association between Alcohol Consumption and the Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis / S.-H. Hong, Y.-J. Bae // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – № 16. – P. 3266.
59. Alcohol consumption as a risk factor for sarcopenia - a meta-analysis / M. Steffl, R. W. Bohannon, M. Petr [et al.] // *BMC Geriatrics*. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 99.
60. Sleep duration and sarcopenia risk: a systematic review and dose-response meta-analysis / A. Pourmotabbed, E. Ghaedi, A. Babaei [et al.] // *Sleep and Breathing*. – 2020. – Vol. 24. – № 4. – P. 1267-1278.
61. Ai, Y. The prevalence and risk factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / Y. Ai, R. Xu, L. Liu // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2021. – Vol. 13. – № 1. – P. 93.
62. Type 2 Diabetes Mellitus is Associated with Increased Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-analysis / P. Anagnostis, N. K. Gkekas, Achilla, C. [et al.] // *Calcified Tissue International*. – 2020. – Vol. 107. – № 5. – P. 453-463.
63. Ferrucci, L. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty / L. Ferrucci, E. Fabbri // *Nature Reviews Cardiology*. – 2018. – Vol. 15. – № 9. – P. 505-522.
64. Sarcopenia and peripheral arterial disease: a systematic review / M. M. Pizzimenti, A. Meyer, A.-L. Charles [et al.] // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2020. – Vol. 11. – № 4. – P. 866-886.
65. Cleasby, M. E. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities / M. E. Cleasby, P. M. Jamieson, P. J. Atherton // *Journal of Endocrinology*. – 2016. – Vol. 229. – № 2. – P. R67-R81.

66. Mukhopadhyay, S. Plasma fetuin-A triggers inflammatory changes in macrophages and adipocytes by acting as an adaptor protein between NEFA and TLR-4 / S. Mukhopadhyay, S. Bhattacharya // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59. – № 4. – P. 859-860.

67. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases / J. J. C. Lai, P. Tandon, W. Bernal [et al.] // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 74. – № 3. – P. 1611-1644.

68. Skeletal muscle atrophy is exacerbated by steatotic and fibrotic liver-derived TNF- α in senescence-accelerated mice / Y. Shirakami, J. Kato, T. Maeda [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2023. – Vol. 38. – № 5. – P. 800-808.

69. Association between Body Composition Contents and Hepatic Fibrosis in Sarcopenic Obesity / T.-H. Kim, C.-W. Jeong, C. Lee [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 13. – P. 4279.

70. Muscle-bone biochemical crosstalk in osteosarcopenia: focusing on mechanisms and potential therapeutic strategies / Q. Dong, D. Li, K. Zhang [et al.] // *The Journal of Endocrinology*. – 2025. – Vol. 266. – № 3. – P. e250234.

71. C-C Chemokine Receptor 2 (CCR2) Regulates the Hepatic Recruitment of Myeloid Cells That Promote Obesity-Induced Hepatic Steatosis / A. E. Obstfeld, E. Sugaru, M. Thearle [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59. – № 4. – P. 916-925.

72. Sarcopenia in nonalcoholic fatty liver disease: new challenges for clinical practice / O. El Sherif, A. Dhaliwal, P. N. Newsome, M. J. Armstrong [et al.] // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – Vol. 14. – № 3. – P. 197-205.

73. Effect of Gut Microbiota-Mediated Tryptophan Metabolism on Inflammaging in Frailty and Sarcopenia / Y. Xu, T. Mao, Y. Wang [et al.] // *The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2024. – Vol. 79. – № 4. – P. glae044.

74. Mandrekar, P. Signalling pathways in alcohol-induced liver inflammation / P. Mandrekar, G. Szabo // *Journal of Hepatology*. – 2009. – Vol. 50. – № 6. – P. 1258-1266.

75. Hammerich, L. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis / L. Hammerich, F. Tacke // *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. – 2023. – Vol. 20. – № 10. – P. 633-646.

76. Effects of additive interactions among obesity, visceral adiposity, and sarcopenia on nonalcoholic fatty liver disease / G. E. Chung, S. Oh, D. W. Ahn [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 3628.

77. Chung, H. Enhanced muscle function in cause-specific mortality among patients with NAFLD-related sarcopenia / H. Chung // *Liver International*. – 2023. – Vol. 43. – № 8. – P. 1837-1838.

78. Hormone-fuel interrelationships during fasting / G. F. Cahill, M. G. Herrera, A. P. Morgan [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1966. – Vol. 45. – № 11. – P. 1751-1769.

79. Goodpaster, B. H. Metabolic Flexibility in Health and Disease / B. H. Goodpaster, L. M. Sparks // *Cell Metabolism*. – 2017. – Vol. 25. – № 5. – P. 1027-1036.

80. Polyzos, S. A. Sarcopenia, sarcopenic obesity and nonalcoholic fatty liver disease / S. A. Polyzos, I. D. Vachliotis, C. S. Mantzoros // *Metabolism*. – 2023. – Vol. 147. – P. 155676.

81. Sarcopenia Is Independently Associated with the Degree of Liver Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / M. J. Sung, T. S. Lim, M. Y. Jeon [et al.] // *Gut and Liver*. – 2020. – Vol. 14. – № 5. – P. 626-635.

82. Association between Sarcopenia and Reduced Bone Mass: Is Osteosarcopenic Obesity a New Phenotype to Consider in Weight Management Settings? / A. De Lorenzo, L. Itani, P. Gualtieri [et al.] // *Life*. – 2023. – Vol. 14. – № 1. – P. 21.

83. Саркопения глазами эндокринолога / Н. Г. Мокрышева, Ю. А. Крупинова, В. Л. Володичева [и др.] // *Остеопороз и остеопатии*. – 2019. – Т. 22. – № 4. – С. 19-26.

84. A dynamic association between myosteatosi s and liver stiffness: Results from a prospective interventional study in obese patients / M. Nachit, N. Lanthier, J. Rodriguez [et al.] // *JHEP Reports*. – 2021. – Vol. 3. – № 4. – P. 100323.

85. Relationship between Muscle Mass and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / J.-H. Lee, H.-S. Lee, B.-K. Lee [et al.] // *Biology*. – 2021. – Vol. 10. – № 2. – P. 122.
86. A novel hepatokine, HFREP1, plays a crucial role in the development of insulin resistance and type 2 diabetes / H.-T. Wu, H.-Y. Ou, H.-C. Hung [et al.] // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59. – № 8. – P. 1732-1742.
87. Hyperlipidemia-induced hepassocin in the liver contributes to insulin resistance in skeletal muscle / T. W. Jung, Y. H. Chung, H. C. Kim [et al.] // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2018. – Vol. 470. – P. 26-33.
88. Angiotensin-like 4 promotes intracellular degradation of lipoprotein lipase in adipocytes / W. Dijk, A. P. Beigneux, M. Larsson [et al.] // *Journal of Lipid Research*. – 2016. – Vol. 57. – № 9. – P. 1670-1683.
89. Diagnostic Performance of Clinical Laboratory Indicators With Sarcopenia: Results From the West China Health and Aging Trend Study / M. Yin, H. Zhang, Q. Liu [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 785045.
90. Non-alcoholic fatty liver disease and sarcopenia is associated with the risk of albuminuria independent of insulin resistance, and obesity / E. Han, M. K. Kim, S. S. Im [et al.] // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2022. – Vol. 36. – № 8. – P. 108253.
91. Cellular Mechanisms by Which FGF21 Improves Insulin Sensitivity in Male Mice / J. P. G. Camporez, F. R. Jornayvaz, M. C. Petersen [et al.] // *Endocrinology*. – 2013. – Vol. 154. – № 9. – P. 3099-3109.
92. Giudice, J. Muscle as a paracrine and endocrine organ / J. Giudice, J. M. Taylor // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2017. – Vol. 34. – P. 49-55.
93. 91. Irisin ameliorates age-associated sarcopenia and metabolic dysfunction / M. Guo, J. Yao, J. Li [et al.] // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2023. – Vol. 14. – № 1. – P. 391-405.
94. The role of myostatin in muscle wasting: an overview / Y. Elkina, S. von Haehling, S. D. Anker, J. Springer [et al.] // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2011. – Vol. 2. – № 3. – P. 143-151.

95. Myostatin regulates the fibrogenic phenotype of hepatic stellate cells via c-jun N-terminal kinase activation / W. Delogu, A. Caligiuri, A. Provenzano [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2019. – Vol. 51. – № 10. – P. 1400-1408.

96. Emhmed Ali, S. Sarcopenic Obesity in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – The Union of Two Culprits / S. Emhmed Ali, M. H. Nguyen // *Life*. – 2021. – Vol. 11. – № 2. – P. 119.

97. Сас, Е. И. Гормональная активность скелетных мышц и неалкогольная жировая болезнь печени / Е. И. Сас, В. А. Барнакова // *Медицинский алфавит*. – 2020. – № 17. – С. 31-34.

98. Myonectin (CTRP15), a Novel Myokine That Links Skeletal Muscle to Systemic Lipid Homeostasis / M. M. Seldin, J. M. Peterson, M. S. Byerly [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2012. – Vol. 287. – № 15. – P. 11968-11980.

99. Нормализация микробиоты желудочно-кишечного тракта при профилактике и лечении саркопении / Д. П. Курмаев, С. В. Булгакова, Е. В. Тренева [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2025. – № 3 (235). – С. 299-313.

100. Gut microbiota in patients with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis / G. Wang, Y. Li, H. Liu, X. Yu // *Frontiers in Microbiology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1513253.

101. Изменение микробиоты кишечника и риск прогрессирования саркопении / А. В. Николайчук, А. В. Соколова, Д. О. Драгунов [и др.] // *Лечебное дело*. – 2020. – № 1. – С. 18-22.

102. Characteristics of the gut microbiome and metabolic profile in elderly patients with sarcopenia / J. Zhou, J. Liu, Q. Lin [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1279448.

103. Gut Dysbiosis and Muscle Aging: Searching for Novel Targets against Sarcopenia / A. Picca, F. Fanelli, R. Calvani [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-15.

104. Investigating association between gut microbiota and sarcopenia-related traits: a Mendelian randomization study / J. Zhao, R. Liang, Q. Song [et al.] // *Precision Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 6. – № 2. – P. pbad010.

105. Gut microbiota dysbiosis, sarcopenia, osteoporosis and osteosarcopenia in older people: A systematic review protocol / N. José Neto, M. Duarte Brito, C. D. S. Gomes [et al.] // *PLOS ONE*. – 2025. – Vol. 20. – № 1. – P. e0313193.

106. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease / M. Eliades, E. Spyrou, N. Agrawal [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2013. – Vol. 38. – № 3. – P. 246-254.

107. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов) / М. Ю. Надинская, М. В. Маевская, И. Г. Бакулин [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2024. – Т. 34. – № 1. – С. 85-100.

108. Vidal-Cevallos, P. Current approaches to hepatic encephalopathy / P. Vidal-Cevallos, N. C. Chávez-Tapia, M. Uribe // *Annals of Hepatology*. – 2022. – Vol. 27. – № 6. – P. 100757.

109. Zielińska, M. Neuroglia in hepatic encephalopathy / M. Zielińska, M. Poppek, J. Albrecht // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2025. – Vol. 210. – P. 191-212.

110. Jindal, A. Sarcopenia: Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy / A. Jindal, R. K. Jagdish // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2019. – Vol. 25. – № 3. – P. 270-279.

111. Ammonia Scavenging Prevents Progression of Fibrosis in Experimental Nonalcoholic Fatty Liver Disease / F. De Chiara, K. L. Thomsen, A. Habtesion [et al.] // *Hepatology*. – 2020. – Vol. 71. – № 3. – P. 874-892.

112. Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplerosis and oxidative stress / G. Davuluri, A. Allawy, S. Thapaliya [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2016. – Vol. 594. – № 24. – P. 7341-7360.

113. Tajiri, K. Branched-chain amino acids in liver diseases / K. Tajiri, Y. Shimizu // *Translational Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 3. – P. 47.

114. Vijosh V. Kumar, V. Impact of sarcopenia on post-liver transplant morbidity and mortality in cirrhotic patients / V. Vijosh V. Kumar, R. A. Pai, K. R. Balakrishnan // Indian Journal of Gastroenterology. – 2022. – Vol. 41. – № 5. – P. 490-497.

115. Effects of resistance training on body composition and functional capacity among sarcopenic obese residents in long-term care facilities: a preliminary study / S.-C. Chiu, R.-S. Yang, R.-J. Yang, S.-F. Chang // BMC Geriatrics. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 21.

116. Cutoff Points for Grip Strength in Screening for Sarcopenia in Community-Dwelling Older-Adults: A Systematic Review / S. Fernandes, E. Rodrigues da Silva, B. New York [et al.] // The Journal of nutrition, health and aging. – 2022. – Vol. 26. – № 5. – P. 452-460.

117. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / J. Ludwig, T. R. Viggiano, D. B. McGill, B. J. Ott [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 1980. – Vol. 55. – № 7. – P. 434-438.

118. Сергеева, В. А. Клинико-патофизиологические взаимосвязи саркопении и патологии печени / В. А. Сергеева, Н. К. Рунихина, Н. Ю. Шульпина // Российский журнал гериатрической медицины. – 2024. – № 3. – С. 216-224.

119. Saeki, C. Association of chronic liver disease with bone diseases and muscle weakness / C. Saeki, M. Saito, A. Tsubota // Journal of Bone and Mineral Metabolism. – 2024. – Vol. 42. – № 4. – P. 399-412.

120. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on the risk of sarcopenia: a nationwide multicenter prospective study / E. Roh, S. Y. Hwang, H. J. Yoo [et al.] // Hepatology International. – 2022. – Vol. 16. – № 3. – P. 545-554.

121. Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis / L. Schiavo, L. Busetto, M. Cesaretti [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2018. – Vol. 24. – № 30. – P. 3330-3346.

122. Prevalence and Risk Factors of Sarcopenia in Patients With Diabetes: A Meta-analysis / L. Feng, Q. Gao, K. Hu [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2022. – Vol. 107. – № 5. – P. 1470-1483.

123. Clinical Overview of Sarcopenia, Frailty, and Malnutrition in Patients With Liver Cirrhosis / A. Kusnik, A. Penmetsa, F. Chaudhary [et al.] // *Gastroenterology Research*. – 2024. – Vol. 17. – № 2. – P. 53-63.

124. Simpson, M. Skeletal muscle dysfunction in chronic liver disease: A review of mechanisms and treatment strategies / M. Simpson, A. L. Carey, K. M. Ross // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2023. – Vol. 38. – № 8. – P. 1289-1298.

125. Impact of Sarcopenia on Survival and Clinical Outcomes in Patients With Liver Cirrhosis / M.-M. Topan, I. Sporea, M. Dănilă [et al.] // *Frontiers in Nutrition*. – 2021. – Vol. 8. – P. 766451.

126. Liu, S. Advances in nutritional supplementation for sarcopenia management / S. Liu, L. Zhang, S. Li // *Frontiers in Nutrition*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1189522.

126. Fatty Liver Disease-Alcoholic and Non-Alcoholic: Similar but Different / S. D. H. Malnick, P. Alin, M. Somin [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 24. – P. 16226.

127. Osteosarcopenia and Long-COVID: a dangerous combination / U. U. Tarantino, V. V. Visconti, R. Bonanni [et al.] // *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. – 2022. – Vol. 14. – P. 1759720X221130485.

128. Besides Sarcopenia, Pre-Sarcopenia Also Predicts All-Cause Mortality in Older Chileans / L. Lera, R. Burrows, B. Albala [et al.] // *Clinical Interventions in Aging*. – 2021. – Vol. 16. – P. 611-619.

129. Sarcopenic Obesity: Epidemiologic Evidence, Pathophysiology, and Therapeutic Perspectives / C. Koliaki, S. Liatis, M. Dalamaga, A. Kokkinos [et al.] // *Current Obesity Reports*. – 2019. – Vol. 8. – № 4. – P. 458-471.

130. Sarcopenic obesity and metabolic syndrome in adult Caucasian subjects / E. Poggiogalle, C. Lubrano, G. Sergi [et al.] // *The Journal of nutrition, health and aging*. – 2016. – Vol. 20. – № 9. – P. 958-963.

131. Cho, M.-R. A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction / M.-R. Cho, S. Lee, S.-K. Song // *Journal of Korean Medical Science*. – 2022. – Vol. 37. – № 18. – P. e146.

132. Kaji, H. Interaction between Muscle and Bone / H. Kaji // *Journal of Bone Metabolism*. – 2014. – Vol. 21. – № 1. – P. 29.

133. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease / M. Merli, A. Berzigotti, S. Zelber-Sagi [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2019. – Vol. 70. – № 1. – P. 172-193.

134. Low appendicular muscle mass is correlated with femoral neck bone mineral density loss in postmenopausal women / F. L. Orsatti, E. A. P. Nahas, J. Nahas-Neto [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2011. – Vol. 12. – № 1. – P. 225.

135. Ахмедов, В. А. Современные взгляды на тактику ведения пациентов с саркопенией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени / В. А. Ахмедов, А. С. Исаева, В. С. Мариненко // *Лечащий врач*. – 2024. – № 8 (27). – С. 29-34.

136. Kim, Y. Emerging Treatment Options for Sarcopenia in Chronic Liver Disease / Y. Kim // *Life*. – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 250.

137. Muir, S. W. Effect of Vitamin D Supplementation on Muscle Strength, Gait and Balance in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. W. Muir, M. Montero-Odasso // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2011. – Vol. 59. – № 12. – P. 2291-2300.

138. Younossi, Z. M. AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review / Z. M. Younossi, K. E. Corey, J. K. Lim // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160. – № 3. – P. 912-918.

139. Шавкута, Г. В. Оптимальный выбор диеты и продуктов питания при МАЖБП / Г. В. Шавкута, Л. Б. Лазебник // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2024. – № 10 (230). – С. 98-106.

140. Zelber-Sagi, S. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms / S. Zelber-Sagi, F. Salomone, L. Mlynarsky // *Liver International*. – 2017. – Vol. 37. – № 7. – P. 936-949.

141. Ильченко, Л. Ю. Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? / Л. Ю. Ильченко, И. Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т. 8. – № 3. – С. 186-193.

142. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease / S. C. Bischoff, W. Bernal, S. Dasarathy [et al.] // Clinical Nutrition. – 2020. – Vol. 39. – № 12. – P. 3533-3562.

143. Хорошилов, И. Е. Клиническое питание и нутриционная поддержка / И. Е. Хорошилов. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2018. – 192 с.

144. Хорошилов, И. Е. Карнитин: роль в организме и возможности терапевтического применения при разных заболеваниях / И. Е. Хорошилов // Врач. – 2017. – № 3. – С. 2-6.

145. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease / M. Plauth, W. Bernal, S. Dasarathy [et al.] // Clinical Nutrition. – 2019. – Vol. 38. – № 2. – P. 485-521.

146. Lee, I. Association of Sarcopenia and Physical Activity with Femur Bone Mineral Density in Elderly Women / I. Lee, C. Ha, H. Kang // Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry. – 2016. – Vol. 20. – № 1. – P. 23-29.

147. Vlietstra, L. Exercise interventions in healthy older adults with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis / L. Vlietstra, W. Hendrickx, D. L. Waters // Australasian Journal on Ageing. – 2018. – Vol. 37. – № 3. – P. 169-183.

148. Exercise Interventions for the Prevention and Treatment of Sarcopenia. A Systematic Umbrella Review / D. Beckwée, A. Delaere, S. Aelbrecht [et al.] // The Journal of nutrition, health and aging. – 2019. – Vol. 23. – № 6. – P. 494-502.

149. Cruz-Jentoft, A. J. Sarcopenia / A. J. Cruz-Jentoft, A. A. Sayer // The Lancet. – 2019. – Vol. 393. – № 10191. – P. 2636-2646.

150. Metabolic-associated fatty liver disease and sarcopenia: A double whammy / A. Viswanath, S. Fouda, C. J. Fernandez, J. M. Pappachan [et al.] // World Journal of Hepatology. – 2024. – Vol. 16. – № 2. – P. 152-163.

151. Park, J. Effects of 24-Week Aerobic and Resistance Training on Carotid Artery Intima-Media Thickness and Flow Velocity in Elderly Women with Sarcopenic

Obesity / J. Park, Y. Kwon, H. Park // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2017. – Vol. 24. – № 11. – P. 1117-1124.

152. Effect of Resistance Training and Various Sources of Protein Supplementation on Body Fat Mass and Metabolic Profile in Sarcopenic Overweight Older Adult Men: A Pilot Study / M. L. Maltais, K. Perreault, A. Courchesne-Loyer [et al.] // *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. – 2016. – Vol. 26. – № 1. – P. 71-77.

153. Exercise and Nutrition Strategies to Counteract Sarcopenic Obesity / I. Trouwborst, A. Verreijen, R. Memelink [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10. – № 5. – P. 605.

154. Effect of whey protein supplementation combined with resistance training on body composition, muscular strength, functional capacity, and plasma-metabolism biomarkers in older women with sarcopenic obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / H. C. G. Nabuco, C. M. Tomeleri, R. R. Fernandes [et al.] // *Clinical Nutrition ESPEN*. – 2019. – Vol. 32. – P. 88-95.

155. Impact of exercise training on the sarcopenia criteria in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / A. Gonzalez, M. Valero-Breton, C. Huerta-Salgado [et al.] // *European Journal of Translational Myology*. – 2021.

156. Nakatsuka, T. Changing clinical management of NAFLD in Asia / T. Nakatsuka, R. Tateishi, K. Koike // *Liver International*. – 2022. – Vol. 42. – № 9. – P. 1955-1968.

157. Dietrich, R. Exercise-Induced Hyperammonemia in Patients with Compensated Chronic Liver Disease / R. Dietrich, C. Bachmann, B. H. Lauterburg // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 1990. – Vol. 25. – № 4. – P. 329-334.

158. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study / A. Berzigotti, A. Albillos, C. Villanueva [et al.] // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 65. – № 4. – P. 1293-1305.

159. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review / R. Hashida, T. Kawaguchi, M. Bekki [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2017. – Vol. 66. – № 1. – P. 142-152.

160. Bahat, G. The Current Landscape of Pharmacotherapies for Sarcopenia / G. Bahat, S. Ozkok // *Drugs & Aging*. – 2024. – Vol. 41. – № 2. – P. 83-112.
161. Николаев, Д. В. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека / Д. В. Николаев, С. П. Щелькалина. – М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016. – 152 с.
162. Androgen Receptor in Human Skeletal Muscle and Cultured Muscle Satellite Cells: Up-Regulation by Androgen Treatment / I. Sinha-Hikim, W. E. Taylor, N. F. Gonzalez-Cadavid [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2004. – Vol. 89. – № 10. – P. 5245-5255.
163. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: A randomised controlled trial / M. Sinclair, M. Grossmann, R. Hoermann [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 65. – № 5. – P. 906-913.
164. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial / M. Ng Tang Fui, L. A. Prendergast, P. Dupuis [et al.] // *BMC Medicine*. – 2016. – Vol. 14. – № 1. – P. 153.
165. Oral LPCN 1148 improves sarcopenia and hepatic encephalopathy in male patients with cirrhosis: A randomized, placebo-controlled phase 2 trial / B. J. Bruno, J. C. Weavil, J. Ogle [et al.] // *Hepatology*. – 2025. – Vol. 81. – № 6. – P. 1764-1775.
166. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly / A. Bian, Y. Ma, X. Zhou [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 214.
167. Kaur, M. Bimagrumab: an investigational human monoclonal antibody against activin type II receptors for treating obesity / M. Kaur, S. Misra // *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. – 2024. – Vol. 35. – № 6. – P. 325-334.
168. Mesenchymal stem cells-derived mitochondria transplantation mitigates I/R-induced injury, abolishes I/R-induced apoptosis, and restores motor function in acute ischemia stroke rat model / Z. Pourmohammadi-Bejarpasi, A. Mohammadi Roushandeh, A. Saberi [et al.] // *Brain Research Bulletin*. – 2020. – Vol. 165. – P. 70-80.

169. Cunningham, C. J. The therapeutic potential of the mesenchymal stem cell secretome in ischaemic stroke / C. J. Cunningham, E. Redondo-Castro, S. M. Allan // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2018. – Vol. 38. – № 8. – P. 1276-1292.

170. Neuroinflammation as a target for treatment of stroke using mesenchymal stem cells and extracellular vesicles / S. Dabrowska, A. Andrzejewska, B. Lukomska, M. Janowski [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2019. – Vol. 16. – № 1. – P. 178.

171. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis / A. Kumar, G. Davuluri, R. Nascimento e Silva [et al.] // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 65. – № 6. – P. 2045-2058.

172. Sarcopenia increases mortality risk in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis / K. Prokopidis, M. Affronti, G. D. Testa [et al.] // *Panminerva Medica*. – 2024. – Vol. 66. – № 1. – P. 47-54.

173. Возможности лечения саркопении при циррозе печени гипоаммониемическими средствами / А. С. Островская, М. В. Маевская, К. М. Лобан [и др.] // *Медицинский совет*. – 2024. – № 15. – С. 51-60.

174. Butterworth, R. F. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / R. F. Butterworth, A. Canbay // *Digestive Diseases*. – 2019. – Vol. 37. – № 1. – P. 63-68.

175. Стаценко, М. Е. Перспективы лечения различных фенотипов неалкогольной жировой болезни печени, осложненных развитием гипераммониемии и саркопении: результаты клинического исследования / М. Е. Стаценко, Р. Г. Мязин // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2025. – Т. 27. – № 1.

176. Butterworth R. F. L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Sarcopenia in Chronic Liver Disease: The Taming of a Vicious Cycle / R. F. Butterworth // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 8182195.

177. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults / G. Sergi, M. De Rui, N. Veronese [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2015. – Vol. 34. – № 4. – P. 667-673.

178. Rehm, J. Global Burden of Alcohol Use Disorders and Alcohol Liver Disease / J. Rehm, K. D. Shield // *Biomedicines*. – 2019. – Vol. 7. – № 4. – P. 99.

179. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort / P. O. Valko, C. L. Bassetti, K. E. Bloch [et al.] // *Sleep*. – 2008. – Vol. 31. – № 11. – P. 1601-1607.

180. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants / C. A. Celis-Morales, P. Welsh, D. M. Lyall [et al.] // *BMJ*. – 2018. – Vol. 361. – P. k1651.

181. Clark, B. C. Sarcopenia \neq dynapenia / B. C. Clark, T. M. Manini // *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2008. – Vol. 63. – № 8. – P. 829-834.

182. Association between Dynapenia and Multimorbidity in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review / H. Ohinata, S. Yun, N. Miyajima, M. Yuki [et al.] // *Annals of Geriatric Medicine and Research*. – 2024. – Vol. 28. – № 3. – P. 238-246.

183. Stefanakis, K. The impact of weight loss on fat-free mass, muscle, bone and hematopoiesis health: Implications for emerging pharmacotherapies aiming at fat reduction and lean mass preservation / K. Stefanakis, M. Kokkorakis, C. S. Mantzoros // *Metabolism*. – 2024. – Vol. 161. – P. 156057.

184. Role of exercise in age-related sarcopenia / S.-Z. Yoo, M.-H. No, J.-W. Heo [et al.] // *Journal of Exercise Rehabilitation*. – 2018. – Vol. 14. – № 4. – P. 551-558.

185. Assessment of fatigue and its impact in chronic liver disease / Z. M. Younossi, A. E. Kremer, M. G. Swain [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2024. – Vol. 81. – № 4. – P. 726-742.

186. The Importance of Muscle Versus Fat Mass in Sarcopenic Obesity: A Re-evaluation Using D3-Creatine Muscle Mass Versus DXA Lean Mass Measurements / E. S. Orwoll, K. E. Peters, M. Hellerstein [et al.] // *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2020. – Vol. 75. – № 7. – P. 1362-1368.

187. The prevalence of low muscle mass associated with obesity in the USA / D. J. Murdock, N. Wu, J. S. Grimsby [et al.] // *Skeletal Muscle*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 26.

188. Островская, А. С. Саркопения и мальнутриция у пациентов с заболеваниями печени / А. С. Островская, М. В. Маевская // Медицинский совет. – 2023. – № 18. – С. 35-42.

189. Guañabens, N. Management of osteoporosis in liver disease / N. Guañabens, A. Parés // Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. – 2011. – Vol. 35. – № 6-7. – P. 438-445.

190. Alcohol Consumption, Bone Mineral Density, and Risk of Osteoporotic Fractures: A Dose-Response Meta-Analysis / J. Godos, F. Giampieri, E. Chisari [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2022. – Vol. 19. – № 3. – P. 1515.

191. Relationship between prevalence and risk of osteoporosis or osteoporotic fracture with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis / B. Pan, J. Cai, P. Zhao [et al.] // Osteoporosis International. – 2022. – Vol. 33. – № 11. – P. 2275-2286.

192. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Decreased Bone Mineral Density in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y.-H. Su, K.-L. Chien, S.-H. Yang [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2023. – Vol. 38. – № 8. – P. 1092-1103.

193. Bhanji, R. A. Sarcopenia in Cirrhosis: Looking Beyond the Skeletal Muscle Loss to See the Systemic Disease / R. A. Bhanji, A. J. Montano-Loza, K. D. Watt // Hepatology. – 2019. – Vol. 70. – № 6. – P. 2193-2203.

194. Relationship between sarcopenia and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): A systematic review and meta-analysis / A. Malik, S. Javaid, M. I. Malik, S. Qureshi [et al.] // Annals of Hepatology. – 2024. – Vol. 29. – № 6. – P. 101544.

195. Пресаркопения и саркопения: клинические проявления, диагностика у пациентов с жировой болезнью печени / И. Г. Адамова, Б. М. Тараки, Л. Ю. Ильченко [и др.] // Лечебное дело. – 2026. – № 1. – С. 59-63.

196. Serum albumin as a biomarker of (nutritional status in) sarcopenia / K. Erdoğan, S. T. Erdoğan, S. C. Özcan [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. – 2025. – Vol. 43. – № 2. – P. 108-113.
197. Additive Effect of Sarcopenia and Anemia on the 10-Year Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes / F. Zeng, L. Huang, Y. Zhang [et al.] // *Journal of Diabetes Research*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 2202511.
198. Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons / F. Remelli, A. Vitali, A. Zurlo, S. Volpato [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – № 12. – P. 2861.
199. Jaffe, A. Pathophysiology of Hepatic Encephalopathy / A. Jaffe, J. K. Lim, S. S. Jakab // *Clinics in Liver Disease*. – 2020. – Vol. 24. – № 2. – P. 175-188.
200. Assessing the risk factors associated with sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a case-control study / L. Xiao, M. Dai, F. Zhao [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 21845.
201. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes / Q. Yang, T. E. Graham, N. Mody [et al.] // *Nature*. – 2005. – Vol. 436. – № 7049. – P. 356-362.
202. Effect of physical exercise on muscle strength in adults following bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis of different muscle strength assessment tests / F. T. Vieira, G. S. de Oliveira, V. S. S. Gonçalves [et al.] // *PLOS ONE*. – 2022. – Vol. 17. – № 6. – P. e0269699.
203. Фенотипические особенности саркопении при жировой болезни печени / И. Г. Адамова, Б. М. Тараки, Г. М. Ибрагимова [и др.] // *Эффективная фармакотерапия*. – 2024. – Т. 20. – № 18. – С. 86-92.
204. Alalwan, T. A. Phenotypes of Sarcopenic Obesity: Exploring the Effects on Peri-Muscular Fat, the Obesity Paradox, Hormone-Related Responses and the Clinical Implications / T. A. Alalwan // *Geriatrics*. – 2020. – Vol. 5. – № 1. – P. 8.