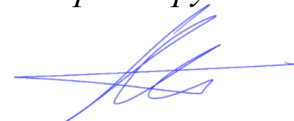


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Островская Анна Сергеевна

**Клиническое значение и диагностика саркопении у пациентов с циррозом
печени**

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Ивашкин Константин Владимирович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Распространенность и патогенез саркопении при циррозе печени	12
1.2 Основное звено патогенеза саркопении при циррозе печени	14
1.3 Дополнительные патогенетические факторы саркопении при циррозе печени	16
1.4 Методы диагностики саркопении.....	18
1.5 Основные принципы коррекции саркопении при циррозе печени	24
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1 Дизайн исследования	30
2.2 Методы исследования	33
2.3 Статистическая обработка данных.....	37
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
3.1 Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, их исходные инструментальные и клинические данные	39
3.1.1 Характеристика включенных в исследование пациентов с циррозом печени и здоровых добровольцев.....	39
3.1.2 Характеристика включенных в исследование пациентов с циррозом печени с целью изучения влияния гипоаммиемической терапии на параметры саркопении.....	46
3.1.2.1 Общая характеристика групп пациентов	46
3.1.2.2 Характеристика включенных в исследование пациентов по параметрам саркопении.....	50
3.1.2.3 Характеристика включенных в исследование пациентов по уровню аммиака капиллярной крови.....	57
3.1.3 Динамика показателей за период трехмесячного наблюдения на фоне лечения.....	57

3.1.3.1 Оценка клинических показателей пациентов с декомпенсированным циррозом печени в динамике	57
3.1.3.2 Динамика параметров саркопении через три месяца терапии	59
3.1.3.3 Характеристика включенных в исследование пациентов по уровню аммиака капиллярной крови через три месяца терапии	68
3.2 Клинические наблюдения	69
3.2.1 Клиническое наблюдение 1	69
3.2.2 Клиническое наблюдение 2	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	82
ВЫВОДЫ	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	92
ПРИЛОЖЕНИЕ А	109
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Цирроз печени (ЦП) – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. ЦП представляет собой финальную стадию большинства хронических диффузных заболеваний печени [1].

Естественное течение ЦП включает две фазы: компенсации и декомпенсации. Компенсированный ЦП обычно характеризуется длительным бессимптомным течением. Декомпенсированный ЦП представляет собой быстро прогрессирующий патологический процесс [1]. Число случаев декомпенсированного ЦП в мире выросло за последние годы, с 5,2 млн в 1990 г. до 10,6 млн в 2017 г. [2] и продолжает неуклонно увеличиваться. Декомпенсированный ЦП проявляется рядом осложнений, которые вносят свой вклад в клиническую картину и исход заболевания. К основным осложнениям относятся: печеночная энцефалопатия (ПЭ), асцит, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПиЖ) [1]. Смертность от ПЭ достигает 18,64% в течение 28 дней [3]. Выживаемость пациентов в течение первого года от момента возникновения асцита составляет от 45% до 82% больных, и менее 50% в течение 5 лет [3]. ВРВПиЖ приводят к кровотечению у каждого четвертого пациента с декомпенсированным ЦП [4, 5, 6]. Есть и другие, не менее грозные осложнения ЦП, такие как нарушение функции почек, разнообразные инфекции, саркопения [7]. В последние годы большое внимание уделяется саркопении, поскольку она служит независимым фактором негативного жизненного прогноза, плохого качества жизни, длительного пребывания пациента в стационаре, развития других осложнений ЦП, в частности – ПЭ [8, 9].

Саркопения- заболевание скелетных мышц, ассоциированное со снижением мышечной силы, массы и функции. Ее принято разделять на первичную и вторичную [10]. Первичная саркопения ассоциирована только со старением, тогда

как вторичная связана с другими заболеваниями или состояниями, влияющими на потребление пищи и физическую активность. Саркопения при ЦП относится ко вторичной. Несмотря на то, что уже более 10 лет ученые и практикующие врачи занимаются проблемой саркопии при ЦП, до настоящего времени нет четких согласительных документов, регламентирующих диагностику и лечение пациентов с ЦП и этим осложнением. Европейская рабочая группа по саркопии (EWGSOP) определяет это состояние как прогрессирующее и генерализованное расстройство скелетных мышц, связанное с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, инвалидность и смертность [10] Тогда как для пациента с ЦП, в первую очередь, при саркопии важны показатели мышечной силы, массы и функции, а не наличие переломов. Антропометрические и инструментальные методы диагностики саркопии также разработаны для ее первичной формы (лица старшей возрастной группы) и не могут быть четко применимы к ее вторичным формам и для других возрастных групп. Согласно ряду исследований средний возраст пациента с саркопией при ЦП составляет 50-65 лет, эти пациенты значительно моложе лиц с первичной саркопией [8, 11].

В патогенезе саркопии при ЦП участвуют следующие факторы: нарушение усвоения и потребления пищи, нарушение белкового обмена, повышение уровня аммиака, системное воспаление, снижение уровня тестостерона; все это приводит к изменению состава тела и снижению его биологических функций [12, 13]. Важнейшей метаболической функцией печени является преобразование аммиака в мочевины. Печеночно-клеточная недостаточность и портосистемное шунтирование, как компоненты патофизиологических изменений при циррозе печени, способствуют нарушению образования мочевины и развитию гипераммониемии. Повышенное содержание аммиака в крови оказывает значимое патологическое воздействие на мышцы [14].

Степень разработанности темы исследования

Для оценки саркопении при циррозе печени принято использовать опросники SARC-F (A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia), тесты (краткая батарея тестов физической активности), индекс массы тела (ИМТ), антропометрические показатели, инструментальные методы исследования (компьютерная томография (КТ), двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА/DEXA в англоязычной литературе), ультразвуковой метод (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), биоимпедансный анализ [14], что позволяет оценить мышечную массу, силу и функцию. Простым, дешевым, безопасным (с небольшой дозой облучения) и доступным методом оценки саркопении служит двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА). Это исследование дает возможность количественно определить три составляющие тела: костную массу, жировую массу и массу без жира (или тощую массу). Для оценки тощей массы вычисляют скелетно-мышечный индекс (СМИ). Ограничением метода служит его неспособность отличить мышцы от воды, из-за чего показатель мышечной массы может быть завышен у пациентов с декомпенсированным циррозом печени с задержкой жидкости, то есть с асцитом и/или периферическими отеками [15].

Пороговые значения для скелетно-мышечных индексов, определяемых методом ДРА, были вычислены при анализе общей популяции и не валидизированы у пациентов с циррозом печени.

Таким образом, отсутствие четких диагностических алгоритмов и критериев нормы в оценке саркопении у пациентов с циррозом печени с учетом их среднего возраста и фазы декомпенсации (асцит и периферические отеки), послужило поводом для разработки диагностического инструмента непосредственно для данной категории лиц, а именно, скелетно-мышечного индекса верхних конечностей (СМИ-ВК). Известно, что гипераммониемия- ключевое звено патогенеза саркопении при циррозе печени, однако нет клинических исследований, оценивающих влияние гипоаммониемической терапии на параметры саркопении у

данной категории пациентов. Все это определило цель и задачи научного исследования.

Цель и задачи исследования

Совершенствовать диагностические и лечебные подходы к саркопении у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Задачи исследования:

1. Разработать пороговые значения скелетно-мышечного индекса верхних конечностей для возрастной группы изучаемых пациентов.
2. Сравнить диагностическую точность стандартного скелетно-мышечного индекса и скелетно-мышечного индекса верхних конечностей методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для оценки мышечной массы у пациентов с циррозом печени и отечно-асцитическим синдромом в изучаемой возрастной группе.
3. Изучить влияние гипоаммониемической терапии на параметры саркопении: мышечную массу, силу и функцию у пациентов с декомпенсированным циррозом печени
4. Определить связь между клиническим эффектом гипоаммониемической терапии на саркопению и уровнем аммиака в крови.

Научная новизна

В настоящей работе установлено, что СМИ ВК, определяемый методом ДРА для оценки мышечной массы у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (с асцитом и отеками), имеет преимущества перед стандартным СМИ. Впервые разработаны нормы для СМИ ВК у пациентов обоих полов в изучаемой возрастной группе (средний возраст 51 год). Изучено влияние гипоаммониемической терапии на показатели саркопении (мышечная масса, сила и функция) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (в том числе с наличием отеков и асцита) и

гипераммониемией. Показано, что применение гипоаммониемической терапии в комплексном лечении пациентов с декомпенсированным циррозом печени и гипераммониемией, приводит к улучшению мышечной массы, силы и функции (параметров саркопении).

Теоретическая и практическая значимость работы

Данное исследование представляет возможность корректной оценки параметров саркопении у пациентов с декомпенсированным циррозом печени отеками и асцитом. Значимым является доказанная чувствительность и специфичность в оценке мышечной массы методом ДРА с оценкой СМИ ВК при наличии отеков у пациентов с циррозом печени, что позволяет нивелировать погрешности, связанные с отеками нижних конечностей. Выявлены пороговые значения СМИ и СМИ ВК у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, саркопенией и отеками нижних конечностей в определенной возрастной группе (средний возраст – 51 год).

Также важным представляется лечебный подход к коррекции саркопении. Применение 3х месячного курса комплексной терапии цирроза печени с добавлением LOLA позволяет при наличии саркопении улучшать основные параметры мышц (сила, масса, функция). Показано отсутствие влияния уровня аммиака крови на динамику саркопении у пациентов на фоне гипоаммониемической терапии.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужила совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени, отеками и асцитом:

- а) для оценки мышечной массы использование стандартного скелетно-мышечного индекса нецелесообразно из-за искажения результатов;
- б) предпочтительным методом определения мышечной массы является скелетно-мышечный индекс верхних конечностей

2. Применение гипоамониемического средства (МНН-орнитин) в комплексной терапии декомпенсированного цирроза печени улучшает все параметры саркопении (массу, силу и функцию) вне зависимости от уровня аммиака в крови.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология; область науки – медицинские науки; группе научных специальностей – клиническая медицина; области исследований согласно пунктам 6, 7, 11.

Степень достоверности и апробация результатов

Для оценки достоверности результатов и надежности выводов научной работы применялись современные методы статистической обработки данных. Теория построена на данных литературы и собственных результатах проспективного исследования пациентов с декомпенсированным циррозом печени и саркопенией, согласуется с экспериментальными и клиническими данными по диагностике и лечению у данных пациентов. Достоверность полученных в данном исследовании результатов обеспечивается проведением современных неинвазивных, безопасных и доступных методов диагностики, специалистами с

высокой квалификацией, длительностью наблюдения (срок 3 месяца). Выводы, полученные в ходе диссертационной работы, соответствуют поставленным целям и задачам исследования и логично следуют из полученных результатов. Основные результаты работы отражены в печати. Материалы диссертации были доложены на следующих конференциях: ежегодный конгресс «Гепатология сегодня» 23.03.2024, доклад: «Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей для оценки саркопении у пациентов с циррозом печени»; EASL congress, Milan, 07.06.2024 постерный доклад: «Upper extremity skeletal muscle index to assess sarcopenia in patients with cirrhosis» A.Ostrovskaya, M.Maevskaya, M.Zharkova, V.T.Ivashkin.; 30 Юбилейный Российский Гастроэнтерологический Конгресс (Гастроэнтерологическая Неделя), 01.10.2024, доклад: «Печеночная энцефалопатия и саркопения- патогенез порочного круга».

Основные положения диссертационной работы внедрены в лечебный и диагностический процесс пациентов с циррозом печени отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко Сеченовского университета (директор клиники – академик РАН, профессор, д. м. н. В. Т. Ивашкин, заведующая отделением – к. м. н. М. С. Жаркова).

Основные положения диссертационной работы внесены в проект клинических рекомендаций «Цирроз и фиброз печени» МЗ РФ, обновление 2025 г [16].

Апробация диссертационной работы состоялась 23.06.2025 года на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автором лично осуществлялся набор пациентов с циррозом печени с оценкой степени тяжести заболевания, проводились измерения окружности плеча, калиперометрия, динамометрия, тесты функциональной активности. Был

самостоятельно рассчитан СМИ и СМИ ВК на основании проведенных пациентам инструментальных методов исследования (ДРА). Автором самостоятельно проводился забор и анализ крови на аммиак капиллярной крови. Автором лично создавалась электронная база данных в Excel с последующим заполнением анализируемых параметров, а также статистический анализ данных с использованием современных статистических программ и анализ полученных результатов. Основные результаты работы автора доложены на всероссийских и международных конференциях. Также автором опубликованы статьи в ведущих научных журналах по теме диссертационного исследования.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах категории К1, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 иная публикация по результатам исследования; 2 свидетельства о государственной регистрации объектов интеллектуальной собственности; 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 – зарубежной конференции).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и включает введение, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, два приложения. Библиографический указатель содержит 143 источника, из которых отечественных – 17, зарубежных – 126. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 12 рисунками, 2 клиническими примерами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность и патогенез саркопении при циррозе печени

Цирроз печени – одна из ведущих причин смертности во всем мире и в Российской Федерации (7-е место). По данным ВОЗ (всемирная организация здравоохранения) от 2019 года общая смертность от ЦП в мире составляет 2,4% [16], для нашей страны – 31,15 на 100000 населения [17–19]. Недавние исследования свидетельствуют о том, что число случаев декомпенсированного ЦП в мире увеличилось с 5,2 миллиона в 1990 году до 10,6 миллиона в 2017 году [4, 20, 21].

Ключевым фактором в развитии декомпенсации ЦП служит портальная гипотензия, в частности наличие тромбоза воротной вены [6, 15, 22]. Понятие декомпенсации ЦП предполагает развитие его основных осложнений, к которым относят асцит, кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка (ВВПиЖ), печеночную энцефалопатию (ПЭ) [5, 16, 23].

Помимо основного, существуют другие осложнения ЦП, которые вносят негативный вклад в прогноз заболевания и жизни пациента: дисфункция / острое повреждение почек и гепаторенальный синдром, инфекционные осложнения, саркопения [1].

По данным метаанализа, опубликованного в 2024г, с включением 55 исследований с участием 13 158 пациентов из 17 стран, общая распространенность саркопении при циррозе печени составила 40,1 % [21, 24]. У декомпенсированных пациентов ЦП (класса В и С по Чайлд-Пью) саркопения встречается в 70%. Это значительно превышает показатели пациентов с первичной саркопенией [21, 25].

До недавнего времени саркопению связывали только со старением и характеризовали, как заболевание скелетных мышц с генерализованной и прогрессирующей мышечной недостаточностью, ассоциированной с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы,

инвалидность и смертность [10]. Для ее диагностики использовались тесты, позволяющие выявить снижение силы, массы и функции скелетных мышц.

В настоящее время саркопению делят на две формы: первичную (ассоциирована со старением) и вторичную (ассоциирована с каким-то заболеванием или состоянием). В современной литературе представлено множество данных о значении вторичной саркопении при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, печени и злокачественных новообразованиях [10].

У пациентов с ЦП саркопения-это осложнение, которое оказывает влияние на качество жизни, течение заболевания и его клинические исходы. По данным недавнего метаанализа 22 исследований с участием 6965 пациентов с ЦП, распространенность саркопении у пациентов с циррозом печени составила 37,5%, а выживаемость значительно снижена [8, 21, 26]. Так, кумулятивные показатели выживания в течение 1, 3 и 5 лет у пациентов с саркопенией составили 76,6%, 64,3% и 45,3% соответственно, тогда как у пациентов без саркопении они были выше и составили 93,4%, 82,0% и 74,2% соответственно. [8, 21, 26]. Факторами, ассоциированными с развитием саркопении считаются: возраст, мужской пол, алкогольная этиология заболевания печени, низкий индекс массы тела (ИМТ) [24].

Саркопения служит независимым предиктором более длительного пребывания в стационаре, низкого качества жизни, повышенной заболеваемости, развитием декомпенсации заболевания и смертности у пациентов с ЦП [8, 27, 28]. У пациентов ЦП и саркопенией повышается риск развития других осложнений, в частности, печеночной энцефалопатии [21, 27].

Патогенез саркопении сложен и многогранен. Хроническое катаболическое состояние, повышенные энергозатраты, снижение аппетита, изменение уровня циркулирующих гормонов, снижение синтеза белка, асцит или портосистемное шунтирование – все это факторы, способствующие атрофии мышц у пациентов с ЦП [9, 29].

1.2 Основное звено патогенеза саркопении при циррозе печени

Ключевым звеном патогенеза саркопении при ЦП считается *гипераммониемия*. [26, 30].

В организме человека основным источником образования аммиака служит азот пищевого белка. Дополнительными источниками являются: разложение мочевины и белка уреазположительной микрофлорой желудочно-кишечного тракта, образование аммиака в мышечной ткани при физической нагрузке, распад глутамина в тонкой кишке, абсорбция аммиака в почках при гипокалиемии и/или алкалозе [26, 31–33].

Печень играет ключевую роль в процессе детоксикации аммиака, что происходит в перипортальных гепатоцитах, где он связывается с аминокислотами в орнитиновом цикле с образованием его нетоксичной формы – мочевины [34]. Частично детоксикация аммиака осуществляется в скелетных мышцах, где он используется в реакции синтеза глутамина под действием фермента глутаминсинтетазы [26, 34]. Подобная реакция также происходит в астроцитах головного мозга.

При снижении детоксикационной функции печени и в условиях портосистемного шунтирования возможность преобразования аммиака в печени в нетоксичную мочевину снижается, тогда «функцию» детоксикации аммиака берут на себя скелетные мышцы. Избыток аммиака приводит к истощению глутаминсинтазной реакции в мышцах и, как следствие, способствует снижению мышечной массы [26, 35]. Ряд авторов считает, что повышенная утилизация аммиака скелетными мышцами служит защитным механизмом при ЦП, направленным на предотвращение его нейротоксичности [35].

В скелетных мышцах постоянно происходит процесс синтеза и распада белка, что поддерживает его мышечный баланс [26, 36].

Одним из основных участников каскада регуляции мышечной массы является белок-мишень рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin), известный как mTOR, также важная роль отводится сателлитным клеткам и

убиквитин-протеасомному пути [37]. При ЦП происходит дисрегуляция этих каскадных реакций за счет воспаления, гиподинамии, митохондриальной дисфункции и активации миостатина через NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB – ядерный фактор «каппа-би»-зависимый путь), что приводит к преобладанию процессов распада мышц над их синтезом [30, 38, 35].

Эксперименты *in vitro* показали, что индуцированная гипераммониемией активация NF-κB связана с увеличением экспрессии миостатина, ингибитора миогенеза, и уменьшением диаметра миотрубочек. [39]. У пациентов с ЦП повышенное содержание аммиака в скелетных мышцах также связано с увеличением экспрессии миостатина и активацией NF-κB, что приводит к нарушению синтеза мышечного белка, усилению аутофагии и снижению массы скелетных мышц [40].

При ЦП высокие концентрации аммиака приводят к уменьшению количества промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот, что ведет к снижению синтеза АТФ (аденозинтрифосфат) [40] и способствует уменьшению синтеза белка в мышцах, поскольку это энергозависимый процесс.

Также было установлено, что гипераммониемия влияет на увеличение активных форм кислорода и усиливает оксидативный стресс как в модели с животными, так и у людей [41]. Эти процессы способствуют подавлению системы антиоксидантной защиты и, в свою очередь, приводят к потере мышечной массы и повреждению тканей [26].

В исследованиях показано, что ночное голодание ускоряет процесс окисления жиров, глюконеогенез, кетогенез и катаболизм у пациентов с ЦП по сравнению со здоровыми людьми [42]. Из-за усиленного глюконеогенеза аминокислоты часто используются в качестве источника энергии [43], что приводит к низкой концентрации аминокислот с разветвленной боковой цепью (ВСАА) в скелетных мышцах у пациентов с ЦП [44].

В условиях дефицита аминокислот (ВСАА) у пациентов с ЦП происходит активация пути интегрированного стрессового ответа с нарушением сигнализации

mTORC1 и увеличением аутофагии [40, 45], что может также способствовать развитию саркопении [26].

1.3 Дополнительные патогенетические факторы саркопении при циррозе печени

Влияние алкоголя

Известно, что у 40-60 % злоупотребляющих алкоголем лиц наблюдается миопатия [46]. Эпидемиологические и молекулярные данные, полученные в ходе фундаментальных работ, свидетельствуют о том, что как острое, так и хроническое употребление алкоголя негативно влияет на скелетные мышцы и клинически проявляется в виде рабдомиолиза или слабости проксимальных мышц [47]. Повреждающее действие алкоголя может вызвать как острую, так и хроническую миопатию. Хроническая алкогольная миопатия встречается чаще, ее распространенность составляет 2 000 на 100 000 злоупотребляющих алкоголем человек [48]. Для нее характерно снижение синтеза белка, дисрегуляция белков сигнального пути инсулина и комплекса mTOR 1 (mTORC1), а также дисрегуляция миофибриллярных и саркоплазматических белков. Как и при остром воздействии алкоголя, хроническое воздействие алкоголя увеличивает распад белка, воздействуя на аутофагию и убиквитин протеосомный путь [49–51].

Считается, алкоголь служит самостоятельным фактором развития саркопении при алкогольной болезни печени [52], поскольку помимо печени может метаболизироваться в скелетных мышцах [53–55].

Эндокринная дисфункция

Тестостерон – анаболический гормон, играющий важную роль в поддержании мышечной массы и минеральной плотности костей, а также способствующий кроветворению, подавляющий адипогенез и усиливающий липолиз [56]. У пациентов с ЦП, класса В и С по Чайлд-Пью низкий уровень тестостерона связан с анемией, остеопорозом, инсулинорезистентностью, а также саркопенией наряду с увеличением жировой массы. [57]. Изменение уровня

тестостерона приводит к нарушению гомеостаза, снижению физиологического резерва, повышенной уязвимости к экзогенным стрессовым факторам и снижению выносливости и силы – клиническому состоянию, известному как хрупкость (в англоязычной литературе- frailty) [58, 59].

Андрогены играют важную роль в обеспечении синтеза белка в скелетных мышцах и адаптации к тренировкам с сопротивлением, а также в снижении катаболизма белка и аутофагии [60].

Низкий уровень тестостерона при ЦП вносит свой вклад в развитие саркопении [61].

У пациентов мужского пола с ЦП низкий уровень тестостерона связывают с изменениями в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [62], что приводит к повышению активности ароматазы – фермента, отвечающего за превращение тестостерона в эстрадиол, – аналогично тому, что наблюдается у пожилых людей [63]. В экспериментальной животной модели также было показано повышение активности ароматазы у крыс с порто-кавальными анастомозами. [64]. В исследованиях показано, что низкий уровень тестостерона, саркопении и хрупкость служат независимыми предикторами заболеваемости и смертности среди пациентов с ЦП [65, 66].

Хронические заболевания печени также ассоциируются с увеличением секреции гормона роста и снижением концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1, англ. insulin-like growth factor 1, IGF1) в сыворотке крови [67], что также наблюдается при первичной саркопении, ассоциированной со старением человека. Дефицит ИФР-1 у пациентов с циррозом печени тесно связан со снижением мышечной массы, уменьшением силы мышц и ухудшением их физической функции [68]. В этом процессе задействовано несколько механизмов, включая инактивацию пути mTOR за счет повышения экспрессии миостатина, регулируемого уровнем ИФР-1, усиление протеолиза и подавление пролиферации сателлитных клеток [69].

1.4 Методы диагностики саркопении

Несмотря на то, что уже более десятилетия ученые и практикующие врачи занимаются проблемой саркопении у пациентов с ЦП, до настоящего времени нет четких согласительных документов, регламентирующих диагностику и лечение пациентов с этим осложнением.

Для оценки саркопении при ЦП (вторичная саркопения) используются те же методы, что и для первичной саркопении [26].

В первую очередь прибегают к простым методам, а именно к расспросу пациента о рационе питания и уровне физической активности [9]. Необходимо обращать пристальное внимание на непреднамеренную потерю веса, истощение, мышечную слабость, медленную скорость ходьбы и низкую физическую активность как компоненты саркопении у пациентов с ЦП [9]. Для этого существуют специальные опросники и шкалы. Специфическим опросником для оценки степени саркопении является SARC-F (A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia) [9, 70], разработанный специально для скрининга и отбора пациентов с подозрением на саркопению (Рисунок 1).

Однако этот опросник был разработан и апробирован для пациентов старшей возрастной группы, у которых саркопения обусловлена другими механизмами, что ограничивает его использование у пациентов с ЦП.

SARC-F

(опросник для оценки вероятности наличия саркопении)

Составляющая	Вопрос	Баллы
Сила	Насколько тяжело для Вас поднять и удерживать порядка 4 - 5 килограмм?	Совсем не тяжело = 0
		Немного тяжело = 1
		Очень тяжело или не могу поднять = 2
Помощь при ходьбе	Насколько тяжело для вас пройти по комнате?	Совсем не тяжело = 0
		Немного тяжело = 1
		Очень тяжело, приходится использовать вспомогательные средства или не могу пройти = 2
Подъем со стула	Насколько тяжело для Вас подняться со стула или кровати?	Совсем не тяжело = 0
		Немного тяжело = 1
		Очень тяжело или не могу встать без посторонней помощи = 2
Подъем по лестнице	Насколько тяжело для Вас пройти лестничный пролет в 10 ступеней?	Совсем не тяжело = 0
		Немного тяжело = 1
		Очень тяжело или не могу пройти = 2
Падения	Сколько раз Вы упали за последний год?	Ни разу = 0
		1 - 3 падения = 1
		4 и более падений = 2

S Strength – сила
A Assistance – помощь
R Rise – вставание
C Climb – подъем
F Fall - падения

0 - 3 балла: нет саркопении
 > 4 баллов: вероятная саркопения

Рисунок 1 – Опросник SARC-F

Оценка ИМТ (индекс массы тела) не имеет самостоятельной ценности у пациентов с ЦП, поскольку при декомпенсации заболевания у пациентов развиваются периферические отеки и асцит, что влияет на результат подсчета индекса и не отражает истинную массу тела пациента. В этом случае корректно ориентироваться на скорректированный ИМТ (сухой вес, dry weight). Корректированный ИМТ рассчитывается исходя из веса пациента путем вычитания доли свободной жидкости от измеренной массы тела: в зависимости от выраженности асцита вычитается 5% при легкой, 10% – при средней степени и 15% при напряженном асците. Если проводился лапароцентез, скорректированный ИМТ вычислялся после процедуры. При наличии двустороннего отека ног вычитается еще 5 % [21, 71].

Для оценки функциональной активности мышц разработаны специализированные тесты. Наиболее часто используемыми является группа

тестов – краткая батарея тестов физической активности (Short Physical Performance Battery (SPPB) в англоязычной литературе) (Рисунок 2) [9, 16].

Наиболее показательные из них: тесты для поддержания равновесия и тест с подъемом со стула [26]. Тесты для поддержания равновесия отражают функциональное состояние мышц. Тест с подъемом со стула показывает силу квадрицепсов. Однако, необходимо учитывать отеки нижних конечностей при выполнении теста пациентами, что может значимо исказить результаты их выполнения.

Краткая батарея тестов физической активности

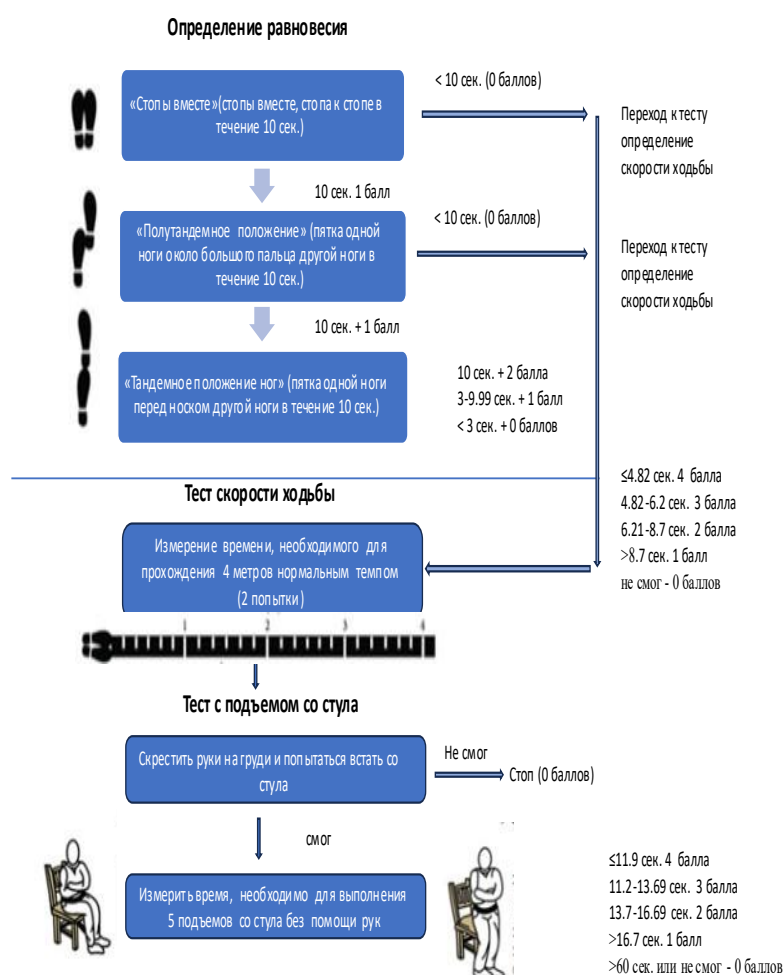


Рисунок 2 – Краткая батарея тестов физической активности

Существуют также методы для оценки мышечной силы – это динамометрия, которая выполняется с помощью ручного динамометра [26]. Кистевая динамометрия – простой, экономически эффективный и доступный способ определения мышечной силы пациента [72]. Важной диагностической характеристикой саркопении является слабая сила сжатия кисти [16]. Исследование Sinclair и соавт. показало, что сила сжатия кисти в сочетании с оценкой по шкале MELD у мужчин, ожидающих трансплантации печени, может превосходить КТ (компьютерная томография) в качестве предиктора смертности. Результаты исследования могут быть объяснены ранним снижением мышечной силы еще до того, как произойдет снижение мышечной массы и функции [73].

Для определения мышечной массы используют антропометрические методы с измерением объема мышц плеча (ОМП) [26, 74]. Их можно выполнить с помощью обычной рулетки и калиперометра. Наиболее распространенными являются окружность мышц средней части плеча, кожная складка трицепса – эти простые, быстрые и недорогие тесты, на которые не влияет наличие задержки жидкости [75]. ОМП определяется как окружность средней трети плеча минус кожная складка трицепса, измеренная методом калиперометрии [76]. Показатели ОМП коррелируют с скелетно-мышечными индексами, полученными в ходе биоимпедансного анализа [77]. Однако метод имеет ограничения для пациентов с ожирением, поскольку наличие подкожного и межмышечного жира искажает результаты измерений и не позволяет точно оценить массу мышц у ряда пациентов.

Помимо антропометрических, существуют инструментальные методы диагностики саркопении. Они используются для оценки мышечной массы пациентов и позволяют более точно оценить массу мышц. Это биоимпедансный анализ [78], компьютерная томография, двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА, англ. dual X-ray absorptiometry, DXA), ультразвуковой метод, магнитно-резонансная томография (МРТ) [14, 21].

Среди инструментальных методов исследования «золотым стандартом» диагностики мышечной массы служит КТ, позволяющая вычислять скелетно-мышечный индекс по данным сканирования мышц на уровне L3 (3-го поясничного

позвонка) [9, 21, 79]. Однако в рутинной практике этот метод не используется из-за высокой лучевой нагрузки и высокой стоимости. Если КТ выполняют у пациентов с ЦП для диагностики, например портальной гипертензии с определением тромбоза в системе воротной вены, то также возможно и определение саркопении при данном исследовании с использованием специальной программы для оценки мышц [6, 22]. Более простым, дешевым и доступным методом, оказывающим меньшую лучевую нагрузку, является ДРА. Это исследование выполняется на стандартном денситометре и позволяет в результате комплексного трехмерного анализа всего тела количественно определить три составляющие тела: костную, жировую и тощую массу (мышцы, кожа, сухожилия и соединительные ткани) [21]. К основным ограничениям метода относится неспособность отличить мышцы от воды, из-за чего показатель мышечной массы может быть завышен у пациентов с ЦП и отечно-асцитическим синдромом [21, 80]. Чтобы свести к минимуму влияние этого фактора, в качестве параметров для анализа мышечной массы было предложено использовать мышечную массу конечностей – аппендикулярного скелета, с расчетом аппендикулярного скелетно-мышечного индекса (appendicular skeletal muscle index, ASMI) [21, 81–83], значения которого сильно коррелируют со СМИ по данным КТ [81, 84, 85]. В настоящее время нет единого стандарта для референсных значений СМИ, они были разработаны для пожилых людей. Поэтому диагностика вторичной саркопении с помощью представленных параметров будет не точной [21]. В Таблице 1 представлены референсные значения Международной рабочей группы по саркопении (International Working Group on Sarcopenia, IWGS), Азиатской рабочей группы по саркопении (Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS) [87] и Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (The European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) [10].

Таблица 1 – Референсные значения для скелетно-мышечного индекса по данным двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии

	IWGS, 2011	AWGS, 2014	EWGSOP, 2018
Скелетно- мышечный индекс мужчины	7,23 kg/m ²	7,0 kg/m ²	7,0 kg/m ²
Скелетно-мышечный индекс женщины	5,67 kg/m ²	5,4 kg/m ²	5,5 kg/m ²

Примечание: Asian Working Group for Sarcopenia- AWGS, The European Working Group on Sarcopenia in Older People- EWGSOP, International Working Group on Sarcopenia-IWGS.

Однако и этот индекс имеет ограничения у пациентов с декомпенсированным ЦП и отеками нижних конечностей ввиду невозможности отличить мышечную ткань от жидкости. Для нивелирования этого влияния было предложено использовать для оценки мышечной массы только СМИ верхних конечностей [21]. В нескольких исследованиях этот индекс показал преимущество перед стандартным СМИ для оценки мышечной массы у пациентов с циррозом печени и явился лучшим предиктором смертности для пациентов в листе ожидания трансплантации печени [88, 89]. Пороговые значения СМИ и СМИ ВК в этих исследованиях не изучались. Авторы ориентируются на референсные значения для первичной саркопении (связанной только со старением). При этом включенные в исследования пациенты преимущественно средней возрастной группы. Это побудило на создание исследования с определением референсных значений СМИ ВК для средней возрастной группы.

Также в диагностике мышечной массы используют метод УЗИ. С помощью УЗИ можно оценить эхогенность, диаметр, площадь поперечного сечения и объем мышцы. Специальная экспертная группа по данному направлению перечислила 39 групп мышц, которые можно оценить с помощью ультразвукового исследования. Основными проблемами метода остаются стандартизация места измерения и невозможность оценки некоторых компонентов мышц с помощью УЗИ. Также упоминаются такие проблемы, как плохая визуализация у ряда пациентов, зависимость от опыта оператора, качество оборудования [90].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) считается перспективным методом для диагностики массы мышц благодаря отсутствию лучевой нагрузки и высококачественным изображениям, включая информацию о качественном составе мышц в зависимости от наличия жировой инфильтрации [75]. Однако в широкой клинической практике метод не применим из-за высокой стоимости исследования и его малой доступности.

Несмотря на то, что гипераммониемия играет важную роль в развитии саркопении у пациентов с циррозом печени, нет данных о необходимости измерения аммиака у таких пациентов [30]. Также в клинических исследованиях не анализируется динамика уровня аммиака в зависимости от изменения параметров мышц.

1.5 Основные принципы коррекции саркопении при циррозе печени

Питание и физическая активность

Данные о стратегиях лечения саркопении у пациентов с ЦП в основном находятся на стадии исследования. Помимо таких важных этапов как элиминация этиологического фактора и достижение компенсации цирроза печени, для коррекции саркопении прибегают к диетическим рекомендациям, изменению образа жизни и медикаментозной терапии.

Диета и модификация образа жизни – это первый шаг для пациентов с ЦП и саркопенией [9]. Всем пациентам с циррозом печени должен быть предоставлен индивидуальный «рецепт» питания, учитывающий текущее состояние питания. Переоценка питания должна проводиться через регулярные интервалы времени, причем более частые интервалы должны проводиться для тех, кто соответствует критериям саркопении на исходном уровне и/или демонстрирует ухудшение сократительной функции или массы мышц [9]. Рекомендуется ежедневное потребление энергии не менее 35 ккал/кг массы тела в день у пациентов с циррозом печени, не страдающих ожирением, с достаточным содержанием белков в пище для коррекции саркопении [9, 12]. Пациентам с ЦП и саркопенией рекомендовано

употреблять белок из расчета 1,5 г/кг массы тела в день [1, 91]. Следует также избегать длительных периодов голодания (более 4–6 ч). Это может послужить фактором, усугубляющим саркопению и привести к развитию такого осложнения ЦП, как печеночная энцефалопатия [91]. Была доказана польза позднего вечернего перекуса (late evening snack – LES) для пациентов с ЦП и саркопенией для предотвращения прогрессирования саркопении и улучшения прогноза пациентов. В исследованиях показано преимущество поздних вечерних перекусов над дневными перекусами [92, 93].

В некоторых случаях может потребоваться период энтерального питания, особенно для пациентов отделения интенсивной терапии. Энтеральное питание также назначается в качестве дополнительного источника белка при недостаточном его количестве в рационе пациента и недостаточной суточной калорийности пищи [91].

Пациентам с ЦП и саркопенией рекомендуется избегать малоподвижного образа жизни и увеличивать физическую активность [94]. Это способствует улучшению параметров мышц, а также улучшает прогноз пациента с ЦП и саркопенией [95]. Физические упражнения должны быть регулярными. При этом в исследованиях не было показано преимущества высокоинтенсивных тренировок перед тренировками средней интенсивности [9, 96, 97]. В исследованиях показано, что улучшение мышечной массы, силы и повышение аэробной выносливости наступает через 8-14 недель тренировок с аэробными упражнениями [98–100]. Пациентам с компенсированным ЦП показаны пешие прогулки продолжительностью 30-40 минут 3-4 раза в неделю и тренировки с гантелями 2-3 раза в неделю [101]. Сила и количество мышц увеличиваются у пациентов с ЦП и саркопенией уже после 12 недель тренировок [102]. Также есть данные о лучших результатах при сочетании тренировок с диетой [99].

Терапевтические аспекты коррекции

Для лечения саркопении в настоящее время в исследованиях изучается несколько препаратов: ВСАА (аминокислоты с разветвленной боковой цепью),

LOLA (L-орнитин-L-аспартат), L-карнитин, тестостерон, IGF-1, фоллистатин и терлипрессин [103].

В дополнение к адекватному питанию и физической активности умеренной интенсивности в небольших клинических и доклинических исследованиях изучались потенциальные пищевые добавки, однако крупные рандомизированные исследования, подтверждающие их эффективность при ЦП, в настоящее время отсутствуют. В исследованиях показано потенциальное положительное влияние ВСАА на мышечную массу и функцию мышц [104, 105].

L-карнитин, участвующий в метаболизме жирных кислот, способен дозозависимо предотвращать потерю мышечной массы (≥ 1 274 мг/день) благодаря своему противовоспалительному и аммиакопонижающему действию [106]. Доза 1 500-3 000 мг/день оказалась достаточной для предотвращения прогрессирования саркопении в двух японских исследованиях [106, 107].

Добавки тестостерона показали свою эффективность на набор мышечной массы у мужчин с ЦП [108]. В доклинических моделях было показано улучшение мышечной массы и набор веса у пациентов с декомпенсированным ЦП [109] и при терапии фоллистатином [110, 111]. Небольшое исследование показало, что терлипрессин может улучшить питание пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией [112, 113]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании подкожное введение IGF-I в течение 4 месяцев оценивалось у пациентов с циррозом печени и субнормальным уровнем IGF-I. В группе лечения наблюдалась тенденция к увеличению энергозатрат в состоянии покоя, особенно значительная у пациентов с алкогольной этиологией заболевания печени [21]. Хотя существенных различий в составе тела и мышечных показателях не наблюдалось, терапия ИФР-I привела к повышению уровня сывороточного альбумина [114].

Наибольшей перспективой применения среди изучаемых препаратов обладает LOLA. Препарат эффективен, безопасен, длительно применяется у пациентов с ЦП для коррекции гипераммониемии.

Гипераммониемия играет ключевую роль в патогенезе саркопении при ЦП, что служит основанием для анализа эффективности гипоаммониемических средств в решении этой клинической проблемы. Так в исследовании Kumar A. и соавт. в животной модели аммиакснижающая терапия (комбинация рифаксимины и L-орнитин L-аспартата) привела к увеличению мышечной массы за счет уменьшения уровня миостатина и провоспалительных цитокинов [26, 115]. Назначение экспериментальным животным с порто-системным анастомозом LOLA и добавления рифаксимины привело к значительному улучшению массы тела, силы хвата, массы скелетных мышц и диаметра мышечных волокон в результате заметного снижения концентраций аммиака в крови и скелетных мышцах [26, 115].

В другом исследовании комбинация рифаксимины с L-карнитином показала ингибирующее действие L-карнитина на истощение скелетных мышц в экспериментальной модели ЦП и стеатогепатита у крыс [26, 116] за счет повышения уровней сывороточного и печеночного ИФР-1, а также функции митохондрий скелетных мышц.

Ishikawa T. и соавт. было проведено клиническое исследование с применением рифаксимины у 21 пациента. Группа была разнородной (пациенты с ЦП, портосистемным шунтированием, гепатоцеллюлярным раком), в качестве аммиакснижающей терапии применялся рифаксимин в течение 24 недель. Было показано, что применение рифаксимина привело к значительному снижению уровня аммиака, улучшению нутритивного статуса и альбуминово-билирубинового соотношения (как отражение функции печени), при этом значительного влияния на скелетно-мышечный индекс, определяемый методом КТ, выявлено не было [26, 117].

В более раннем исследовании участвовало 16 пациентов с ЦП и саркопенией, рандомизированных для получения LOLA или плацебо. Показатели синтеза мышечного белка, измеренные в чрескожных биопсиях передней большеберцовой мышцы, значительно улучшились в группе лечения LOLA [118]. Результаты этого исследования также продемонстрировали улучшение синтеза мышечного белка в ответ на питание после лечения LOLA.

В течение длительного времени LOLA используется в качестве гипоаммониемического препарата. LOLA предоставляет собой важный субстрат синтеза для глутамина и мочевины- основных компонентов дезаминирования аммиака [26, 119]. Орнитин включается в цикл мочевины в качестве субстрата (в печени и мышцах), снижая концентрацию аммиака в крови, и служит стимулятором для одного из основных ферментов в цикле мочевины. Аспарат также включается в цикл превращения аммиака, участвует в связывании аммиака в крови, гепатоцитах, мозге, участвует в цикле трикарбоновых кислот и служит субстратом для синтеза глутамина [26, 120]. Крупные метаанализы показали эффективность препарата в снижении уровня аммиака у пациентов с ЦП [119, 121]. Поскольку L-орнитин является ключевым промежуточным продуктом цикла мочевины, он способен стимулировать превращение аммиака в мочевину остаточными перипортальными гепатоцитами [26, 122]. L-орнитин также способствует реакции синтеза глутамина в скелетных мышцах, так как трансаминирование L-орнитина приводит к образованию глутамата, который является важным субстратом глутаминсинтетазы. Благодаря этим двум независимым механизмам (синтез мочевины в печени и синтез глутамина в мышцах), терапия LOLA снижает уровень аммиака в крови и мышцах, что приводит к улучшению фенотипа и функции скелетных мышц, а также ослаблению неблагоприятных молекулярных нарушений, вызванных аммиаком [26, 122, 123].

Помимо аммиакопонижающего действия LOLA и другие его механизмы влияют на саркопению при ЦП. Например, результаты клинических испытаний LOLA показывают его способность улучшать функцию печени [124], и показатели по шкалам Child Pugh и MELD у пациентов с хроническими заболеваниями печени [123], что сопровождается значительным снижением уровня циркулирующего аммиака, а также улучшением когнитивных функций. Предполагаемыми механизмами является увеличение синтеза глутатиона в результате трансаминирования L-орнитина через глутамат [125], а также улучшение печеночной микроциркуляции за счет увеличения синтеза оксида азота (NO) [126, 127] в результате увеличения синтеза L-аргинина [128], обязательного субстрата

для синтеза оксида азота. Интересно отметить, что увеличение продукции NO в мышцах, приводящее к S-нитрозилированию кальпаина, приводит к замедлению саркопении при старении [127, 129]. Требуются дальнейшие исследования, чтобы определить, участвует ли NO в патогенезе саркопении при циррозе печени [129].

В исследовании Horvath и соавт. представлены данные о влиянии LOLA на инсулиноподобный фактор роста 1. Снижение ИФР 1 у пациентов в группе LOLA позволяет предположить его потенциальный эффект в отношении саркопении при заболеваниях печени с учетом патогенетических механизмов [26, 130].

В другом исследовании с включением 34 пациентов с компенсированным ЦП и минимальным уровнем ПЭ, изучался эффект перорального приема LOLA на саркопению. Пациенты были рандомизированы в две группы: группа лечения получала LOLA в дозе 6 грамм три раза в день перорально в течение 12 недель, группа сравнения получала плацебо в аналогичном режиме. В группе лечения LOLA среднее увеличение толщины кожной складки бицепса составило 1,5 мм, то время как в группе плацебо получен обратный эффект – толщина кожной складки напротив уменьшилась в среднем на 1 мм ($p = 0,05$) [26, 131].

Согласно проведенным экспериментальным и клиническим исследованиям для саркопении при ЦП подробно описаны клинические исходы и влияние на прогноз заболевания, выделены ключевые звенья патогенеза, основное значение среди которых отводится гипераммониемии. Однако вопросы ведения пациентов и подходы к терапии четко не разработаны. В ряде публикаций описано позитивное влияние LOLA, как гипоаммониемического средства, на функцию печени, мышечный протеостаз, силу и объем мышц при саркопении. Но представленные исследования единичны, описанные группы разнородны, что не позволяет обобщить данные [26]. Это послужило основанием для организации клинического исследования возможностей применения LOLA у пациентов с циррозом печени, саркопенией и гипераммониемией.

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение исследования было одобрено Локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет) № 21-24.

2.1 Дизайн исследования

Проведено рандомизированное двухэтапное исследование. Было обследовано 92 пациента с диагнозом «цирроз печени» в период с 01.01.2024 года по 30.04.2024 года в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В. Х. Василенко (директор Клиники – академик РАН, профессор, д. м. н. В. Т. Ивашкин, заведующая отделением – к. м. н. М. С. Жаркова). Из них 52 пациента в возрасте от 18 до 75 лет были отобраны для участия в исследовании на основании соответствия критериям включения и несоответствия критериям исключения. Включение пациентов в исследование проводилось после подписания информированного добровольного согласия. Критериями включения служили: возраст от 18 до 75 лет, установленный диагноз декомпенсированного цирроза печени (класс цирроза В или С по Child-Pugh) на основании клинического, инструментального и лабораторного обследования; наличие клинических признаков саркопении: непреднамеренное снижение веса за счет потери объема мышечной и/или жировой массы $\geq 5\%$ за 3-6 мес. до исследования, уменьшение окружности мышц плеча, гипераммониемия, информированное согласие пациента на участие в клиническом исследовании.

Особенности выборки пациентов:

- Низкий или нормальный ИМТ с уменьшением объема мышечной и/или жировой массы $\geq 5\%$ за последние 3-6 мес вследствие декомпенсации цирроза печени, что привело к снижению качества жизни (появлению слабости, снижению толерантности к физическим нагрузкам).
- Наличие отеков и асцита (62% пациентов).

- Гипераммониемия (уровень аммиака в капиллярной крови более 76 мкг/дл).
- Любая этиология цирроза печени.

Критериями, невключения в исследование: отказ от участия в исследовании и/или в подписании формы информированного согласия, возраст менее 18 и старше 75 лет, обострение/декомпенсация хронических заболеваний, верифицированная гепатоцеллюлярная карцинома и другие онкологические заболевания, самостоятельные психоневрологические заболевания, беременность. Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, диагностированное во время исследования онкологическое заболевание, в том числе гепатоцеллюлярная и холангиоцеллюлярная карцинома. наступившая во время исследования беременность.

В процессе проведения исследования было исключено 10 пациентов по следующим причинам: трое умерли, четверо отказались от дальнейшего участия в исследовании, у двоих диагностирован гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), у одного – холангиоцеллюлярный рак (ХЦР). (Рисунок 3).

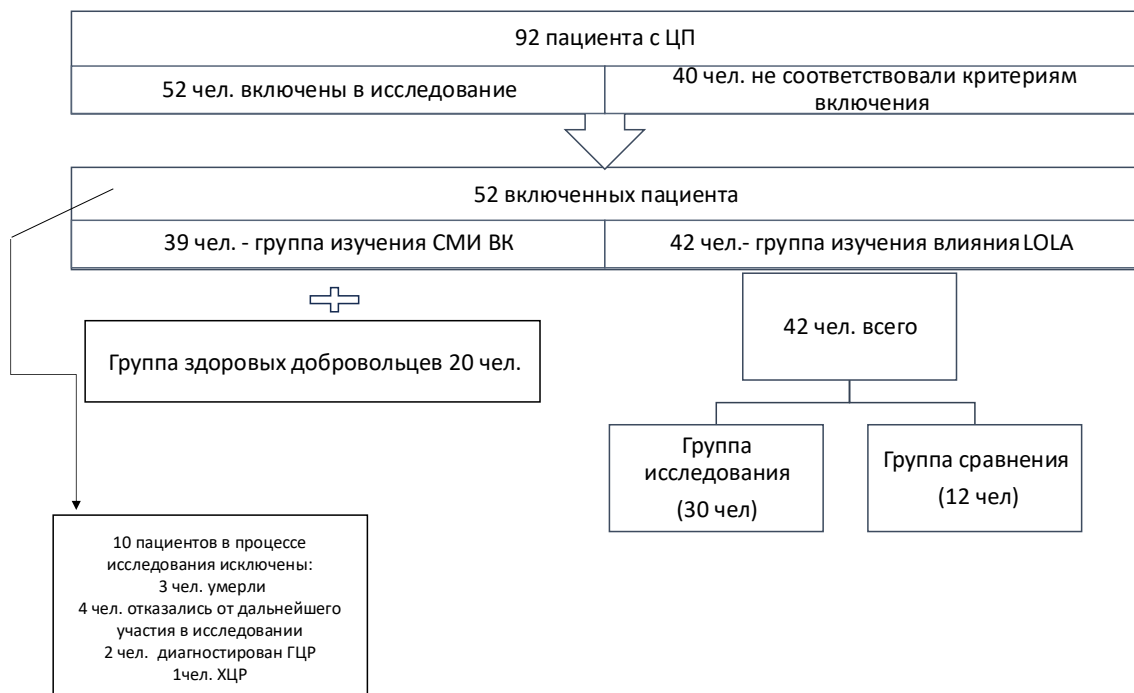


Рисунок 3 – Процесс распределения участников исследования по группам

На первом этапе клинического исследования для оценки мышечной массы использовалась ДРА с подсчетом СМИ. Этот метод был выбран по следующим причинам: доступность, хорошая диагностическая точность в сравнении с другими, безопасность для пациентов, отсутствие большой экономической нагрузки. Особенности исследуемой выборки пациентов в том, что у большей части из них наблюдались отеки и асцит, а это искажает результаты стандартного СМИ. Чтобы минимизировать эту погрешность, мы использовали СМИ верхних конечностей и разработали для него критерии нормы согласно среднему возрасту изучаемых пациентов. Для определения нормативных значений СМИ ВК была сформирована контрольная группа из 20 здоровых добровольцев, сопоставимых с изучаемой группой по полу и возрасту. Критерии отбора здоровых добровольцев: нормальный ИМТ; отсутствие заболеваний печени и другой клинически значимой соматической патологии; которая могла бы повлиять на мышечную массу, силу, функцию или психоневрологический статус. Всем добровольцам определялся уровень аммиака капиллярной крови, ДРА с расчетом СМИ и СМИ ВК, рассчитывался ИМТ. Никто из добровольцев не принимал никаких лекарственных препаратов или БАД с описанным в литературе свойством повышать уровень аммиака в крови, ни у кого из них не была зафиксирована гипераммониемия.

Распределение нарушений мышечного статуса среди исследуемых пациентов.

1. Изолированные нарушения:

- Снижение только мышечной силы -5 чел
- Снижение только мышечной массы -14 чел

2. Сочетанные нарушения:

- Снижение мышечной массы + снижение силы -17 чел

3. Полный спектр нарушений:

- Снижение всех трех параметров (масса + сила + функция) -6 чел.

На втором этапе для изучения влияния гипоаммониемической терапии на параметры саркопении согласно разработанным критериям СМИ ВК исследуемые пациенты с декомпенсированным ЦП были рандомизированы на 2 группы. Первая

группа (исследуемая группа) состояла из 30 человек, которые получали стандартную терапию ЦП согласно клиническим рекомендациям [1], с обязательным дополнением L-орнитина-L-аспартата (LOLA) в дозе 3 г 3 раза в сутки перорально в течение 3-х месяцев. Вторая группа (группа сравнения) состояла из 12 человек, которые получали стандартную терапию ЦП в соответствии с клиническими рекомендациями [1] без применения LOLA в течение 3-х месяцев.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 4.

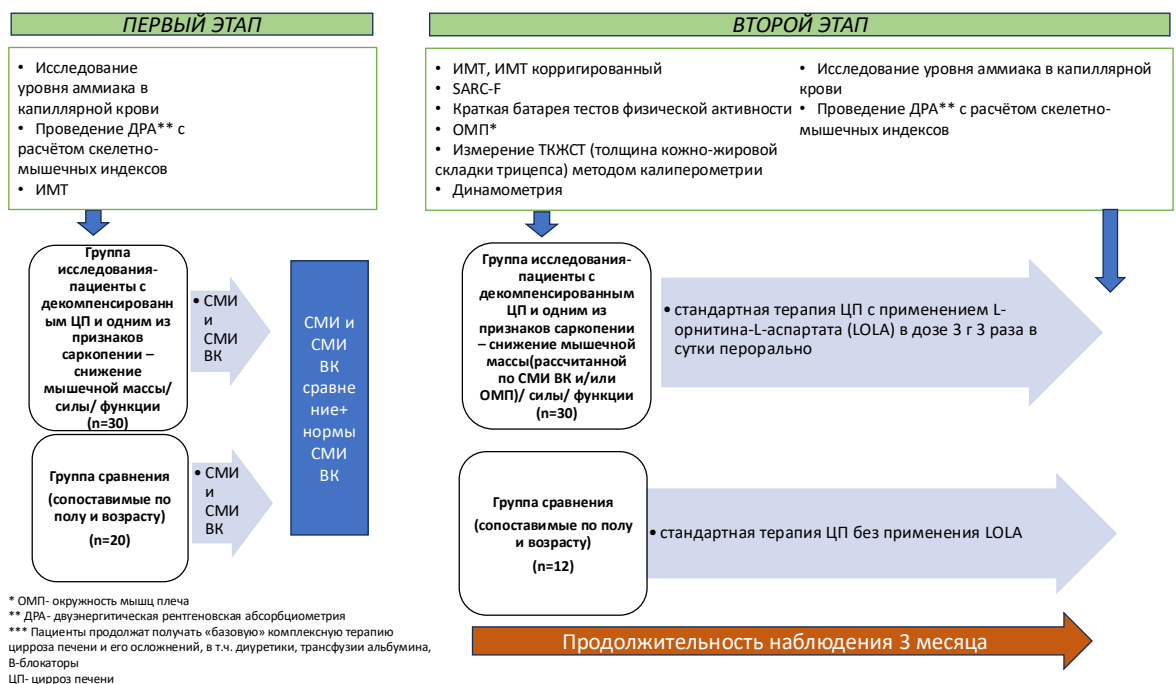


Рисунок 4 – Дизайн проспективного когортного двухэтапного исследования

2.2 Методы исследования

Диагноз ЦП устанавливался на основании данных физикального обследования пациентов, результатов лабораторного (клинический, биохимический анализы крови, коагулограмма) и инструментального обследования (УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, компьютерная томография органов брюшной полости – пациентам с показаниями к данному исследованию. Показанием к выполнению КТ являлось

наличие/подозрение на тромбоз в венах портальной системы, образование печени) [1, 6, 16, 22].

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполнялось специалистами отделения ультразвуковой диагностики УКБ № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет) на аппарате Voluson 730 фирмы «General Electric» (США) по стандартизированной методике. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) проводилась врачами отделения лечебно-диагностической эндоскопии УКБ № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет) гастроскопом Pentax EG 29-i10 (Япония). На основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных методов исследования определялась степень компенсации заболевания печени, а также этиологический фактор. Степень компенсации цирроза печени оценивалась с помощью модифицированной классификации степени тяжести циррозов печени по Child – Pugh [132]. (Приложение А).

Степень выраженности асцита определяли согласно критериям и классификации, предложенной Международным клубом по изучению асцита (International Ascites Club (IAC)), которая включает 3 степени в зависимости от его выраженности [1, 91, 133]

1 степень – жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании.

2 степень проявляется симметричным увеличением живота

3 степень представляет собой напряженный асцит.

Стадирование печеночной энцефалопатии проводилось в соответствии с классификацией согласно модифицированным критериям West Haven и ISHEN (International Society of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism), что представлено в приложении В [16, 134, 135].

Всем участникам исследования рассчитаны показатели ИМТ и ИМТ скорректированный. Для оценки ИМТ использовалась формула: $ИМТ = m/h^2$, где: m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах. ИМТ скорректированный рассчитывался исходя из массы тела пациента путем вычитания доли свободной

жидкости от измеренной массы тела: в зависимости от выраженности асцита вычиталось 5% при легкой (1-й), 10% – при средней степени (2-й) и 15% – при напряженном асците (3-й степени) [16]. Если проводился лапароцентез, скорректированный ИМТ вычислялся после процедуры. При наличии двустороннего отека ног вычиталось еще 5% [16, 71].

Дополнительно всем участникам исследования проведены тесты для оценки саркопении. Всеми участниками исследования заполнен опросник SARC-F (см. рис. 1), показывающий вероятную саркопению у пациентов. Отсутствие саркопении регистрировалось при значениях 0-3 балла, при значении более 4 баллов саркопения считалась вероятной.

Для оценки мышечной функции в группе исследования и в группе сравнения проведены тесты «краткой батареи тестов физической активности»: тесты «стопы вместе», «тандемное» и «полутандемное» положение стоп для определения равновесия. Пациент устанавливает стопы в определенном положении и удерживает это положение в течение 10 секунд. Тест считается выполненным, если пациент удерживал равновесие 10 и более секунд [10, 26].

Для оценки мышечной силы в группе исследования и в группе сравнения использовался кистевой динамометр ДК-100 № 00220 с диапазоном измерений 10-100 кг. Пациентам проводилось по два измерения для каждой руки (правой и левой), для анализа использовалось максимальное значение, полученное после всех изменений. Снижение мышечной силы оценивалось при показателях: < 27 кг для мужчин и < 16 кг для женщин [10, 26]. Также выполнялся тест «краткой батареи тестов физической активности»- «встать со стула», когда измеряется время, в течение которого пациент переходит из положения сидя в положение стоя и обратно (всего 5 раз), при этом не помогая себе руками. Сила квадрицепсов считается сниженной, если пациент поднялся менее 5 раз или не может подняться со стула без помощи рук [10, 26].

Для оценки мышечной массы в группе исследования и в группе сравнения проводилось измерение объема мышц плеча (ОМП) на уровне средней трети не рабочей руки в ее расслабленном состоянии и рассчитывалось по формуле [10, 76]:

$$\text{ОМП} = \text{окружность плеча (см)} - 0,314 \times \text{кожно-жировая складка.} \quad (1)$$

Точками отсечения ОМП были $\leq 24,2$ см; $\leq 22,9$ см для женщин и мужчин, соответственно [136].

Также для оценки мышечной массы проводилось ДРА на цифровом рентгеновском денситометере Lunar iDXA» (General Electric, США). В ходе исследования оценивали следующие показатели: СМИ стандартный и СМИ ВК, скорректированные по росту, по следующим формулам [26]:

$$\text{СМИ стандартный} = \frac{\text{тощая масса аппендикулярного скелета}}{(\text{рост, м})^2}, \quad (2)$$

где тощая масса аппендикулярного скелета = тощая масса верхних конечностей + тощая масса нижних конечностей:

$$\text{СМИ ВК} = \frac{\text{тощая масса верхних конечностей}}{(\text{рост, м})^2}. \quad (3)$$

Оценивался СМИ ВК для группы пациентов со средним возрастом 51 год, параметр вычислен в процессе данного клинического исследования. Пороговые значения составили: для мужчин – $1,91 \text{ кг/м}^2$ и для женщин $1,47 \text{ кг/м}^2$. Также были использованы пороговые значения СМИ стандартного, вычисленные на первом этапе исследования, для мужчин $7,78 \text{ кг/м}^2$ и $6,05 \text{ кг/м}^2$ для женщин.

Аммиак измерялся на аппарате PocketChem BA PA-4140 (ARKRAY Factory, Inc., Япония) (Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 16 сентября 2014 года РЗН №2014/1901). Проводилось измерение капиллярной крови из мочки уха натошак [30]. Пороговыми значения для аммиака считались $> 76 \text{ мкг/дл}$ [26, 30]. Оценивалась динамика уровня аммиака у пациентов в группе исследования и в группе сравнения в начале исследования и через 3 месяца терапии.

2.3 Статистическая обработка данных

Качественные переменные указаны в виде абсолютных значений и доли пациентов с данным признаком от общей численности группы. Сравнение этих признаков производилось с помощью критерия хи-квадрата Пирсона или точного теста Фишера (при наличии хотя бы одного из ожидаемых значений менее 5). Для сравнения зависимых переменных (изменяющихся в динамике) применялся тест МакНемара.

Количественные переменные проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. Все количественные переменные, которые не подчинялись нормальному распределению и представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (1; 3 квартили), сравнение независимых переменных производилось с помощью U-критерия Манна-Уинти, а зависимых – с помощью теста Уилкоксона. Для нормально распределенных данных использовался тест Стьюдента.

Диагностическая ценность стандартного СМИ и СМИ ВК изучена с помощью ROC-анализа (англ. receiver operating characteristic) с построением графика зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений и вычислением площади под данной кривой – AUC (англ. area under curve), отражающей диагностическую ценность изучаемой характеристики. Качество модели оценивалось как отличное, при значениях AUC 0,9-1,0, очень хорошее – 0,8-0,9, хорошее 0,7-0,8, среднее – 0,6-0,7, неудовлетворительное – менее 0,5. Модели сравнивались как по самим ROC-кривым (тест Венкартмана) так и по площадью под ними (тест ДеЛонга). Для вычисления пороговых значений (cut-off) значения применялся критерий минимального расстояния до угла (distance to corner), в последующем для полученного значения вычислялись показатели чувствительности, специфичности и точности с расчетом 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ) биномиальным способом, учитывая размер выборки.

Сравнение данных показателей проводилось с помощью теста МакНемара.

Статистически значимым считалось $p < 0,05$. Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и Jamovi 2.3.21 (The jamovi project, США) и RStudio 2024.03.1 (Posit Software, США) с версией R 4.3.3, с применением дополнительного пакета pROC 1.18.5 [137].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, их исходные инструментальные и клинические данные

3.1.1 Характеристика включенных в исследование пациентов с циррозом печени и здоровых добровольцев

Для изучения диагностической точности СМИ ВК и разработки критериев нормы СМИ и СМИ ВК были отобраны 39 пациентов с ЦП в возрасте от 18 до 75 лет, из них 16 (41%) мужчин и 23 (59%) женщины. И подобрана контрольная группа здоровых добровольцев (20 человек), из них 7 (35%) мужчин и 13 (65%) женщины. Группы исследования и контроля были сопоставимы по полу и возрасту (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение по возрасту пациентов в группе с циррозом печени и в контрольной группе

Характеристики	Цирроз печени (n=39)	Контроль (n=20)	Значение p
Мужчины, n (%)	16 (41%)	7 (35%)	0,653
Женщины, n (%)	23 (59%)	13 (65%)	
Возраст, лет	51 (42,0 – 61,5)	59,5 (52,5 – 64,3)	0,405

В группу исследования включены пациенты с декомпенсированным ЦП. Классу В по Child-Pugh соответствовало 18 (46%) пациентов, классу С – 21 (54%). Среди этиологических факторов преобладало злоупотребление алкоголем – 24 (62%) из них у 4 (10%) в сочетании с вирусным гепатитом и у 2 (5%) в сочетании с первичным склерозирующим холангитом. В числе других причин ЦП у 4 (10%) диагностирована неалкогольная жировая болезнь печени, у 3 (8%) пациентов – хроническая инфекция HCV, у 6 (15%) – первичный билиарный холангит, у 1 (2,5%) пациента – аутоиммунный гепатит, у 1 (2,5%) пациента – болезнь Вильсона-Коновалова. (Рисунок 5).

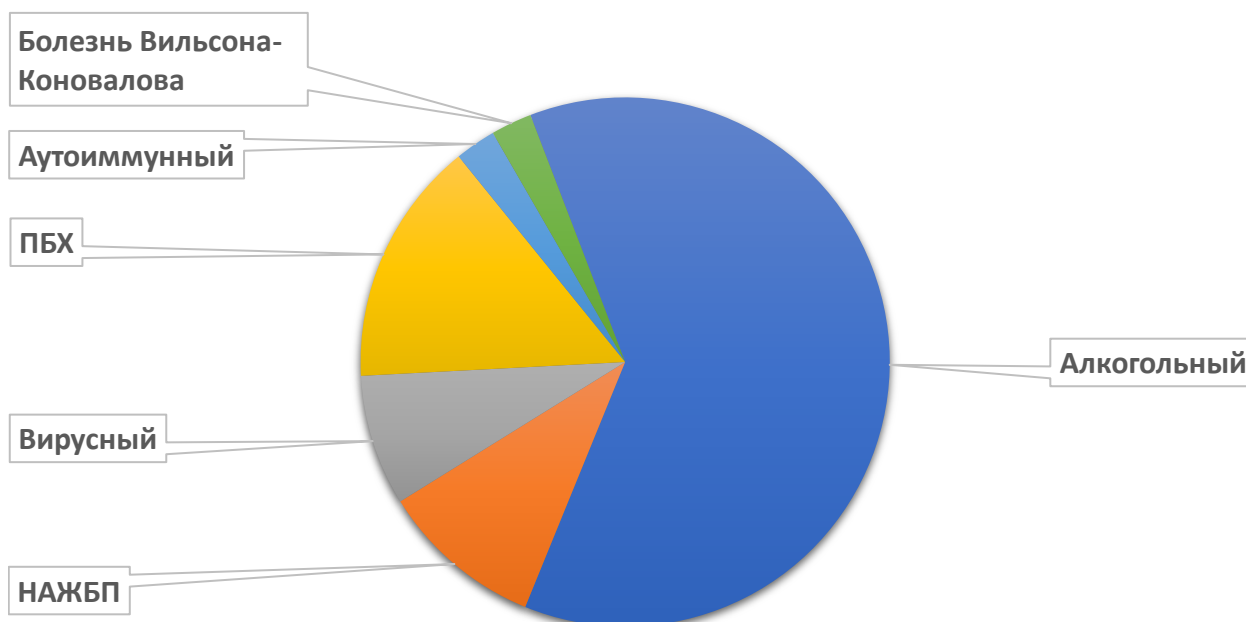


Рисунок 5 – Распределение по этиологии цирроза печени

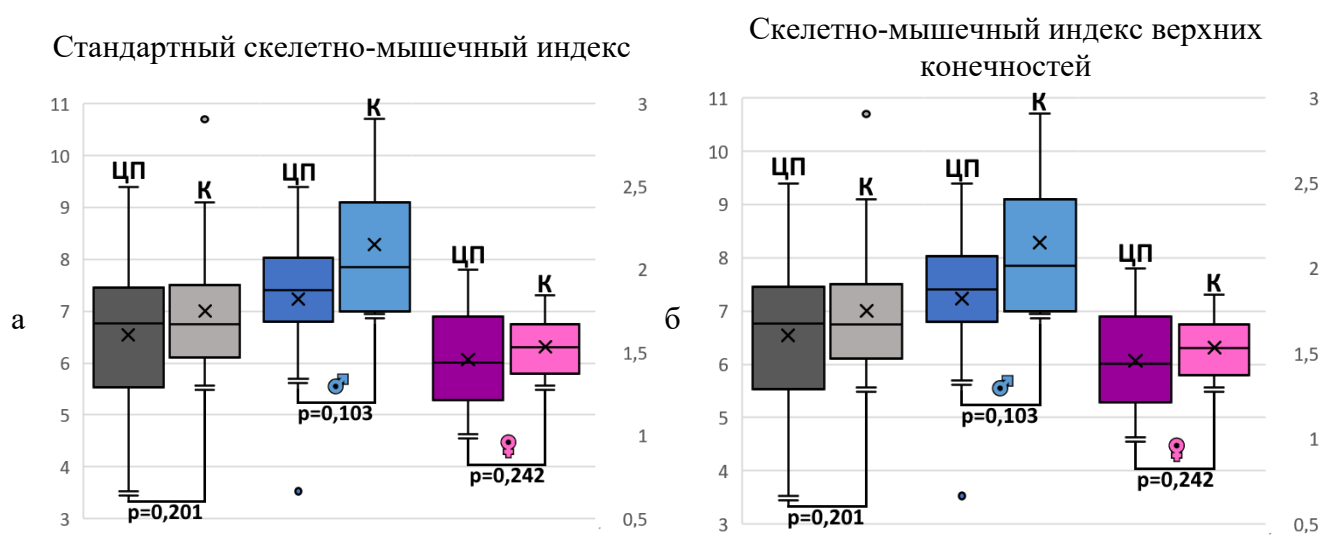
При изучении стандартного СМИ были получены следующие результаты: в группе ЦП среднее значение этого показателя для мужчин составило $7,23 \text{ кг/м}^2$, для женщин – $6,07 \text{ кг/м}^2$. Аналогичные показатели в группе контроля были больше: $8,29 \text{ кг/м}^2$ и $6,31 \text{ кг/м}^2$ соответственно (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительный анализ показателей скелетно-мышечного индекса в группе исследования и группе контроля

Скелетно-мышечный индекс стандартный*:	Цирроз печени (n=39)	Контроль (n=20)	p
Общая группа, кг/м^2	$6,55 \pm 1,30$ $6,77 [5,55 - 7,43]$	$7,01 \pm 1,28$ $6,75 [6,17 - 7,37]$	0,201
Мужчины*, кг/м^2	$7,23 \pm 1,38$ $7,4 [6,8 - 7,81]$	$8,29 \pm 1,35$ $7,85 [7,29 - 8,98]$	0,103
Женщины, кг/м^2	$6,07 \pm 0,98$ $6,01 [5,29 - 6,83]$	$6,31 \pm 0,53$ $6,31 [5,81 - 6,7]$	0,242

Примечание: одной звездочкой (*) отмечены непрерывные данные с нормальным распределением (тест Шапиро-Уилка) и равными дисперсиями (тест Левена), для сравнения которых применялся тест Стьюдента.

Однако статистически значимых различий между пациентами с ЦП и группой контроля для мужчин, женщин и совокупной оценки для стандартного СМИ не получено (Рисунок 6 а). Расчет СМИ ВК в группах показал следующий результат: среднее значение по группам составило 1,47 кг/м² у пациентов с ЦП и 1,77 кг/м² в группе контроля (p=0,011). В группе ЦП для мужчин этот параметр составил 1,71 кг/м², для женщин – 1,31 кг/м² (Таблица 4) Эти значения были статистически значимо ниже, чем в группе контроля: 2,26 (p=0,007) и 1,51 (p=0,008) соответственно (Рисунок 6 б).



ЦП – цирроз печени, К – контроль, *статистически значимые различия

Рисунок 6 – Стандартный скелетно-мышечный индекс (а) и скелетно-мышечный индекс верхних конечностей (б) у пациентов с циррозом печени и в контрольной группе

Далее был проведен ROC-анализ для сравнения диагностической точности данных показателей с последующим расчетом площади под кривой (AUC) и пороговых (cut-off) значений. Вычисления проводились как для общей выборки, так и для пациентов каждого пола отдельно.

Таблица 4 – Сравнительный анализ показателей скелетно-мышечного индекса верхних конечностей в группе исследования и группе контроля

Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей:	Цирроз печени (n=39)	Контроль (n=20)	p
Общая группа, кг/м ²	1,47 ± 0,36 1,38 [1,27 – 1,68]	1,77 ± 0,45 1,65 [1,48 – 1,93]	0,011**
Мужчины *, кг/м ²	1,71 ± 0,40 1,69 [1,48 – 2,05]	2,26 ± 0,39 2,12 [1,94 – 2,58]	0,007**
Женщины *, кг/м ²	1,31 ± 0,21 1,69 [1,21 – 1,39]	1,51 ± 0,19 1,54 [1,39 – 1,62]	0,008**

Примечания: одной звездочкой (*) отмечены непрерывные данные с нормальным распределением (тест Шапиро-Уилка) и равными дисперсиями (тест Левена), для сравнения которых применялся тест Стьюдента; двумя (**) – статистически значимые отличия.

При разделении групп по полу значения AUC (area under curve) для стандартного СМИ составили 0,696 (95%-й ДИ: 0,458 – 0,935) у мужчин и 0,620 (95%- ДИ 0,437 – 0,804) у женщин. AUC для СМИ ВК оказалась выше: 0,821 (95%-ДИ: 0,640 – 1) у мужчин и 0,776 (95%-й ДИ: 0,604 – 0,948) у женщин. (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнение площади под кривой

Исследуемые когорты	Стандартный скелетно-мышечный индекс	Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей	P-значение
Общая группа	0,5808 [0,529 – 0,633]	0,7038 [0,658 – 0,75]	0,004*1 0,0389*2
Мужчины	0,696 [0,458 – 0,935]	0,821 [0,640 – 1]	0,077 1 0,019*2
Женщины	0,620 [0,437 – 0,804]	0,776 [0,604 – 0,948]	0,002*1 0,0743 2

Примечание: в квадратных скобках указан 95%-й ДИ. 1 – тест Венкатрамана, 2 – тест ДеЛонга, * – статистически значимые отличия. AUC – площадь под кривой (англ. area under curve).

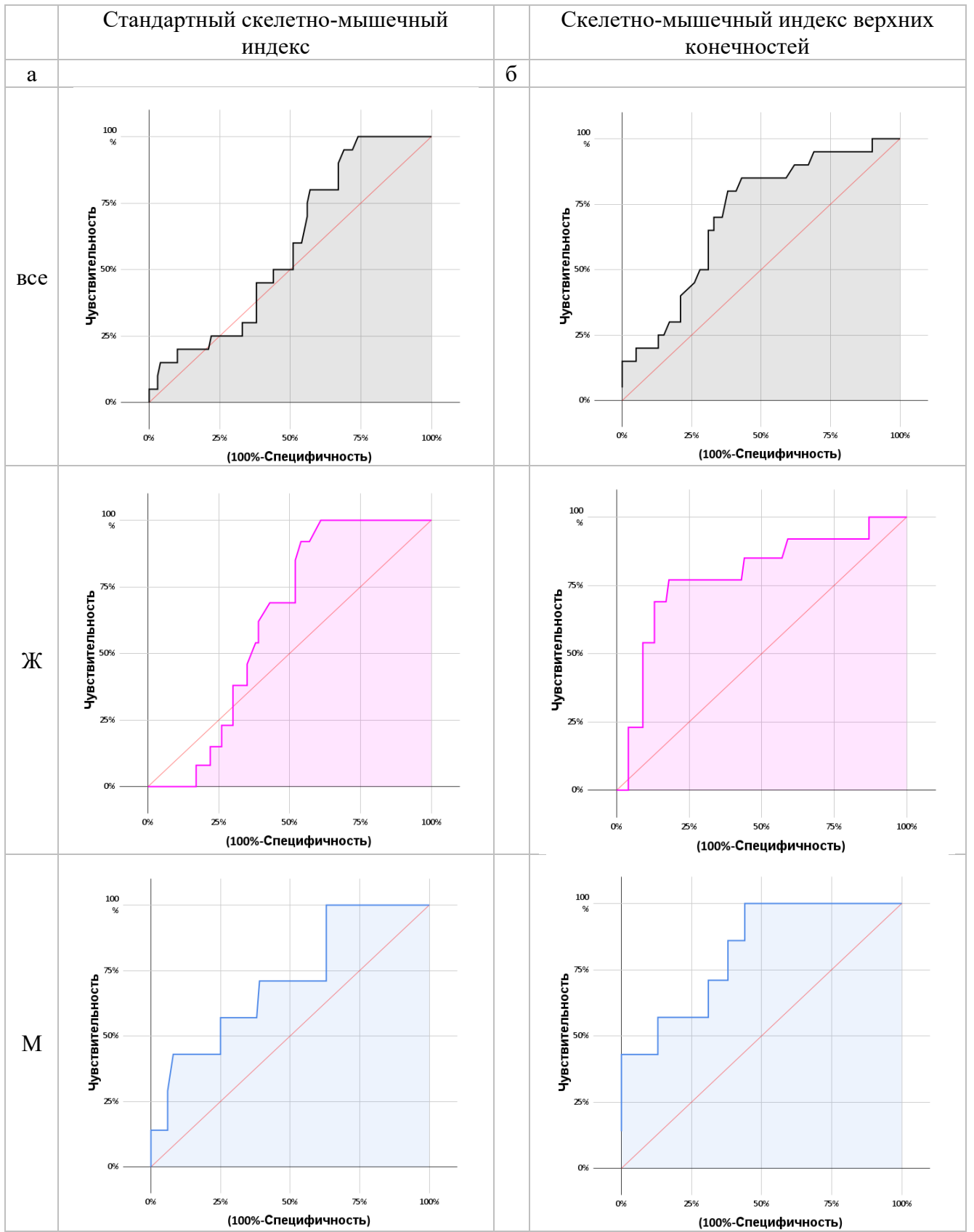
При сравнении ROC-кривых данных характеристик для общей группы пациентов отмечено статистически значимое отличие при сравнении самих кривых (p=0,004) и площади под кривой (p=0,0389).

При разделении по полу, у пациентов мужского пола ROC-кривые изучаемых индексов статистически значимо отличались по площади под кривой (p=0,019), различия между самими кривыми оказались недостаточно значимыми (p=0,077).

Обратная ситуация оказалась при сравнении ROC-моделей данных индексов у женщин: они статистически значимо отличались по форме ($p=0,002$), но не значимо – по площади под кривой ($p=0,074$).

В любом случае обращает на себя внимание заметно отличающаяся степень выпуклости ROC-кривой для СМИ ВК в отличие от классического СМИ. ROC-кривая для СМИ ВК как для общей выборки, так и для пациентов каждого пола практически не пересекает главную диагональ (если не учитывать незначительный участок в выборке пациентов женского пола), что исчерпывающе говорит о ее диагностической точности при прогнозировании патологии. Напротив, кривая для классического СМИ не пересекает главную диагональ только для выборки из пациентов мужского пола, в остальных случаях глубокие участки пересечения графика с главной диагональю говорят о слабой диагностической значимости этого показателя в определенных интервалах значений.

Результаты ROC-анализ представлены на Рисунке 7. При изучении групп в целом AUC для стандартного СМИ составила 0,581 (95%-й ДИ: 0,433 – 0,73), для СМИ ВК – 0,705 (95%-й ДИ: 0,566 – 0,843).



черная кривая – все пациенты, синяя – мужчины, фиолетовая – женщины

Рисунок 7 – ROC – кривые для стандартного скелетно-мышечного индекса (а) и скелетно-мышечного индекса верхних конечностей (б)

Пороговое значение стандартного СМИ в общей группе составило 6,31 кг/м², для мужчин – 7,78 кг/м² и 6,05 кг/м² для женщин. В общей группе пороговое значение для СМИ ВК составило 1,47 кг/м², для мужчин – 1,91 кг/м² и для женщин 1,47 кг/м². (Таблица 6).

Таблица 6 – Пороговые значения для скелетно-мышечного индекса и скелетно-мышечного индекса верхних конечностей в изучаемых группах пациентов

Пороговые значения (cut-off)	Стандартный скелетно-мышечный индекс	Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей
Общая группа	<6,31	<1,47
Мужчины	<7,78	<1,91
Женщины	<6,05	<1,47

Для каждой модели были рассчитаны чувствительность, специфичность, и точность (Таблица 7). Показатель специфичности для СМИ ВК превышал аналогичный показатель для стандартного СМИ на 10% (p=0,033).

Таблица 7 – Сравнение диагностических характеристик скелетно-мышечных индексов для диагностики саркопении при циррозе печени

Характеристики	Стандартный скелетно-мышечный индекс	Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей	P
Чувствительность	% (95% ДИ)		
Общая группа	46,15 (30,09 – 62,82)	61,54 (44,62 – 76,64)	0,317
Мужчины	75 (47,62 – 92,73)	62,5 (35,43 – 84,8)	0,181
Женщины	56,52 (34,49 – 76,81)	86,96 (66,41 – 97,22)	0,068
Специфичность	% (95% ДИ)		
Общая группа	70 (45,72 – 88,11)	80 (56,34 – 94,27)	0,033*
Мужчины	57,14 (18,4 – 90,1)	85,71 (42,13 – 99,64)	0,317
Женщины	69,23 (38,57 – 90,91)	69,23 (38,57 – 90,91)	0,166
Точность	% (95% ДИ)		
Общая группа	54,24 (40,75 – 67,28)	67,80 (54,36 – 79,38)	0,112
Мужчины	69,57 (47,08 – 86,79)	69,57 (47,08 – 86,79)	0,061
Женщины	61,11 (43,46 – 76,86)	80,56 (63,98 – 91,81)	0,022*
Примечание: * – статистически значимые отличия.			

У женщин точность для СМИ ВК была выше на 19%, чем для стандартного СМИ ($p=0,022$, различия статистически значимы), чувствительность выше на 29% ($p=0,068$, различия близки к принятому уровню значимости).

Показатель точности для мужчин также был выше для СМИ ВК ($p=0,061$, различия близки к принятому уровню значимости).

3.1.2 Характеристика включенных в исследование пациентов с циррозом печени с целью изучения влияния гипоаммониемической терапии на параметры саркопении

3.1.2.1 Общая характеристика групп пациентов

Для изучения влияния гипоаммониемической терапии на параметры саркопении с учетом разработанных критериев для СМИ ВК (раздел 3.1.1) в исследование было включено 42 пациента с ЦП и одним из признаков саркопении (снижение мышечной массы, измеренной ДРА и рассчитанной по СМИ ВК и/или измеренного объема мышц плеча; снижение мышечной силы, измеренной методом динамометрии или теста «встань со стула»; снижение мышечной функции, измеренной по критериям тестов «краткой батареи физической активности») в возрасте от 18 до 75 лет, из них 18 (43%) мужчин и 24 (57%) женщины. Группы исследования и группа сравнения были сопоставимы по полу и возрасту, средний возраст составил 51 год. (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение по возрасту пациентов в группе исследования и в группе сравнения

Характеристики	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	Значение p
Мужчины, n (%)	10 (33,33%)	8 (66,67%)	0,084
Женщины, n (%)	20 (66,67%)	4 (33,33%)	
Возраст, лет	51,8 ± 12,161	50,5 ± 11,477	

Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы случайным образом: группа исследования и группа сравнения. В группу исследования вошли 30 пациентов, в группу сравнения 12 пациентов с декомпенсированным ЦП.

Классу В по Child-Pugh соответствовало в группе исследования 11 (36,67%) пациентов, в группе сравнения 5 (41,67%) пациентов; классу С – в группе исследования 19 (63,33%), в группе сравнения 7 (58,33%).

Среди этиологических факторов преобладало злоупотребление алкоголем – 27 (65%) из них у 3 в сочетании с вирусным гепатитом и у 2 в сочетании с первичным склерозирующим холангитом. В числе других причин у 7 (17%) пациентов – хроническая инфекция HCV, у 6 (14%) – первичный билиарный холангит, у 1 (2%) пациента – аутоиммунный гепатит, у 1 (2%) пациента – болезнь Вильсона-Коновалова. Данные представлены на Рисунке 8.





Рисунок 8 – Диаграммы распределения по этиологическим факторам среди изучаемых групп пациентов

При сопоставлении этиологических факторов ЦП в обеих группах не обнаружено статистически значимых различий.

У всех включенных пациентов уменьшение объема мышечной и/или жировой массы было ассоциировано с появлением признаков декомпенсации ЦП и снижением качества жизни: появлением слабости, снижением толерантности к физическим нагрузкам.

Были проанализированы значения ИМТ (Таблица 9) и ИМТ скорректированного (Таблица 10).

Таблица 9 – Показатели индекса массы тела для изучаемых групп пациентов

	ИМТ, кг/м ²	p
Группа исследования (n=30)	24,25 ± 4,166 23,69 (21,8-25,95)	0,039*

Продолжение Таблицы 9

Группа сравнения (n=12)	27,23 ± 3,834 26,4 (24,51-28,7)	
Примечание: количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках), * – статистически значимые отличия.		

Таблица 10 – Показатели индекса массы тела скорректированный для изучаемых групп пациентов

	ИМТ скорректированный, кг/м ²	p
Группа исследования (n=30)	21,29 ± 3,67 21,5 (18,24-22,74)	0,023*
Группа сравнения (n=12)	24,71 ± 4,338 24,14 (22,09-25,84)	
Примечание: количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках), * – статистически значимые отличия.		

При расчете ИМТ скорректированного не выявлено пациентов с избыточной массой тела. Тогда как ИМТ стандартный дает превышение показателя нормальной массы тела, что происходит за счет отеков и асцита у пациентов с ЦП.

Для всех пациентов определены баллы по шкале Чайлд-Пью. (Таблица 11). Изучаемые группы однородны, статистически значимых отличий не выявлено, (p = 0,921).

Таблица 11 – Показатели Чайлд-Пью для изучаемых групп пациентов

	Чайлд-Пью, баллы	p
Группа исследования (n=30)	9,67 ± 1,729 10 (8-11)	0,921
Группа сравнения (n=12)	9,83 ± 1,899 10 (9-11)	
Примечание: количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках).		

Были проанализированы основные лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование (Таблица 12). Статистически значимых различий не выявлено (p > 0,05).

Таблица 12 – Основные лабораторные показатели для изучаемых групп пациентов

Показатель	Группа исследования	Группа сравнения	P
О. билирубин (мкмоль/л)	71,51 ± 50,744 50,25 (30,23-118,3)	96,85 ± 135,379 53,2 (35,5-103,15)	0,967
Альбумин (г/л)	31,07 ± 5,922 31,1 (26,1-34,25)	29,44 ± 4,525 30,8 (26,65-32,1)	0,396
Креатинин (мкмоль/л)	73,53 ± 21,091 70 (61,25-80,75)	74,25 ± 16,885 73,5 (63,5-83,5)	0,559
Общий белок (г/л)	66,47 ± 6,632 66,5 (65-71,5)	71,05 ± 10,819 68,5 (64-77,7)	0,372
АСТ (Ед/л)	71 ± 47,327 53 (42-89)	57,42 ± 43,852 43 (33,25-59,5)	0,218
АЛТ (Ед/л)	40,86 ± 23,142 35 (21-54)	26,42 ± 11,65 25 (19,5-31,25)	0,071
СРБ (мг/л)	13,32 ± 20,153 7,55 (3,75-12,55)	16,92 ± 8,956 14,8 (9,25-25)	0,557
МНО	1,64 ± 0,486 1,58 (1,34-1,75)	1,6 ± 0,325 1,52 (1,43-1,76)	0,956
Лимфоциты (10 ⁹ /л), абс	1,33 ± 0,613 1,34 (0,82-1,79)	1,3 ± 0,681 1,17 (0,96-1,54)	0,875
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	5,08 ± 2,328 4,72 (3,63-5,97)	6,09 ± 3,448 6,15 (3,32-7,97)	0,276
Примечание: количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках).			

Таким образом, сформированные группы были сопоставимы по демографическим, клиническим и лабораторным характеристикам.

3.1.2.2 Характеристика включенных в исследование пациентов по параметрам саркопении

Всем включенным в исследование пациентам проведено изучение основных параметров саркопении. Пациентами заполнен опросник SARC-F для оценки вероятной саркопении (Таблица 13). Представлены исходные данные до начала терапии.

Таблица 13 – Показатели опросника SARC-F для изучаемых групп пациентов

	SARC-F, баллы	p
Группа исследования (n=30)	2,82 ± 2,085 3 (1-5)	0,034*
Группа сравнения (n=12)	1,33 ± 1,371 1 (0,75-2)	
Примечание: количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках), * – статистически значимые отличия.		

В группе исследования и в группе сравнения отмечались низкие баллы по данным опросника, что свидетельствует о вероятной саркопении. Однако отличия между группами оказались статистически значимы ($p=0,034$), что может быть связано с малой выборкой пациентов.

В последующем всем пациентам в исследовании проведены тесты “краткой батареи тестов физической активности” для определения показателей функции мышц. (Таблица 14–15). Представлены исходные данные пациентов до начала терапии.

Таблица 14 – Показатели времени выполнения тестов на равновесие в изучаемых группах пациентов

Название теста	Стопы вместе, сек	Полутандемное положение, сек	Тандемное положение, сек
Группа исследования (n=30)	9,53 ± 1,737	9,23 ± 2,431	8,37 ± 3,439
Группа сравнения (n=12)	10 ± 0	10 ± 0	10 ± 0
P-значение	0,275	0,199	0,075
Примечание: количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках).			

Так в группе исследования среднее время выполнения тестов “стопы вместе”, “полу-тандемное” и “тандемное положение стоп” составило 9,53 ± 1,737 сек. ($p=0,275$), 9,23 ± 2,431 сек ($p=0,199$), 8,37 ± 3,439 сек ($p=0,075$) соответственно. Для группы сравнения все тесты выполнены за 10 сек.

Таблица 15 – Количество пациентов, выполнивших тесты на равновесие, в изучаемых группах пациентов

Название теста	Стопы вместе	Полутандемное положение	Тандемное положение
Группа исследования (n=30)	27 (90,0%)	26 (86,66%)	23 (76,67%)
Группа сравнения (n=12)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
Р-значения	0,545	0,308	0,164

Примечание: для определения р-значения использовался хи-квадрат тест МакНемара с поправкой на непрерывность (учитывая объем выборки).

Также рассчитана доля пациентов, выполнивших тесты на равновесие. В группе исследования получены следующие данные: для тестов “стопы вместе”, “полу-тандемное положение стоп”, “тандемное положение стоп” у 10%, 13,34% и 23,33% пациентов соответственно отмечено снижение функции мышц. В группе сравнения: ни у одного пациента не отмечено снижения функции мышц ($p > 0,05$).

Определены параметры силы мышц с помощью теста “встать со стула” из “краткой батареи тестов физической активности” (Таблица 16). Представлены исходные данные пациентов до начала терапии.

Таблица 16 – Показатели выполнения теста «встань со стула» в изучаемых группах пациентов

Название теста	Встать со стула, кол-во раз	р
Группа исследования (n=30)	4,17 ± 1,392 5 (4-5)	0,665
Группа сравнения (n=12)	4,25 ± 1,913 5 (4-5)	

Примечание: для определения р-значения использовался хи-квадрат тест МакНемара с поправкой на непрерывность (учитывая объем выборки). Количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках).

В группе исследования до начала терапии тест выполнили 60% пациентов, в группе сравнения 66,67% пациентов. (Таблица 17). Различия статистически не значимы, $p = 0,740$. Таким образом, у 40% в группе исследования и у 33,33%

пациентов в группе сравнения отмечалось снижение силы квадрицепсов до начала терапии.

Таблица 17 – Количество пациентов, выполнивших тест «встань со стула» в изучаемых группах пациентов

Название теста	Встать со стула, %	p
Группа исследования (n=30)	18 (60,00%)	0,740
Группа сравнения (n=12)	8 (66,67%)	

Примечание: для определения p-значения использовался хи-квадрат тест МакНемара с поправкой на непрерывность (учитывая объем выборки).

Для определения силы мышц также проведена динамометрия для всех изучаемых пациентов. Представлены исходные данные пациентов до начала терапии. Для пациентов разного пола нормативные показатели отличаются, поэтому в таблице приведены данные для общей группы и разделенные по полу в изучаемых группах пациентов (Таблица 18). Статистически значимых отличий не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 18 – Показатели динамометрии в изучаемых группах пациентов

Группа пациентов	Динамометрия, кг		P
	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	
Общая группа (n=42)	20,53 ± 9,417, 19,5 (12,5-25,75)	27,17 ± 10,223, 29 (20,75-33,25)	0,051
женщины (n=24)	16,6 ± 5,67 17 (11,75-20)	20,75 ± 7,365 20,5 (18-23,25)	0,215
мужчины (n=18)	28,4 ± 10,71 30 (20-38)	30,38 ± 10,281 30,5 (27-40)	0,929

Примечание: для определения p-значения использовался тест Уилкоксона. Количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках).

Так в группе исследования для женщин медиана показателя была 17 кг, в группе сравнения 20,5 кг ($p=0,215$). Для мужчин 30 и 30,5 кг соответственно (0,929). Различия статистически не значимы.

Для всех изучаемых пациентов антропометрическими методами были вычислены показатели ОМП, отражающие мышечную массу. Данные предоставлены до начала лечения. (Таблица 19).

Таблица 19 – Показатели объема мышц плеча для изучаемых групп пациентов

Группа пациентов	Объем мышц плеча, см		P
	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	
Общая группа (n=42)	24,6 ± 3,407 25 (22,63-27,38)	26,58 ± 2,494 26 (24,75-27,5)	0,075
Женщины (n=20 и 4 соотв.)	24,28 ± 2,967 24 (22,88-26,25)	25,5 ± 2,38 24,5 (24-26)	0,378
Мужчины (n=10 и 8 соотв.)	25,25 ± 4,257 25,5 (22,75-28,63)	27,13 ± 2,518 26,5 (25,88-27,63)	0,304
Примечание: количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках).			

Медиана для женщин составила 24 см в группе исследования и 24,5 см в группе сравнения, $p=0,378$ Медиана для мужчин составила 25,5 см в группе исследования и 26,5 см в группе сравнения, $P=0,304$. Статистически значимых различий не выявлено.

Для изучения мышечной силы в группах изучаемых пациентов до лечения с помощью метода ДРА были вычислены показатели СМИ стандартного и СМИ ВК. Данные представлены в Таблицах 20–21. Поскольку показатели скелетно-мышечных индексов для пациентов зависят от пола, представлены данные для мужчин и женщин в изучаемых группах пациентов.

Таблица 20 – Показатели скелетно-мышечного индекса в изучаемых группах пациентов

Группа пациентов	Скелетно-мышечный индекс, кг/м ²		P
	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	
Общая группа (n=42)	6,36 ± 1,273 6,2 (5,51-7,4)	7,08 ± 1,176 6,97 (6,31-7,75)	0,099
Женщины (n=20 и 4 соотв.)	5,98 ± 0,917 5,91 (5,26-6,55)	6,48 ± 1,179 6,42 (5,6-7,3)	0,341

Продолжение Таблицы 20

Мужчины (n=10 и 8 соотв.)	7,14 ± 1,561 7,5 (6,98-7,7)	7,38 ± 1,127 7,1 (6,7-7,92)	0,719
Примечание: количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках).			

У женщин в группе исследования и группе сравнения показатели медианы СМИ составили 5,91 и 6,42 кг/м² соответственно (p= 0,341). Для мужчин – 7,5 и 7,1 кг/м² соответственно (p=0,719). Статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 21 – Показатели скелетно-мышечного индекса верхних конечностей в изучаемых группах пациентов

Группа пациентов	Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей, кг/м ²		P
	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	
Общая группа (n=42)	1,42 ± 0,341 1,37 (1,22-1,61)	1,66 ± 0,378 1,55 (1,32-1,81)	0,057
Женщины (n=20 и 4 соотв.)	1,31 ± 0,223 1,34 (1,18-1,39)	1,3 ± 0,019 1,29 (1,28-1,31)	0,906
Мужчины (n=10 и 8 соотв.)	1,64 ± 0,432 1,78 (1,31-2,02)	1,84 ± 0,336 1,69 (1,56-2,7)	0,318
Примечание: количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках).			

У женщин в группе исследования и группе сравнения показатели медианы СМИ ВК составили 1,34 и 1,29 кг/м² соответственно (p=0,906). Для мужчин – 1,78 и 1,69 кг/м² соответственно (p=0,318). Статистически значимых различий не выявлено.

Также была вычислена доля пациентов со сниженным СМИ и СМИ ВК до начала лечения участвующих в исследовании пациентов с учетом половых различий. (Таблицы 22–23).

Таблица 22 – Доля пациентов со сниженной мышечной массой, определенной по пороговым значениям скелетно-мышечного индекса в изучаемых группах пациентов

Группа пациентов	Скелетно-мышечный индекс, %		P
	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	
Общая группа (n=42)	20 (66,67%)	8 (66,67%)	1
Женщины (n=20 и 4 соотв.)	12 (60,00%)	2 (50,00%)	1
Мужчины (n=10 и 8 соотв.)	8 (80,00%)	6 (75,00%)	1

Примечание: пороговые значения зависели от пола пациентов, для СМИ они определены – для мужчин 7,78 кг/м² и 6,05 кг/м² для женщин. Для определения р-значения использовался хи-квадрат тест МакНемара с поправкой на непрерывность (учитывая объем выборки).

В группе исследования исходя из значений СМИ исходно было 60% женщин и 80% мужчин со снижением мышечной массы, а в группе сравнения 50% и 75% соответственно, p=1. Статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 23 – Доля пациентов со сниженной мышечной массой, определенной по пороговым значениям скелетно-мышечного индекса верхних конечностей в изучаемых группах пациентов

Группа пациентов	Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей, %		P
	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	
Общая группа (n=42)	23 (76,67%)	9 (75,00%)	1
Женщины (n=20 и 4 соотв.)	17 (85,00%)	4 (100,00%)	1
Мужчины (n=10 и 8 соотв.)	6 (60,00%)	5 (62,50%)	1

Примечание: пороговые значения зависели от пола пациентов, для СМИ ВК – для мужчин – 1,91 кг/м² и для женщин 1,465 кг/м². Для определения р-значения использовался хи-квадрат тест МакНемара с поправкой на непрерывность (учитывая объем выборки).

В группе исследования исходя из значений СМИ ВК исходно было 85% женщин и 60% мужчин со снижением мышечной массы, а в группе сравнения 100% и 62,5% соответственно, p=1 Статистически значимых различий не выявлено.

3.1.2.3 Характеристика включенных в исследование пациентов по уровню аммиака капиллярной крови

Также для всех изучаемых пациентов был определен исходно, до начала лечения, уровень аммиака капиллярной крови. (Таблица 24). У всех включенных в исследование пациентов регистрировалась гипераммониемия (критерий включения в исследование), уровень аммиака капиллярной крови выше порогового (76 мкг/дл). В группе исследования уровень аммиака был исходно выше, различия статистически значимы ($p=0,032$). Однако данная неоднородность групп не может явиться фактором, влияющим на предполагаемые результаты исследования, поскольку задачей исследования было изучить динамику изменения уровня аммиака после лечения с применением гипоаммониемического препарата (LOLA).

Таблица 24 – Показатели уровня аммиака для изучаемых групп пациентов

Название теста	Аммиак, мкг/дл	p
Группа исследования (n=30)	121,83 ± 57,53 115 (78-165,75)	0,032*
Группа сравнения (n=12)	82,58 ± 31,058 85 (63,5-103,5)	
Примечание: количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках), * – статистически значимые отличия.		

3.1.3 Динамика показателей за период трехмесячного наблюдения на фоне лечения

3.1.3.1 Оценка клинических показателей пациентов с декомпенсированным циррозом печени в динамике

Проанализированы показатели ИМТ в динамике для изучаемых групп пациентов. Отмечено через 3 месяца терапии отсутствие изменений по показателю

ИМТ в группе исследования и прирост в группе сравнения. Однако отличия не были статистически значимы ($p > 0,05$) (Таблица 25).

Таблица 25 – Динамика показателей индекса массы тела для изучаемых групп пациентов на фоне лечения

Название теста	Индекс массы тела, кг/м ²		p
	Исходно	Через 3 мес	
Группа исследования (n=30)	24,25 ± 4,166 23,69 (21,8-25,95)	23,68 ± 3,475 23,7 (21,16-26,1)	0,229
Группа сравнения (n=12)	27,23 ± 3,834 26,4 (24,51-28,7)	30,42 ± 12,989 25,63 (23,99-31,9)	0,919

Примечание: количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках).

Также изучена динамика ИМТ скорректированного на фоне лечения. Изменения оказались аналогичными стандартному ИМТ (Таблица 26).

Таблица 26 – Динамика показателей индекса массы тела скорректированный для изучаемых групп пациентов на фоне лечения

Название теста	Индекс массы тела скорректированный, кг/м ²		p
	Исходно	Через 3 мес.	
Группа исследования (n=30)	21,29 ± 3,67 21,5 (18,24-22,74)	22,07 ± 2,536 21 (19,99-24,19)	0,921
Группа сравнения (n=12)	24,71 ± 4,338 24,14 (22,09-25,84)	31,98 ± 14,048 28,35 (25,29-30,89)	0,672

Примечание: количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках).

В группе исследования статистически значимого прироста не получено ($p = 0,921$), в группе сравнения рост скорректированного ИМТ составил 4,21 кг/м² ($p = 0,672$).

Также проанализированы показатели Чайлд-Пью в динамике через 3 месяца терапии (Таблица 27). Отмечено статистически значимое уменьшение количества баллов через 3 месяца после лечения как в группе исследования ($p < 0,001$), так и в группе сравнения ($p = 0,002$).

Таблица 27 – Динамика показателя Чайлд-Пью на фоне лечения для изучаемых групп пациентов

Название теста	Чайлд-Пью, баллы		p
	Исходно	Через 3 мес	
Группа исследования (n=30)	9,67 ± 1,729 10 (8-11)	8,43 ± 1,942 8,5 (7-10)	<0,001*
Группа сравнения (n=12)	9,83 ± 1,899 10 (9-11)	8 ± 1,651 8 (7-9)	0,002*

Примечание: количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках), * – статистически значимые отличия.

И проанализировано разделение по классам Чайл-Пью (Таблица 28). В динамике отмечено статистически значимое увеличение пациентов класса А как в группе исследования, так и в группе сравнения ($p < 0,001$, $p = 0,008$). На фоне терапии отмечено увеличение числа пациентов перешедших из декомпенсированной в компенсированную стадию заболевания, что важно в аспекте лечения саркопении.

Таблица 28 – Динамика изменений класса по Чайлд-Пью на фоне лечения для изучаемых групп пациентов

Название теста	Чайлд-Пью, класс					
	Класс А		Класс В		Класс С	
	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)
Исходно	0% (0)	0% (0)	36,67% (11)	41,67% (5)	63,33% (19)	58,33% (7)
Через 3 мес.	23,33% (7)	16,67% (2)	33,33% (10)	66,67% (8)	43,33% (13)	16,67% (2)
P	<0,001*	0,008*	0,095	0,797	0,684	0,257

Примечание: Для определения p-значения использовался хи-квадрат тест МакНемара с поправкой на непрерывность (учитывая объем выборки), * – статистически значимые отличия.

3.1.3.2 Динамика параметров саркопении через три месяца терапии

Проанализированы основные параметры саркопении через 3 месяца терапии с добавлением LOLA.

Изучена *динамика изменений показателей равновесия*, исследованных на основании тестов «стопы вместе», «тандемное» и «полутандемное» положение стоп. Были получены следующие показатели (Таблица 29). Для пациентов группы исследования до лечения процент выполнения тестов был снижен и составил 92,86%, 83,33%, 90,48% соответственно, для пациентов группы сравнения процент выполнения теста составил 100%, после лечения все пациенты выполняли тесты на 100% ($p < 0,001$). Таким образом, выявлены статистически значимые отличия между группами до и после лечения.

Таблица 29 – Динамика изменения выполнения тестов на равновесие на фоне лечения в изучаемых группах пациентов

Название теста	Стопы вместе			Полу-тандемное положение			Тандемное положение		
	Исходно	Через 3 мес.	P	Исходно	Через 3 мес.	P	Исходно	Через 3 мес.	P
Все пациенты (n=42)	92,86%	100%	<0,001*	90,48%	100%	<0,001*	83,33%	100%	<0,001*
Исследование (n=30)	90,00% (27)	100% (30)	<0,001*	86,67% (26)	100% (30)	<0,001*	76,67% (23)	100% (30)	<0,001*
Сравнение (n=12)	100% (12)	100% (12)	1	100% (12)	100% (12)	1	100% (12)	100% (12)	1

Примечание: для определения р-значения использовался хи-квадрат тест МакНемара с поправкой на непрерывность (учитывая объем выборки), * – статистически значимые отличия.

Также исследована *динамика изменений показателя силы квадрицепсов*, отражающего силу мышц, на основании теста «встать со стула» (Таблица 30). Для пациентов группы исследования до лечения процент выполнения теста был снижен и составил 60,00%, для пациентов группы сравнения процент выполнения теста составил 66,67%.

Таблица 30 – Количество пациентов, выполнивших тест «встань со стула» на фоне лечения в изучаемых группах пациентов

Название теста	Встать со стула		p
	Исходно	Через 3 мес.	
Группа исследования (n=30)	18 (60,00%)	100% (30)	0,013*
Группа сравнения (n=12)	8 (66,67%)	100% (12)	<0,001*

Примечание: для определения р-значения использовался хи-квадрат тест МакНемара с поправкой на непрерывность (учитывая объем выборки), * – статистически значимые отличия.

После лечения все пациенты выполняли тесты на 100% ($p < 0,001$ и $p = 0,013$). Таким образом, для всех пациентов выявлено статистически значимое изменение параметров силы квадрицепсов.

Изучены показатели силы сжатия кисти для общей группы пациентов (Таблица 31, Рисунок 9). В группе исследования среднее значение показателя динамометрии составило 20,53 кг, через 3 месяца терапии 22,48 кг ($p = 0,005$). Различия статистически значимы. В группе сравнения среднее значение показателя динамометрии составило 27,17 кг при первом измерении и через 3 месяца - 30,25 кг ($p = 0,512$). Статистически значимых отличий выявлено не было. Прирост показателя динамометрии свидетельствует о увеличении мышечной силы у пациентов на фоне терапии с добавлением LOLA, при этом в группе сравнения значимые изменения отсутствуют.

Таблица 31 – Динамика изменения показателей динамометрии на фоне лечения в изучаемых группах пациентов

Группа пациентов	Динамометрия, кг				P	
	До лечения		Через 3 мес.			
	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)
Общая группа (n=42)	20,53 ± 9,417 19,5 (12,5-25,75)	27,17 ± 10,223 29 (20,75-33,25)	22,48 ± 8,108 20,5 (18,25-27,5)	30,25 ± 9,304 31 (24,5-38)	0,005*	0,512
Женщины (n=20 и 4 соотв.)	16,6 ± 5,67 17 (11,75-20)	20,75 ± 7,365 20,5 (18-23,25)	19,18 ± 4,772 19,5 (17,5-21)	22,5 ± 11 20 (18-24,5)	0,003*	1
Мужчины (n=10 и 8 соотв.)	28,4 ± 10,71 30 (20-38)	30,38 ± 10,281 30,5 (27-40)	29,1 ± 9,527 30 (24,5-36,75)	34,13 ± 5,718 34 (29,75-38,5)	0,666	0,734

Примечание: для определения р-значения использовался тест Уилкоксона. Количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках), * – статистически значимые отличия.

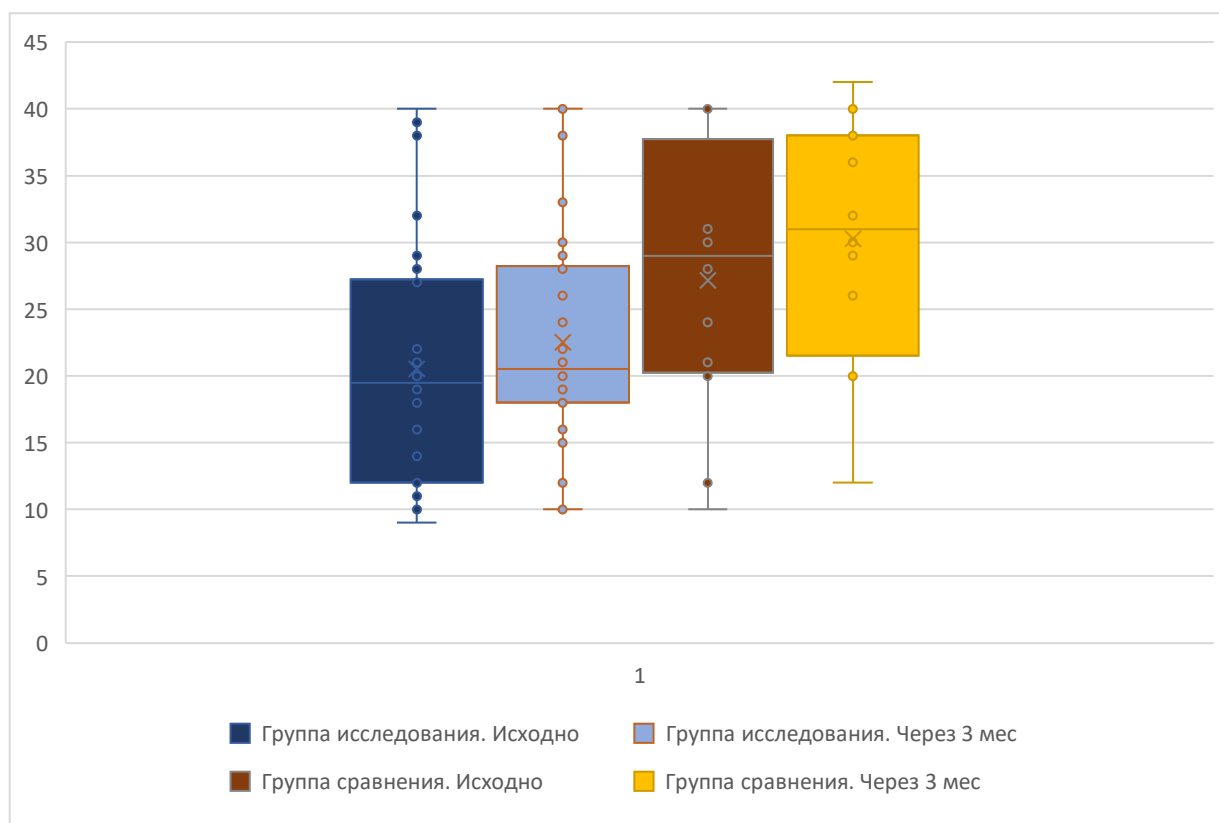


Рисунок 9 – Динамика показателей динамометрии исходно и через 3 месяца на фоне терапии

Также были исследованы показатели силы сжатия кисти у мужчин и женщин. Средний показатель в группе сравнения для женщин составил 20,8 кг до лечения и 22,5 кг после лечения ($p=1,000$). Средний показатель в группе сравнения для мужчин составил 30,4 кг до лечения и 34,1 кг после лечения ($p=0,734$). Статистически значимых отличий в группе сравнения выявлено не было.

Средний показатель в группе исследования для мужчин составил 28,4 кг до лечения и 29,1 кг после лечения ($p=0,438$). Статистически значимых отличий выявлено не было. Средний показатель в группе исследования для женщин составил 16,6 кг до лечения 19,2 кг и после лечения ($p=0,003$). Выявлены статистически значимые отличия силы сжатия кисти для женщин.

Учитывая, что все пациенты (мужчины и женщины) соответствовали критериям снижения ОМП в представленной группе, показатель анализировался для обоих полов. Показатель ОМП исследовался в динамике на фоне терапии (Рисунок 10, Таблица 32). Для ОМП в группе исследования среднее значение составило 24,6 см, через 3 месяца после лечения 25,11 см ($p=0,072$). В группе

сравнения среднее значение составило 26,58 см, через 3 месяца 25 см ($p=0,964$). В группе сравнения изменения ОМП не были статистически значимы. Рост показателя ОМП в динамике на фоне лечения свидетельствует о увеличении массы мышц.

При разделении групп по полу выявлено статистически значимые отличия в группе исследования для мужчин. Среднее значение увеличилось с 25,25 см до 26,15 см ($p=0,013$). В группе сравнения для мужчин статистически значимого прироста массы мышц по показателю ОМП не отмечено. В группе для женщин статистически значимых различий не выявлено.

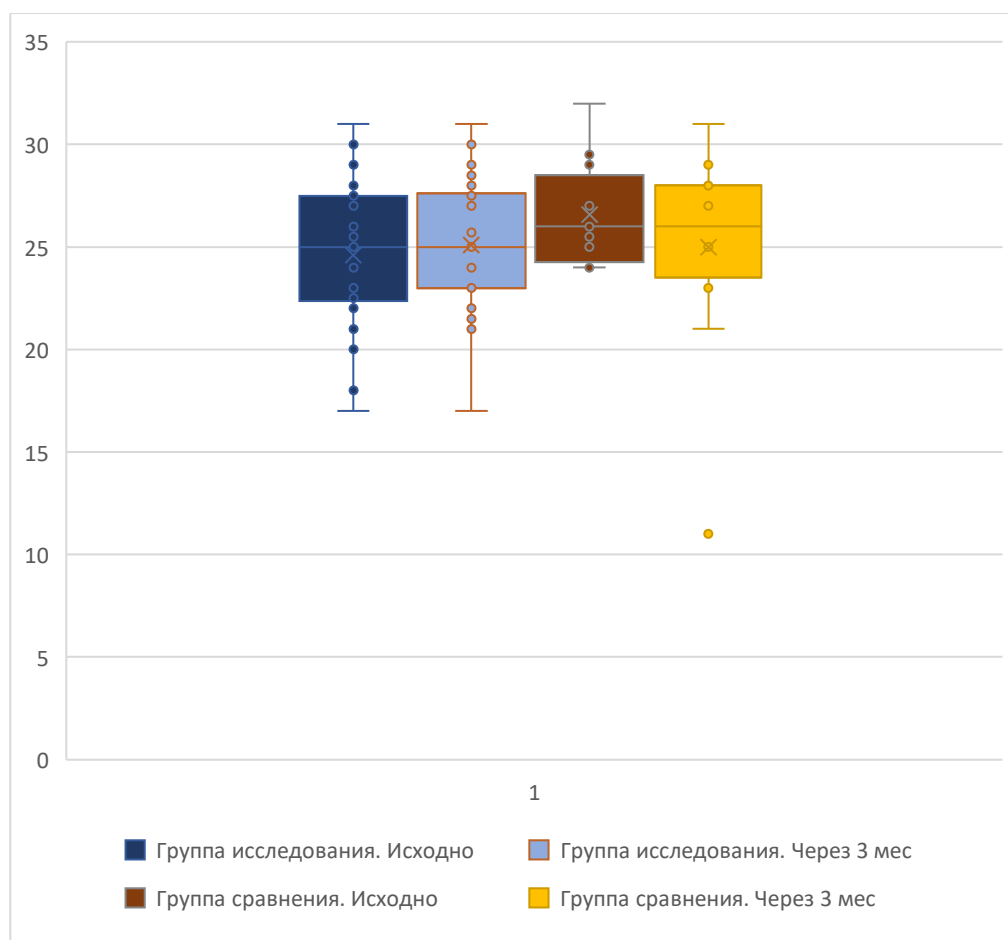


Рисунок 10 – Динамика показателей объем мышц плеча исходно и через 3 месяца на фоне терапии

Таблица 32 – Динамика показателей объем мышц плеча на фоне лечения для изучаемых групп пациентов

Группа пациентов	Объем мышц плеча, см				P	
	До лечения		Через 3 мес			
	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)
Общая группа (n=42)	24,6 ± 3,407 25 (22,63-27,38)	26,58 ± 2,494 26 (24,75-27,5)	25,11 ± 3,045 25 (23-27,38)	25 ± 5,17 26 (24,5-28)	0,072	p= 0,964
Женщины (n=20 и 4 соотв.)	24,28 ± 2,967 24 (22,88-26,25)	25,5 ± 2,38 24,5 (24-26)	24,59 ± 2,231 25 (23-25,78)	25 ± 3,266 25 (24-26)	0,507	0,636
Мужчины (n=10 и 8 соотв.)	25,25 ± 4,257 25,5 (22,75-28,63)	27,13 ± 2,518 26,5 (25,88-27,63)	26,15 ± 4,19 27,25 (24,5-28,75)	25 ± 6,118 27 (24,5-28)	0,013*	1

Примечание: для определения р-значения использовался тест Уилкоксона. Количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках).

Был проведен анализ показателя массы мышц, оцененный по СМИ общему. По данным анализа не выявлено статистически значимых отличий по данному показателю ни в общей группе пациентов на фоне терапии, ни разделенных по полу пациентов на фоне терапии. Данные представлены в Таблице 33 и на Рисунке 11.

Таблица 33 – Динамика показателей скелетно-мышечного индекса на фоне лечения в изучаемых группах пациентов

Группа пациентов	Скелетно-мышечный индекс, кг/м ²				P	
	До лечения		Через 3 мес.			
	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)
Общая группа (n=42)	6,6 ± 1,273 6,2 (5,51-7,4)	7,08 ± 1,176 6,97 (6,31-7,75)	6,45 ± 1,305 6,08 (5,73-7,16)	6,94 ± 1,165 6,39 (6,15-7,59)	0,502	0,284
Женщины (n=20 и 4 соотв.)	5,98 ± 0,917 5,91 (5,26-6,55)	6,48 ± 1,179 6,42 (5,6-7,3)	6,15 ± 0,873 6,04 (5,66-6,39)	6,54 ± 0,808 6,24 (6,14-6,64)	0,168	0,887

Продолжение Таблицы 33

Мужчины (n=10 и 8 соотв.)	$7,14 \pm 1,561$ 7,5 (6,98-7,7)	$7,38 \pm 1,127$ 7,1 (6,7-7,92)	$7,07 \pm 1,803$ 7,55 (5,96-8,13)	$7,14 \pm 1,31$ 6,93 (6,15-7,81)	0,817	0,055
Примечание: количественные данные приведены в формате среднего значения \pm стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках).						

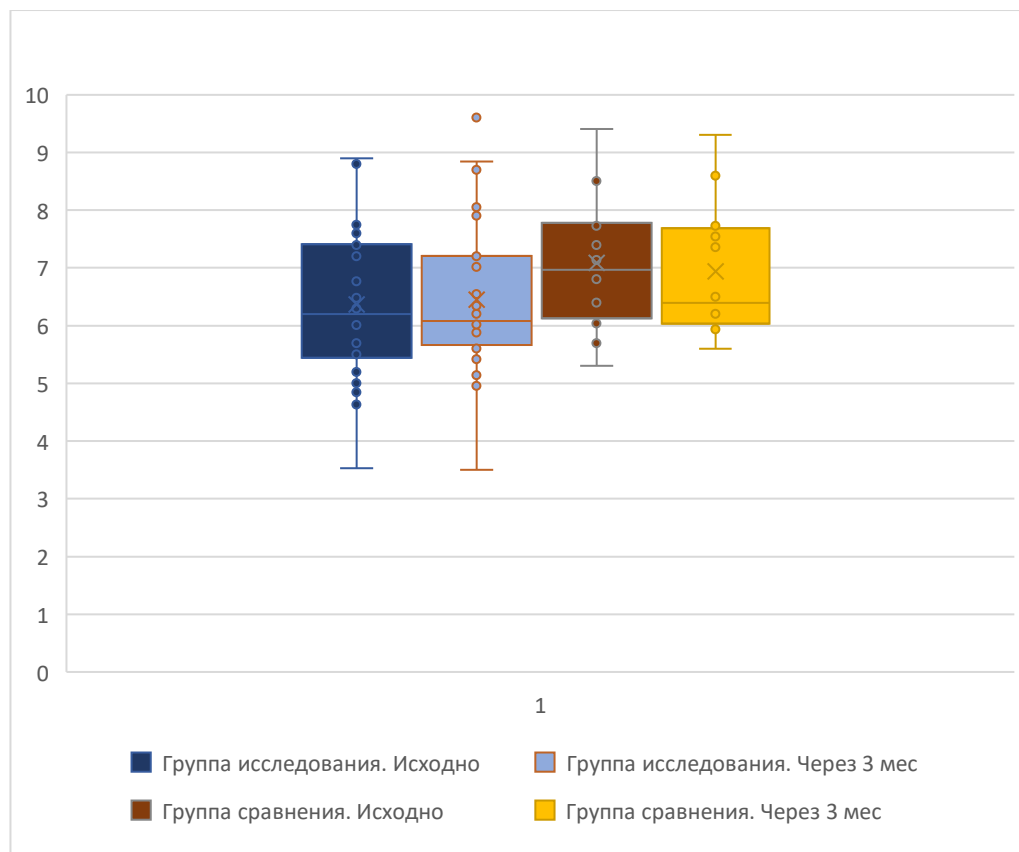


Рисунок 11 – Динамика показателей скелетно-мышечного индекса исходно и через 3 месяца на фоне терапии

Также был проведен анализ мышечной массы по показателю СМИ ВК в группе исследования и в группе сравнения (Таблица 34, Рисунок 12). СМИ ВК среднее в группе исследования выросло с $1,42 \text{ кг/м}^2$ до $1,47 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,091$), однако медиана СМИ ВК не изменилась и осталась на уровне $1,37 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,091$), что не является статистически значимым. Данные представлены в Таблице 34. Такие разнонаправленные изменения могут быть связаны с малой выборкой пациентов.

Таблица 34 – Динамика показателей скелетно-мышечного индекса верхних конечностей на фоне лечения в изучаемых группах пациентов

Группа пациентов	Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей, кг/м ²				P	
	До лечения		Через 3 мес.			
	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)	Группа исследования (n=30)	Группа сравнения (n=12)
Общая группа (n=42)	1,42 ± 0,341 1,37 (1,22-1,61)	1,66 ± 0,378 1,55 (1,32-1,81)	1,47 ± 0,373 1,37 (1,23-1,6)	1,64 ± 0,382 1,53 (1,37-1,76)	0,091	0,722
Женщины (n=20 и 4 соотв.)	1,31 ± 0,223 1,34 (1,18-1,39)	1,3 ± 0,019 1,29 (1,28-1,31)	1,31 ± 0,165 1,27 (1,23-1,39)	1,38 ± 0,09 1,36 (1,32-1,42)	0,877	0,215
Мужчины (n=10 и 8 соотв.)	1,64 ± 0,432 1,78 (1,31-2,02)	1,84 ± 0,336 1,69 (1,56-2,17)	1,79 ± 0,474 1,92 (1,49-2,09)	1,78 ± 0,407 1,62 (1,52-2,2)	0,047*	0,128

Примечание: для определения р-значения использовался тест Уилкоксона. Количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках).

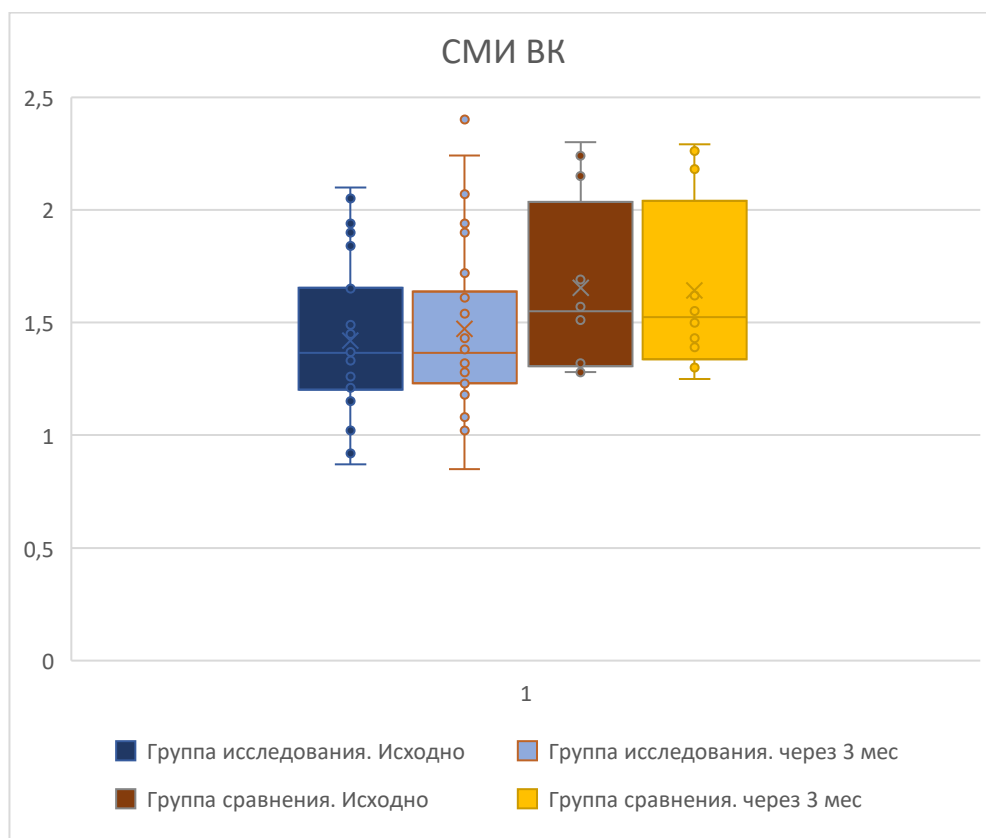


Рисунок 12 – Динамика показателей скелетно-мышечного индекса верхних конечностей исходно и через 3 месяца на фоне терапии

При разделении групп по полу отмечаются статистически значимые отличия для мужчин. В группе исследования средний показатель СМИ ВК исходно составил 1,64 кг/м² через 3 месяца терапии отмечен прирост показателя 1,79 кг/м² (p=0,047). Тогда как в группе сравнения статистически значимых различий выявлено не было. Среднее значение снизилось с 1,84 до 1,78 кг/м² (p=0,128).

Также мы изучили *разность* показателя СМИ ВК до и после лечения. В группе исследования СМИ ВК вырос на 0,0517 единиц (или в 1,04 раза), тогда как в группе сравнения СМИ ВК уменьшился на 0,0125 единиц (или в 0,99 раз) (p=0,344, p=0,209 соответственно). Тенденция к росту СМИ ВК в группе исследования очевидна, однако статистически значимых отличий не получено, что связано с малой выборкой пациентов.

Однако, при изучении *динамики изменения доли пациентов со сниженной мышечной массой*, определенной по пороговым значениям различных индексов в изучаемых группах пациентов, были получены следующие показатели. (Таблица 35). Для пациентов до лечения доля пациентов со сниженной мышечной массой составила 76,19%, после лечения 71,43% (p=0,003). СМИ ВК показал статистически значимое снижение *доли* пациентов со сниженной массой мышц среди всех пациентов с ЦП. В группе с ЦП, получавших дополнительно LOLA, доля пациентов со сниженной мышечной массой (определенной по пороговым значениям для СМИ ВК) уменьшилась с 76,67% до 73,33% (p=0,009). Изменения статистически значимы. Тогда как в группе сравнения уменьшение с 75,00% до 66,67% (p=0,229), что не является статистически значимым.

Таблица 35 – Динамика изменения доли пациентов со сниженной мышечной массой, определенной по пороговым значениям различных индексов в изучаемых группах пациентов

Критерии	Скелетно-мышечный индекс			Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей		
	Исходно	Через 3 мес.	p	Исходно	Через 3 мес.	p
Все пациенты (n=42)	66,67%	54,76%	0,188	76,19%	71,43%	0,003*

Продолжение Таблицы 35

Исследование (n=30)	66,67%	53,34%	0,327	76,67%	73,33%	0,009*
Сравнение (n=12)	66,67%	58,33%	0,547	75,00%	66,67%	0,229
Примечание: пороговые значения зависели от пола пациентов, При СМИ они определены – для мужчин 7,78 кг/м ² и 6,05 кг/м ² для женщин, а при СМИ ВК – для мужчин – 1,91 кг/м ² и для женщин 1,465 кг/м ² . Для определения р-значения использовался хи-квадрат тест МакНемара с поправкой на непрерывность (учитывая объем выборки), статистически значимые изменения отмечены (*) звездочкой.						

В результате на фоне разных терапевтических подходов различия между группами достигли статистически значимых отличий ($p < 0,05$)

3.1.3.3 Характеристика включенных в исследование пациентов по уровню аммиака капиллярной крови через три месяца терапии

Был проведен анализ показателя аммиака в группе исследования и в группе сравнения. Средний уровень аммиака в группе исследования уменьшился с 121,83 мкг/дл до 115,40 мкг/дл, медианные значения концентрации аммиака уменьшились с 115,00 мкг/дл до 99,50 мкг/дл ($p = 0,564$), различия не являются статистически значимыми. В группе исследования аммиак в среднем уменьшился на 6,4 мкг/дл (95%-й ДИ: -28,99 – 16,13; $p = 0,633$), однако при этом отмечен рост аммиака в 1,04 раза (95%-й ДИ: 0,84 – 1,25) при сравнении отношения показателей ($p = 0,372$). Статистически значимых отличий показателя выявлено не было.

Средний уровень аммиака в группе сравнения увеличился с 82,58 мкг/дл до 85,75 мкг/дл, медианные значения концентрации аммиака уменьшились с 85 мкг/дл до 76,5 мкг/дл ($p = 0,838$), различия не являются статистически значимыми (Таблица 36). Также в группе сравнения аммиак в среднем увеличился на 3,1 мкг/дл (95%-й ДИ: -30,2 – 36,53; $p = 0,633$), при сравнении отношения показателей аммиак увеличился в 1,2 раза (95%-й ДИ: 0,67 – 1,83; $p = 0,372$). Статистически значимых отличий показателя выявлено не было.

Таблица 36 – Динамика уровня аммиака для изучаемых групп пациентов

Название теста	Аммиак, мкг/дл		p
	Исходно	Через 3 мес	
Группа исследования (n=30)	121,83 ± 57,531 115 (78-165,75)	115,4 ± 65,214 99,5 (70,25-144)	p= 0,564
Группа сравнения (n=12)	82,58 ± 31,058 85 (63,5-103,5)	85,75 ± 42,358 76,5 (53,75-101)	p= 0,838

Примечание: количественные данные приведены в формате среднего значения ± стандартного отклонения, медианы, а также 1 и 3 квартиля (в скобках).

3.2 Клинические наблюдения

3.2.1 Клиническое наблюдение 1

Пациентка А., 50 лет, обратилась в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко с жалобами на общую слабость, похудание на 7 кг за последние 3 месяца, снижение аппетита, увеличение живота в объеме, отеки ног.

Анамнез: в течение длительного времени пациентка употребляла алкоголь (крепкий алкоголь 3 раза в неделю по 1000 мл (32 стандартные дозы)). В январе 2022 года на фоне злоупотребления алкоголем впервые отметила появление желтушности кожи и склер, увеличения живота в объеме, отеки голеней. В связи с данными жалобами была госпитализирована в стационар по месту жительства, где при проведении обследования выявлено следующее: биохимический анализ крови- АЛТ-71Ед\л (N 10-35), АСТ-271 Ед\л (N 0-35), ГГТ -1044 Ед\л (N 0-38), ЩФ -504 Ед\л (N 30-120), о.билирубин- 124 мкмоль\л (N 5-21), пр. билирубин-96 мкмоль\л (N 0-5). УЗИ ОБП: гепатомегалия, асцит. Проведено консервативное лечение препаратами адеметионина и диуретиками, на фоне чего отмечено значительный регресс симптомов, а также положительная лабораторная динамика. В течение последующих месяцев пациентка не соблюдала абстиненцию. У нее появилась

общая и мышечная слабость, снижение веса, вновь рецидивировали отеки и асцит. Пациентка связи с данными симптомами вновь обратилась в клинику.

Объективно: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Тест связи чисел – 68 сек ; Animal naming test – 13 животных. Рост 162 см. Вес 65,0 кг. ИМТ 24,77 кг/м². ИМТ скорректированный 21,05 кг/м². Телосложение нормостеническое. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Окружность плеча- 20 см. Температура тела 36,6 градусов. Видимые слизистые субиктеричные. Кожа обычной окраски. Определяются симметричные отеки голеней и стоп. Тонус мышц симметричный, сохранен. Определение силы мышц по методу кистевой динамометрии- 11 кг. Живот увеличен за счет ненапряженного асцита. При пальпации: мягкий, умеренно болезненный в области правого подреберья. Печень увеличена (+2 см по средне-ключичной линии). Пальпируется нижний полюс селезенки.

На основании жалоб, данных анамнеза заболевания, данных объективного осмотра пациентке был установлен следующий *предварительный диагноз*: Цирроз печени алкогольной этиологии стадия декомпенсации. Портальная гипертензия: асцит. Осложнение основного заболевания: Печеночная энцефалопатия I ст. Саркопения.

При обследовании: Общий анализ крови: гемоглобин – 125 г/л, эритроциты – $3,89 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $9,11 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 177×10^9 /л, СОЭ – 30 мм/ч.

Биохимический анализ крови: аланиновая аминотрансфераза – 28 ед/л; аспарагиновая аминотрансфераза – 67 ед/л; гаммаглутамилтранспептидаза – 149 ед/л; щелочная фосфатаза – 82 ед/л; общий белок – 53 г/л; альбумин – 25,9 г/л; глюкоза – 4,6 ммоль/л; креатинин – 61,6 мкмоль/л; билирубин общий – 35,4 мкмоль/л; прямой билирубин – 15,3 мкмоль/л; С-реактивный белок: 21 мг/л. Коагулограмма: процент протромбина по Квику – 83%; активированное частичное тромбопластиновое время, отношение – 1,04; МНО – 1,46; Протромбиновое время – 12,4 сек; Тромбиновое время – 24,6 сек; Фибриноген – 1,91 г/л;

Аммиак капиллярной крови – 122 мкг/дл (пороговые значения >76 мкг/дл)

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости:

Печень: контуры нечеткие, неровные, мелко-мелкобугристые. Размер увеличен, левая доля (ЛЛС) 87 x 105 мм (по средней линии живота, норма до 60 x 100 мм), хвостатая доля 67 x 31 x 40 мм, правая доля 116 x 198 мм (по среднеключичной линии, норма до 125 x 145 мм). Нижний край обеих долей закруглен. Эхогенность значительно повышенная. Эхоструктура диффузно-неоднородная. Сосудистый рисунок – количество визуализируемых сосудов снижено, более выражено на периферии. В режиме ЦДК проходимость основных стволов сохранена. Желчный пузырь: размер обычный, 80 x 21 мм. Толщина стенки 2 мм. Содержимое не однородное, с умеренным количеством гиперэхогенной сгущенной желчи. В проекции шейки выявлены мелкие конкременты общим размером 10 x 5 мм. Внутривенечные желчные протоки: не расширены. Портальная вена: диаметр не изменен, 11 мм (норма до 13 мм). В режиме ЦДК проходима, направление кровотока правильное. Селезеночная вена: диаметр не изменен, в области тела поджелудочной железы 6 мм (норма до 8 мм), в области ворот селезенки 9,8 мм (норма до 10 мм). Селезенка: размер небольшой, 100 x 45 мм; эхоструктура обычная, очаговые изменения не выявлены. Свободная жидкость определяется, значительное количество: вокруг левой доли печени толщиной 32 мм, вокруг правой доли – толщиной 50 мм, по латеральным каналам толщиной 80-100 мм, в полости малого таза толщиной 105 мм. Заключение: УЗ признаки увеличения размеров и выраженных диффузных изменений печени (по типу цирроза); выраженный асцит; незначительно выраженных диффузных изменений поджелудочной железы; наличия сгущенной желчи и мелких конкрементов в просвет желчного пузыря.

ЭГДС: Слизистая оболочка пищевода светло-розового цвета, в нижнегрудном отделе визуализируются чуть расширенные до 2-3мм спадающиеся при инсuffляции вены синюшного цвета. Слизистая оболочка желудка бледно-розовая, в антральном отделе истончена, там же визуализируются немногочисленные дезэпителизованные полные эрозии. Луковица 12п.к. правильной формы, слизистая оболочка ее бледно-розовая. В постбульбарном отделе 12п.к. слизистая оболочка так же розовая, Фатеров сосочек визуально не изменен. Заключение:

Эндоскопическая картина варикоза вен пищевода 0-1ст, гастрита с атрофией слизистой С 1 по Kimura-Takemotoс наличием немногочисленных эрозий.

Лечебно-диагностический лапароцентез с исследованием асцитической жидкости: Эвакуировано 6 л асцитической жидкости. Цитологическое исследование асцитической жидкости – реактивные изменения. Содержание нейтрофилов в 1 мм³ асцитической жидкости – 95. Посев асцитической жидкости – Роста бактериальных культур не получено. Сывороточно-асцитический альбуминовый градиент =2,4 г\дл.

Дополнительно для диагностики саркопении пациентке было проведено исследование:

Опросник SARC-F – 5 баллов

ОМП = окружность плеча (см) – 0,314 × кожно-жировая складка =20- 0,314 ×12= 16,24 (точка отсечения ≤24,2 см для женщин).

Тест тандемное положение ног – 10 сек, тест полутандемное положение ног- 10 сек, тест встань со стула – 14,4 сек (норма до 15 сек).

Динамометрия- 11 кг (норма < 16 кг для женщин).

ДРА: СМИ общий – 5,14 кг/ м² (6,05 кг/м² для женщин) [21]. СМИ ВК – 1, 38 кг/ м²(для женщин 1,465 кг/м²) [21].

Клинический диагноз:

Основное заболевание:

Цирроз печени алкогольной этиологии, класс В по Child – Pugh (8 баллов), MELD 12 б. Портальная гипертензия: асцит 2 степени, ВРВП 1 степени.

Осложнение основного заболевания: Печеночная энцефалопатия I ст. Гипоальбуминемия. Коагулопатия. Саркопения.

Сопутствующие заболевания: ЖКБ: мелкие конкременты желчного пузыря. Эрозивный гастрит.

В настоящем клиническом наблюдении описан случай пациентки с декомпенсированным ЦП, у которой отмечается гипераммониемия и признаки саркопении: снижение мышечной силы, снижение мышечной массы при сохранении мышечной функции.

Данная пациентка методом случайной рандомизации была распределена в группу ЦП + LOLA. Пациентка получала «базовую» терапию ЦП (диуретическая терапия антагонистами альдостерона, рифаксимин, альбумин), в дополнение пациентке была назначена терапия L-орнитин L- аспарат 3г 3 раза в сутки. Также рекомендовано дополнительное энтеральное питание из расчета: суточная калорийность = 35ккал x истинный вес пациента= 35 x 58,5 кг= 2048 ккал. Суточная потребность в белке= 1,5 г белка x истинный вес пациента =1,5 x 58,5 =87,75 г. Также рекомендованы регулярные (не менее 3х раз в неделю) физические нагрузки средней интенсивности.

Динамика на фоне лечения через три месяца терапии L-орнитин L-аспарат:

На фоне лечения регрессировала слабость, отеки нижних конечностей, проявления асцита. Пациентка отмечала улучшение мышечной силы, выносливости. *При обследовании:* В общем анализе крови: гемоглобин – 131 г/л, эритроциты – $4,12 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $4,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 180×10^9 /л, СОЭ – 7 мм/ч. В биохимическом анализе крови: аланиновая аминотрансфераза – 27 ед/л; аспарагиновая аминотрансфераза – 30 ед/л; гаммаглутамилтранспептидаза – 50 ед/л; щелочная фосфатаза – 80 ед/л; общий белок – 80,1 г/л; альбумин – 41,1 г/л; глюкоза – 4,1 мг/л; креатинин – 84,12 мкмоль/л; билирубин общий – 13,4 мкмоль/л; прямой билирубин – 5,7 мкмоль/л; С-реактивный белок: 2 мг/л. В коагулограмме: процент протромбина по Квику – 62%; активированное частичное тромбопластиновое время, отношение – 1,11; МНО – 1,32; Протромбиновое время – 16,2 сек; Тромбиновое время – 23,0 сек; Фибриноген – 2,90 г/л.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: жидкость в брюшной полости не определяется. Размеры печени: левая доля 70×100 мм (норма до 60×100), правая доля 110×180 мм (норма до 125×145), контуры неровные, паренхима повышенной эхогенности. Эхоструктура диффузно-неоднородная. Поджелудочная железа 24–16–22 мм, контуры ровные, паренхима пониженной эхогенности. Селезенка: не увеличена.

ЭГДС – без существенной динамики.

Уровень аммиака капиллярной крови- 100 мкг/дл (пороговые значения >76 мкг/дл)

Анализ параметров саркопении:

Опросник SARC-F – 2 баллов

ОМП = окружность плеча (см) – 0,314 × кожно-жировая складка = 23 – 0,314 × 13 = 18,9 (точка отсечения ≤ 24,2 см для женщин).

Тест тандемное положение ног – 10 сек, тест полутандемное положение ног – 10 сек, тест встань со стула – 12,3 сек (норма до 15 сек).

Динамометрия- 13 кг (норма < 16 кг для женщин).

ДРА: СМИ общий – 5,87 кг/ м² (6,05 кг/м² для женщин) [21]. СМИ ВК – 1,45 кг/ м² (для женщин 1,465 кг/м²) [21].

В данном наблюдении у пациентки А. с декомпенсированным ЦП алкогольной этиологии признаками снижения веса и отеочно-асцитическим синдромом при обследовании были выявлены следующие признаки саркопении: снижение мышечной массы, снижение мышечной функции. Также диагностирована гипераммониемия. После трехмесячного курса комплексной терапии с включением LOLA была отмечена значительная положительная динамика: отсутствие асцита, отеков, нормализация общего самочувствия. Помимо этого, на фоне лечения увеличилась толерантность к физическим нагрузкам, улучшились показатели мышечной массы и силы, отмечена тенденция к нормализации уровня аммиака крови. Таким образом, данное наблюдение подтвердило, что у пациентов с декомпенсированным ЦП и гипераммониемией при наличии отеков нижних конечностей использование СМИ ВК эффективный метод для оценки мышечной массы пациентов [26]. Также на фоне терапии с добавлением LOLA отмечается прирост мышечной массы и силы пациентов, что ведет, в конечном итоге, к регрессу саркопении.

3.2.2 Клиническое наблюдение 2

Пациентка К., 54 года, поступила в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко. Предъявляла жалобы на увеличение живота в объеме, теки голеней, похудание на 6 кг, снижение аппетита, общую слабость и слабость в ногах, нарушение походки, нарушение сна.

Анамнеза: в течение длительного времени пациентка употребляла алкоголь 3-4 раза в неделю по 200 мл сухого вина (2 стандартные дозы). В декабре 2022 года впервые отметила увеличения живота в объеме, отеки голеней. В связи с данными жалобами была госпитализирована в стационар по месту жительства, где при проведении обследования выявлено следующее: биохимический анализ крови-гипоальбуминемия (альбумин 25 г/л). Коагулограмма- коагулопатия (МНО 1,5). Общий анализ крови- макроцитарная анемия тяжелой степени (Hb 68 г/л). УЗИ ОБП: гепатомегалия, спленомегалия, асцит. ЭГДС – ВРВП 1 ст., язва желудка. С учетом впервые выявленного асцита и данных УЗИ малоги таза у пациентки было заподозрено новообразование яичников, проведена лапароскопия, по результатам которой данных за злокачественное образование яичников не получено. Также проведена сальпингоовариэктомия с обеих сторон. В стационаре проведена терапия препаратами железа, альбумина, ингибиторами протонной помпы, диуретиками, антибактериальная (амоксциллин/сульбактам); гемотрансфузии. На фоне терапии состояние улучшилось, отмечено уменьшение асцита. Однако через 2 месяца. В феврале 2022 года пациентка вновь отметила нарастание живота в объеме, нарушение походки, слабость, нарушение сна, что послужило поводом для госпитализации в клинику.

Объективно: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Пациентка заторможена, на вопросы отвечает с некоторым запозданием Тест связи чисел – 92 сек; Animal naming test – 10 животных. Рост 164 см. Вес 54,0 кг. ИМТ 20,08 кг/м². ИМТ скорректированный 18,072 кг/м². Телосложение астеническое. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Окружность плеча=17 см. Калиперометрия – 10 мм (N=13-14,5)

Кожа обычной окраски. Видимые слизистые субиктеричные. Тонус мышц симметричный, сохранен. Определение силы мышц по методу кистевой динамометрии- 9 кг. Симметричные отеки голеней и стоп. Живот увеличен за счет ненапряженного асцита. При пальпации: мягкий, умеренно болезненный в области правого подреберья. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Печень увеличена (+3 см по средне-ключичной линии). Пальпируется нижний полюс селезенки.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра пациентке был установлен *предварительный диагноз*:

Основное заболевание: Цирроз печени алкогольной этиологии. Портальная гипертензия: асцит 2 степени, ВРВП 1 степени. Осложнение основного заболевания: Печеночная недостаточность: гипоальбуминемия, коагулопатия. Печеночная энцефалопатия. Саркопения.

Пациент подписал добровольное согласие на участие в исследовании.

При обследовании: Общий анализ крови: гемоглобин – 84 г/л, эритроциты – $2,67 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $8,04 \times 10^9/л$, тромбоциты – $265 \times 10^9/л$, СОЭ – 50 мм/ч.

Биохимический анализ крови: аланиновая аминотрансфераза – 28 ед/л; аспарагиновая аминотрансфераза – 63 ед/л; гаммаглутамилтранспептидаза – 245 ед/л; щелочная фосфатаза – 286 ед/л; общий белок – 61 г/л; альбумин – 22,1 г/л; глюкоза – 4,3 ммоль/л; креатинин – 91 мкмоль/л; билирубин общий – 32,4 мкмоль/л; прямой билирубин – 13,9 мкмоль/л; С-реактивный белок: 15,7 мг/л. Коагулограмма: процент протромбина по Квику – 48%; активированное частичное тромбопластиновое время, отношение – 1,08; МНО – 1,6; Протромбиновое время – 17,6 сек; Тромбиновое время – 24,6 сек; Фибриноген – 2,19 г/л.

Аммиак капиллярной крови – 177 мкг/дл (пороговые значения >76 мкг/дл)

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости:

Печень: контуры четкие, несколько волнистые. Размер увеличен: левая доля 65 x 105 мм (по средней линии живота, ПЗР x ВНР, норма до 60 x 100 мм), правая доля 97 x 174 мм (ПЗР x ВНР, по среднеключичной линии, норма до 125 x 145 мм). Эхогенность средняя. Эхоструктура диффузно-неоднородная. Желчный пузырь:

размер увеличен, 71 x 34 x 45 мм. Толщина стенки до 2 мм. Содержимое неоднородное, с небольшим количеством сгущенной желчи. Также в просвете выявлено не менее четырех мелких подвижных конкремента видимым размером от 3,4 до 5,5 мм, наиболее крупный из них со слабой акустической тенью. Внутривеночные желчные протоки: не расширены. Гепатикохоледох: не расширен. Портальная вена: диаметр увеличен, 14,8 мм (норма до 13 мм). В режиме ЦДК проходима, кровоток имеет правильное направление. Селезеночная вена: диаметр несколько увеличен, в области ворот селезенки 10-11 мм (норма до 10 мм). Имеется реканализованная параумбиликальная вена диаметром 7,5 мм. Селезенка: размер увеличен, 150 x 55 мм; эхоструктура обычная; очаговые изменения не выявлены. Свободная жидкость в брюшной полости определяется, значительное количество: вокруг левой доли печени толщиной 20 мм, вокруг правой доли – толщиной 50 мм, вокруг селезенки до 75 мм, в правом латеральном канале толщиной 105 мм, в левом – до 140 мм, в полости малого таза толщиной 140 мм. Заключение: УЗ признаки выраженных диффузных изменений печени (по типу цирроза); синдрома портальной гипертензии (умеренная спленомегалия, порто-системный шунт, расширение вен портальной системы, выраженный асцит, наличия мелких конкрементов в его просвете желчного пузыря.

ЭГДС: Слизистая оболочка пищевода светло-розового цвета, в нижне-грудном отделе визуализируются варикозно расширенные вены синюшного цвета – до 4 мм. Розетка кардии эластичная, смыкается полностью. Слизистая оболочка желудка во всех отделах пастозная имеет мозаичный вид, в антральном отделе истончена. Луковица 12 п.к. правильной формы, слизистая оболочка ее бледно-розовая. В постбульбарном отделе 12 п.к. слизистая оболочка так же розовая. Фатеров сосочек визуально неизменен. Заключение: Эндоскопическая картина варикоза вен пищевода 1 -2ст без васкулопатии, портальной гастропатии легкой степени по Mc Cormack на фоне атрофии слизистой С 1 по Kimura-Takemoto.

Лечебно-диагностический лапароцентез с исследованием асцитической жидкости: Эвакуировано 7 л асцитической жидкости. Цитологическое исследование асцитической жидкости – реактивные изменения. Содержание

нейтрофилов в 1 мм^3 асцитической жидкости – 100. Посев асцитической жидкости – Роста бактериальных культур не получено. Сывороточно-асцитический альбуминовый градиент = 1,8 г\дл.

Дополнительно для диагностики саркопении пациентке было проведено исследование:

Опросник SARC-F 8 баллов.

ОМП = окружность плеча (см) – $0,314 \times$ кожно-жировая складка = $17 - 0,314 \times 10 = 15,66$ (точка отсечения $\leq 24,2$ см для женщин).

Краткая батарея тестов физической активности. Результат: Тест с определением равновесия: полутандемное положение (-), тандемное положение (1 балл). Тест скорости ходьбы-не смогла выполнить. Тест с подъемом со стула- не выполнила. Итого = 1 балл.

Динамометрия- 9 кг ($N > 16$ кг)

ДРА: СМИ общий – $3,53 \text{ кг/ м}^2$ ($6,05 \text{ кг/ м}^2$ для женщин) [21], СМИ ВК – $0,87 \text{ кг/ м}^2$ (для женщин $1,465 \text{ кг/ м}^2$) [21]

Клинический диагноз:

Основное заболевание:

Цирроз печени алкогольной этиологии, класс С по Child – Pugh, MELD 256.
Портальная гипертензия: асцит 2 степени, ВРВП 2 степени.

Осложнение основного заболевания:

Печеночная недостаточность: гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, коагулопатия. Печеночная энцефалопатия II ст. Саркопения. Нормохромная нормоцитарная анемия средней степени тяжести сложного генеза.

Сопутствующие заболевания: ЖКБ: конкременты желчного пузыря.

Таким образом у пациентки с декомпенсированным ЦП, выраженной энцефалопатией и гипераммониемией отмечается тяжелая саркопения, влияющая на способность к самообслуживанию и выполнению повседневных дел: объективно определяется выраженное снижение мышечной массы, значительное снижение мышечной силы и мышечной функции.

Проведена рандомизация. Пациентка была распределена в группу ЦП + LOLA. Пациентка получала «базовую» терапию ЦП (диуретическая терапия антагонистами альдостерона, рифаксимин, альбумин, препараты железа), также пациентке была назначена терапия L-орнитин L- аспарат 3г 3 раза в сутки. Помимо этого, рекомендовано дополнительное энтеральное питание из расчета: суточная калорийность = 35ккал x истинный вес пациента= 35 x 49 кг= 1715 ккал. Суточная потребность в белке= 1,5 г белка x истинный вес пациента =1,5 x 49 =73,5 г. Также рекомендованы регулярные (не менее 3х раз в неделю) физические нагрузки средней интенсивности.

Динамика на фоне лечения через три месяца терапии L-орнитин L-аспарат:

У пациентки отмечено улучшение мышечной силы, выносливости, увеличился объем выполняемой физической нагрузки, значительно уменьшилась общая слабость, регрессировал отечно-асцитический синдром. *При обследовании:* В общем анализе крови: гемоглобин – 112 г/л, эритроциты – $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 200×10^9 /л, СОЭ – 6 мм/ч. В биохимическом анализе крови: аланиновая аминотрансфераза – 25 ед/л; аспарагиновая аминотрансфераза – 40 ед/л; гаммаглутамилтранспептидаза – 78 ед/л; щелочная фосфатаза – 143 ед/л; общий белок – 65 г/л; альбумин – 34,1 г/л; глюкоза – 4,4 мг/л; креатинин – 87,2 мкмоль/л; билирубин общий – 20,4 мкмоль/л; прямой билирубин – 7,7 мкмоль/л; С-реактивный белок: 4 мг/л. В коагулограмме: процент протромбина по Квику – 58%; активированное частичное тромбопластиновое время, отношение – 1,2; МНО – 1,4; Протромбиновое время – 16,2 сек; Фибриноген – 3,40 г/л.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости: жидкость в брюшной полости определяется в минимальном количестве- следы. Размеры печени: левая доля 63 x 104 мм (норма до 60x100), правая доля 97 x 164 мм (норма до 125x145), контуры неровные, паренхима средней эхогенности. Эхоструктура диффузно-неоднородная. Портальная вена: диаметр увеличен, 14,8 мм (норма до 13 мм). В режиме ЦДК проходима, кровоток имеет правильное направление. Селезеночная вена: диаметр несколько увеличен, в области ворот

селезенки 10-11 мм (норма до 10 мм). Имеется реканализованная параумбиликальная вена диаметром 7,5 мм. Селезенка: размер увеличен, 150 x 55 мм; эхоструктура обычная; очаговые изменения не выявлены.

По данным ЭГДС – без существенной динамики.

Уровень аммиака капиллярной крови- 87 мкг/дл (пороговые значения >76 мкг/дл)

Анализ параметров саркопении:

Опросник SARC-F – 3 балла

ОМП = окружность плеча (см) – 0,314 × кожно-жировая складка = 18 – 0,314 × 11 = 14,546 (точка отсечения ≤ 24,2 см для женщин).

Краткая батарея тестов физической активности. Результат: Тест с определением равновесия: полутандемное положение (+)-1б, тандемное положение (+)-2б. Тест скорости ходьбы-выполнила- 3 б. Тест с подъемом со стула-выполнила- 2б. Итого = 8 баллов.

Динамометрия- 10 кг (N > 16 кг)

ДРА: СМИ общий – 4,1 кг/ м² (6,05 кг/м² для женщин) [21], СМИ ВК – 0,85 кг/ м² (для женщин 1,465 кг/м²) [21]

У пациентки А., с декомпенсированным ЦП алкогольной этиологии с отеками нижних конечностей, асцитом, астенией, признаками ПЭ и потери веса при обследовании были выявлены следующие признаки саркопении: снижение мышечной массы, силы, снижение мышечной функции. Также диагностирована гипераммониемия. У данной пациентки была клинически значимая ПЭ, развитию которой способствовал как токсический фактор, так и выраженная саркопения за счет нарушения детоксикации аммиака скелетными мышцами. Зафиксирована положительная динамика после трехмесячного курса комплексной терапии ЦП с добавлением LOLA: асцит не определялся, отеков не было, нормализовалось общее самочувствие. У пациентки также на фоне лечения увеличилась толерантность к физическим нагрузкам, улучшились показатели мышечной массы и силы, отмечена тенденция к нормализации уровня аммиака крови, регрессировала ПЭ. Таким образом, данное наблюдение подтвердило, что у пациентов с декомпенсированным

ЦП, гипераммониемией и клинически значимой ПЭ добавление LOLA к основной терапии способствует не только значимому регрессу ПЭ, но и саркопении. В данном наблюдении параметры мышечной массы, силы и функции значительно приросли на фоне терапии, что доказывает потенциал применения гипоаммониемической терапии (LOLA) для коррекции саркопении у декомпенсированных пациентов [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы установлены пороговые значения стандартного СМИ для оценки массы мышц методом ДРА у пациентов с декомпенсированным ЦП для изучаемой возрастной группы (средний возраст $51,8 \pm 12,161$ года). Значения составили $7,78 \text{ кг/м}^2$ для мужчин и $6,05 \text{ кг/м}^2$ для женщин [21]. Также установлены пороговые значения СМИ ВК для изучаемой возрастной группы (средний возраст $51,8 \pm 12,161$ года). Значения составили $1,91 \text{ кг/м}^2$ для мужчин и $1,47 \text{ кг/м}^2$ для женщин [21].

Для диагностики саркопении при ЦП оценивается мышечная сила, масса и функция. Объективная оценка с помощью ДРА дает возможность определять мышечную массу. Пороговые значения для диагностики потери мышечной массы у пациентов со вторичной саркопенией четко не определены [21]. Используемые пороговые значения стандартного СМИ разработаны Международной рабочей группой по саркопении (International Working Group on Sarcopenia, IWGS) и составляют $7,23 \text{ кг/м}^2$ для мужчин и $5,67 \text{ кг/м}^2$ для женщин [86], также Азиатской рабочей группой по саркопении (Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS) – 7 кг/м^2 для мужчин и $5,4 \text{ кг/м}^2$ для женщин [87] и Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей 7 кг/м^2 для мужчин и $5,2 \text{ кг/м}^2$ для женщин (The European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) [10]. В данном исследовании были разработаны критерии СМИ для оценки мышечной массы для более молодых пациентов, средний возраст которых составил 51 год, что на 10-15 лет ниже, чем в исследованиях первичной саркопении. Полученные в ходе данного исследования пороговые значения СМИ составили $7,78 \text{ кг/м}^2$ у мужчин и $6,05 \text{ кг/м}^2$ у женщин. Эти показатели оказались выше, чем пороговые значения для диагностики возрастной потери мышечной массы [21, 138].

Результаты диссертационного исследования также показывают, что у пациентов с декомпенсированным циррозом печени класса В-С по Child-Pugh, отеками нижних конечностей и клиническими признаками саркопении при измерении мышечной массы методом ДРА стандартный СМИ не отличается от

группы контроля. Тогда как СМИ ВК статистически значимо различался в группе исследования и в группе контроля и имел преимущество перед стандартным СМИ по чувствительности, специфичности и точности как для мужчин, так и для женщин. Качество модели оценки снижения мышечной массы для СМИ ВК у женщин было хорошим ($AUC = 0,776$), у мужчин очень хорошим ($AUC = 0,821$).

Таким образом было показано, что оптимальной диагностической точностью в диагностике потери мышечной массы у пациентов с декомпенсированным ЦП обладает СМИ ВК с пороговыми значениями $1,91 \text{ кг/м}^2$ для мужчин и $1,47 \text{ кг/м}^2$ для женщин, полученные методом ДРА. Именно этот индекс в представленной научной работе используется дальше. Это обусловлено тем, что более половины наших пациентов (62%) имело отеки нижних конечностей. Отеки нижних конечностей искажают результаты оценки мышечной массы аппендикулярного скелета при помощи ДРА из-за неспособности метода отличить мышцы от воды [21]. Задержка жидкости с развитием отечно-асцитического синдрома является наиболее частым осложнением продвинутых стадий ЦП, и ее частота увеличивается по мере прогрессирования заболевания, достигая 50% в течение 10 лет после дебюта цирроза печени.

Сходные результаты получены в исследовании Sinclair M. и соавт. , в котором сообщалось, что низкая тощая масса рук была лучшим предиктором смертности, чем низкие показатели стандартного СМИ и тощей массы ног у мужчин, находящихся в листе ожидания трансплантации печени. В исследовании Eriksen C.S. и соавт. [89], включавшем 231 мужчину и 84 женщины с ЦП (все классы по Child-Pugh) и 315 здоровых контрольной группы, СМИ ВК оказался лучшим предиктором смертности и показал более тесную ассоциацию с тяжестью заболевания, чем стандартный СМИ или СМИ нижних конечностей.

Полученные в представленной работе результаты по пороговым значениям СМИ ВК в общей группе $1,47 \text{ кг/м}^2$, для мужчин – $1,91 \text{ кг/м}^2$ и для женщин $1,47 \text{ кг/м}^2$ в исследованной когорте пациентов ранее не описаны [21].

Также по результатам исследования было показано, что у пациентов с декомпенсированным ЦП, класса В и С по Чайлд-Пью и признаками саркопении на фоне комплексной терапии ЦП с применением LOLA, отмечается прирост мышечной силы, мышечной массы и мышечной функции. В исследовании использованы методы, которые применимы в широкой клинической практике и могут в последующем выполняться у пациентов с ЦП для определения основных параметров саркопении [26]. Показатели использованных антропометрических методов по данным многочисленных исследований коррелируют с показателями, определяемыми инструментальными методами [26].

С целью изучения влияния LOLA на параметры мышц у пациентов с декомпенсированным ЦП, саркопенией и гипераммониемией было включено 42 пациента, которые случайным образом разделены на группу исследования и группу сравнения. Среди всех пациентов изменения параметров только мышечной силы имели 11,9%, только мышечной массы- 33,3%, больше всего пациентов было с сочетанием мышечной массы и силы- 40,4%, у 14,2 % отмечено сочетание снижения всех трех параметров – массы, силы и функции. Такое распределение нарушения параметров согласуется с механизмами потери мышечных характеристик. Изменение сразу нескольких параметров- наиболее значимыми из которых является именно масса и сила мышц, ожидаемо у пациентов с ЦП. Позднее всего нарушается функция мышц. А также определение мышечной функции базируется на тестах для первичной саркопении, вследствие чего (учитывая отсутствие специализированных тестов для конкретных заболеваний) количество пациентов с ЦП и нарушением функции мышц может быть занижено.

В данном исследовании по показателям мышечной функции были продемонстрированы статистически значимые различия в исследуемой группе до и после лечения. Процент выполнения для тестов «стопы вместе», «тандемное» и «полутандемное» положение ног составил до лечения – 92,86%, 83,33%, 90,48% соответственно, и после лечения – для всех тестов 100% ($p < 0,001$). При этом улучшение выполнения тестов выявлено именно у пациентов в группе с применением LOLA.

У пациентов с ЦП по литературным данным показатели функции мышц оцениваются в комплексе вместе с другими показателями (силой и массой), поскольку не являются определяющими в диагностике саркопении [26]. К полученным в данном исследовании показателям функции мышц стоит относиться с осторожностью, поскольку в группе до лечения отмечен очень высокий процент выполнения тестов, что может быть связано как с малой выборкой, так и с неприменимостью данных тестов для оценки первичной саркопении.

В представленной работе показано статистически значимое увеличение мышечной силы в группе исследования (с применением LOLA) для обоих полов через 3 месяца терапии. В группе исследования сила сжатия кисти увеличилась с 20,53 кг до 22,48 кг ($p=0,011$). И показано увеличение показателя динамометрии в группе для женщин: увеличение силы сжатия кисти с 16,6кг (до лечения) до 19,2кг после лечения ($p=0,003$). Также показано статистически значимое увеличение силы квадрицепсов (используемый тест- «встать со стула»-данный показатель отражает мышечную силу) с 60,00% до 100% ($p <0,001$).

Для диагностики потери мышечной силы использовался метод динамометрии, который является дешевым, простым и безопасным. Метод является перспективным как для диагностики саркопении, так и для серийного мониторинга мышечной силы у пациентов с ЦП [26]. Эти данные согласуются с работой, показавшей высокую чувствительность динамометрии для определения саркопении у пациентов с декомпенсированным ЦП и вирусом гепатита С [141].

Для оценки мышечной массы в исследовании использованы несколько показателей. Это ОМП и скелетно-мышечные индексы, измеренные в ходе ДРА. По полученным данным в группе на фоне комплексной терапии ЦП с применением LOLA отмечается прирост показателя ОМП (с 24,6 см до 25,11 см), однако, статистически значимых отличий не было, что может быть связано с малым объемом выборки. Статистически значимые отличия выявлены в группе мужчин (среднее значение увеличилось с 25,25 см до 26,15 см ($p=0,013$)), тогда как в группе сравнения он значимо не менялся. Данный результат свидетельствует о приросте мышечной массы у мужчин в группе применения LOLA. При изучении этого

показателя в аналогичных исследованиях было показано, что он являлся независимым прогностическим критерием выживаемости пациентов с ЦП и саркопенией [136]. Каждое увеличение значений ОМП на 1 см ассоциировалось со снижением риска 1-летней смертности на 11 % ($P < 0,001$) [136]. По данным публикаций ОМП тот показатель, который обладает хорошей точностью для диагностики тяжелой потери мышечной массы [136], и может быть использован для выявления пациентов из группы риска худшего исхода, а также коррелирует с более высоким риском смерти у пациентов с ЦП [26]. Согласно данным литературы ОМП коррелирует с показателями СМИ для оценки мышечной массы [77, 142]

Также для оценки мышечной массы включенных в нашу работу пациентов проводилась ДРА с расчетом СМИ. Мы использовали показатель СМИ ВК с приведенными выше пороговыми значениями. В динамике через 3 месяца на фоне терапии в группе с применением LOLA отмечена четкая тенденция прироста СМИ ВК, что свидетельствует о увеличении мышечной массы у пациентов. В группе сравнения отмечена тенденция к снижению мышечной массы. Однако в связи с малой выборкой пациентов не получено статистически значимых результатов. При этом статистически значимые отличия получены при изучении доли пациентов со сниженной мышечной массой, определенной по пороговым значениям для СМИ ВК. Процент пациентов со сниженной мышечной массой в группе с применением LOLA (через 3 месяца терапии) снизился с 76,67% до 73,33% ($p=0,012$). Тогда как в группе сравнения статистически значимой динамики показателя СМИ ВК не получено.

Изменения СМИ ВК в динамике в группе пациентов с ЦП и саркопенией с применением гипоаммониемической терапии ранее не изучались. Похожие параметры проанализированы в исследовании пациентов с заболеваниями печени, в том числе и с ЦП, с применением рифаксимины, однако изменений СМИ, измеренного методом КТ, не было получено [117]. Таким образом, эти данные подтверждают клиническое значение СМИ ВК и показывают его значимое изменение в группе с применением LOLA.

Одной из задач научного исследования было определить наличие связи между клиническим эффектом гипоаммониемической терапии на саркопению и уровнем аммиака крови. Оценивалась *динамика* изменения уровня аммиака на фоне применения гипоаммониемического препарата LOLA. При измерении уровня аммиака в группе исследования (на фоне применения LOLA) и в группе сравнения значимых различий получено не было. В обеих группах отмечаются неоднозначные (разнонаправленные) изменения уровня аммиака без статистической значимости.

Эти данные согласуются с консенсусным документом по гипераммониемии, представленным в 2024г [30], где постулируется отсутствие необходимости измерения аммиака у пациентов с циррозом печени и саркопенией в рутинной клинической практике для улучшения клинических исходов [26]. В исследованиях, проведенных среди пациентов с циррозом печени и здоровых добровольцев, отмечается широкая вариабельность и лабильность уровня аммиака в сыворотке крови [134]. Роль гипераммониемии доказана в патогенезе саркопении при ЦП, при этом исследование его концентрации в крови дает самые разнообразные результаты. Это служит причиной того, что в клинической практике этот параметр не исследуется перед назначением пациентам с ЦП и саркопенией гипоаммониемических средств [30].

ВЫВОДЫ

1. Пороговые значения скелетно-мышечного индекса верхних конечностей у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в изучаемой возрастной группе (средний возраст 51 год):

для мужчин – 1,91 кг/м²; для женщин 1,47 кг/м².

Пороговые значения стандартного скелетно-мышечного индекса у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в изучаемой возрастной группе (средний возраст 51 год):

для мужчин 7,78 кг/м²; для женщин 6,05 кг/м².

2. Диагностическая точность скелетно-мышечного индекса верхних конечностей превышает диагностическую точность стандартного скелетно-мышечного индекса при оценке мышечной массы методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и отеками нижних конечностей в изучаемой возрастной группе (средний возраст 51 год).

3. Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей по чувствительности и специфичности превосходит стандартный скелетно-мышечный индекс в оценке мышечной массы у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и отеками нижних конечностей в изучаемой возрастной группе (средний возраст 51 год).

4. Все три основных параметра саркопении (масса, сила и функция мышц) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и гипераммониемией улучшаются при применении гипоаммониемической терапии:

- прирост мышечной функции – тест «стопы вместе» на 10%; полутандемное положение стоп на 13,3%; тандемное положение стоп на 23,3% ($p < 0,001$)
- прирост мышечной силы – сила сжатия кисти у женщин на 15,66% ($p = 0,003$)

- прирост мышечной массы – ОМП у мужчин на 3.56% ($p=0,013$); СМИ ВК у мужчин на 9,15% ($p=0,047$)
- отмечается снижение доли пациентов со сниженной мышечной массой на 4.76% ($p=0,003$) в общей группе и на 3,34% в группе исследования ($p=0,009$).

5. Клинические эффекты гипоаммониемической терапии на параметры саркопении у пациентов с декомпенсированным циррозом печени не зависят от изменения концентрации аммиака крови в динамике: уменьшение уровня аммиака капиллярной крови на 5.2% ($p= 0,633$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные данные позволили сформировать нижеследующие рекомендации:

1. Использовать скелетно-мышечный индекс верхних конечностей, рассчитываемый методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, для диагностики потери мышечной массы у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и отеками нижних конечностей.

2. Применять для диагностики потери мышечной массы методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и отеками нижних конечностей полученные в работе пороговые значения скелетно-мышечного индекса верхних конечностей для мужчин и женщин. Использование этих показателей поможет корректно оценивать мышечную массу у пациентов с циррозом печени в средней возрастной группе.

3. Включать в комплексную терапию пациентов с декомпенсированным циррозом печени и саркопенией гипоаммониемические препараты (L-орнитин-L-аспартат) для улучшения параметров мышечной массы, силы и функции в дозе 9 грамм в сутки на срок не менее 3х месяцев.

4. Не целесообразно измерять уровень аммиака пациентам с циррозом печени и саркопенией для решения вопроса о назначении гипоаммониемической терапии и оценки динамики саркопении на фоне лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

ВРВПиЖ – варикозное расширение вен пищевода и желудка

ВСАА – аминокислоты с разветвленной боковой цепью

ГЦР – гептоцеллюлярный рак

ДРА – двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

МНО – международное нормализованное отношение

ОМП – объема мышц плеча

ПИ – протромбиновый индекс

ПЭ – печеночная энцефалопатия

СК – сателлитные клетки

СМИ – скелетно-мышечный индекс

СМИ ВК – скелетно-мышечный индекс верхних конечностей

ХЦР – холангиоцеллюлярный рак

ЦП – цирроз печени

ВСАА – аминокислоты с разветвленной боковой цепью

LOLA – L-орнитин-L-аспартат

mTOR (mammalian target of rapamycin) – белок-мишень рапамицина
млекопитающих

NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB) –
ядерный фактор «каппа-би»-зависимый путь

SARC-F – A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.С. Жаркова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 31, № 6. – С. 56–102.
2. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Cirrhosis Collaborators // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 5, № 3. – P. 245–266. – doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
3. Zhang, Z. Using machine learning methods to predict 28-day mortality in patients with hepatic encephalopathy / Z. Zhang, J. Wang, W. Han // BMC Gastroenterol. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 111. – doi: 10.1186/s12876-023-02753-z.
4. Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis / G. Mezzano, A. Juanola, A. Cardenas [et al.] // Gut. – 2022. – Vol. 71, № 1. – P. 148–155. – doi: 10.1136/gutjnl-2020-322161.
5. Кодзоева, Х.Б. Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены у больных циррозом печени : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.30. / Кодзоева Хава Багаудиновна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) ; Диссовет ДСУ 208.001.17]. – Москва, 2023. – 133 с.
6. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024687906 Российская Федерация. Программа по учету пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены в Российской Федерации : № 2024686618 : заявл. 08.11.2024 : опубл. 22.11.2024 / М. Ю. Надинская, Х. Б. Кодзоева, К. А. Гуляева [и др.] ; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

7. Жаркова, М.С. Бактериальная транслокация в патогенезе инфекционных осложнений у больных циррозом печени : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.28 / Жаркова Мария Сергеевна; [Место защиты: ГОУВПО «Московская медицинская академия»]. – Москва, 2012. – 101 с.
8. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis / X. Tantai, Y. Liu, Y.H. Yeo [et al.] // *J Hepatol.* – 2022. – Vol. 76, № 3. – P. 588–599. – doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.006.
9. Островская, А.С. Саркопения и мальнутриция у пациентов с заболеваниями печени / А.С. Островская, М.В. Маевская // *Медицинский совет.* – 2023. – № 18. – С. 35–42.
10. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A.J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer [et al.] // *Age Ageing.* – 2019. – Vol. 48, № 1. – P. 16–31. – doi: 10.1093/ageing/afy169.
11. Clinical characteristics of sarcopenia in patients with alcoholic liver cirrhosis / C. Saeki, T. Kanai, M. Nakano [et al.] // *JGH Open.* – 2021. – Vol. 5, № 7. – P. 763–769. – doi: 10.1002/jgh3.12582.
12. Targeting Inflammation and Downstream Protein Metabolism in Sarcopenia: A Brief Up-Dated Description of Concurrent Exercise and Leucine-Based Multimodal Intervention / Z. Xia, J. Cholewa, Y. Zhao [et al.] // *Front Physiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 434. – doi: 10.3389/fphys.2017.00434.
13. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis / P. Tandon, M. Raman, M. Mourtzakis [et al.] // *Hepatology.* – 2017. – Vol. 65, № 3. – P. 1044–1057. – doi: 10.1002/hep.29003.
14. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients with Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases / J.C. Lai, P. Tandon, W. Bernal [et al.] // *Hepatology.* – 2021. – Vol. 74, № 3. – P. 1611–1644. – doi: 10.1002/hep.32049.

15. Diagnosis and Pathogenesis of Sarcopenia in Chronic Liver Disease Using Liver Magnetic Resonance Imaging / A. Nakamura, T. Yoshimura, T. Sato [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 5. – P. e24676. – doi: 10.7759/cureus.24676.
16. Цирроз и фиброз печени. Клинические рекомендации / Российское общество по изучению печени; Российская гастроэнтерологическая ассоциация. – Москва, 2025. – 176 с.
17. World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals // WHO. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240094703>. – Текст : электронный.
18. Global epidemiology of cirrhosis – aetiology, trends and predictions / D.Q. Huang, N.A. Terrault, F. Tacke [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2023. – Vol. 20, № 6. – P. 388–398. – doi: 10.1038/s41575-023-00759-2.
19. Liver cirrhosis / P. Ginès, A. Krag, J.G. Abraldes [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398, № 10308. – P. 1359–1376. – doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X.
20. Global health estimates: Leading causes of death // WHO. – URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>. – Текст : электронный.
21. Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей для диагностики саркопении при циррозе печени / А.С. Островская, М.В. Маевская, К.М. Лобан [и др.] // *Медицинский совет*. – 2024. – № 15. – С. 126–134. – doi: 10.21518/ms2024-382.
22. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024625309 Российская Федерация. Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены : № 2024625078 : заявл. 08.11.2024 : опубл. 19.11.2024 / М.Ю. Надинская, Х.Б. Кодзоева, К.А. Гуляева [и др.] ; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

23. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction / C. Engelmann, J. Clària, G. Szabo [et al.] // *J Hepatol.* – 2021. – Vol. 75, Suppl 1. – P. S49–S66. – doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.002.
24. Prevalence of and associated factors for sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis / S. Tuo, Y.H. Yeo, R. Chang [et al.] // *Clin Nutr.* – 2024. – Vol. 43, № 1. – P. 84–94. – doi: 10.1016/j.clnu.2023.11.008.
25. Prevalence and associated factors of possible sarcopenia and sarcopenia: findings from a Chinese community-dwelling old adults cross-sectional study / J. Wang, C. Liu, L. Zhang [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 592. – doi: 10.1186/s12877-022-03286-y.
26. 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. – doi: 10.21518/ms2024-383.
27. Myosteatorsis and Frailty Factors associated with the occurrence of Complications in Cirrhotic patients: MYOFACC study / B.E. Khoury, S. Khazaka, N. Chalhoub [et al.] // *Ann Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2023. – Vol. 7, № 1. – P. 019–027. – doi: 10.29328/journal.acgh.1001041.
28. Clinical impact of sarcopenia assessment in patients with liver cirrhosis / G. Marasco, E. Dajti, F. Ravaioli [et al.] // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 15, № 4. – P. 377–388. – doi: 10.1080/17474124.2021.1848542.
29. Assessing the risk factors associated with sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a case–control study / L. Xiao, M. Dai, F. Zhao [et al.] // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13. – P. 21567. – doi: 10.1038/s41598-023-48955-z.
30. 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. – doi: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100.

31. Olde Damink, S.W. Interorgan ammonia trafficking in liver disease / S.W. Olde Damink, R. Jalan, C.H. Dejong // *Metab Brain Dis.* – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 169–181. – doi: 10.1007/s11011-008-9122-5.
32. Ковалева, А.Л. Роль нарушения кишечной проницаемости и кишечной микробиоты в формировании симптомов синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.28 / Ковалева Александра Леонидовна; науч. рук. Е.А. Полуэктова; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 166 с.
33. Фадеева, М.В. Микробиота кишечника при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.18. / Фадеева Мария Вадимовна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) ; Диссовет ДСУ 208.001.20]. – Москва, 2023. – 128 с.
34. Zhou, Y. Novel aspects of glutamine synthetase in ammonia homeostasis / Y. Zhou, T. Eid, B. Hassel // *Neurochem Int.* – 2020. – Vol. 140. – P. 104809. – doi: 10.1016/j.neuint.2020.104809.
35. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis / J. Qiu, C. Tsien, S. Thapalaya [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 303, № 8. – P. E983-E993. – doi: 10.1152/ajpendo.00183.2012.
36. Breen, L. Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: Interventions to counteract the “anabolic resistance” of ageing / L. Breen, S.M. Phillips // *Nutr Metab (Lond).* – 2011. – Vol. 8. – P. 68. – doi: 10.1186/1743-7075-8-68.
37. Гасанов, М.З. Молекулярные аспекты патогенеза саркопении при хронической болезни почек: интегративная роль mTOR / М.З. Гасанов // *Нефрология.* – 2018. – Т. 22, № 5. – С. 9–16. – doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16.

38. Sarcopenia in chronic liver disease: mechanisms and countermeasures / S.L. Allen, J.I. Quinlan, A. Dhaliwal [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2021. – Vol. 320, № 3. – P. G241–G257. – doi: 10.1152/ajpgi.00373.2020.
39. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism / J. Qiu, S. Thapaliya, A. Runkana [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013. – Vol. 110, № 45. – P. 18162–18167. – doi: 10.1073/pnas.1317049110.
40. Metabolic adaptation of skeletal muscle to hyperammonemia drives the beneficial effects of l-leucine in cirrhosis / G. Davuluri, D. Krokowski, B-J. Guan [et al.] // *J Hepatol.* – 2016. – Vol. 65, № 5. – P. 929–937. – doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.004.
41. Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplerosis and oxidative stress / G. Davuluri, A. Allawy, S. Thapaliya [et al.] // *J Physiol.* – 2016. – Vol. 594, № 24. – P. 7341–7360. – doi: 10.1113/JP272796.
42. Severe catabolic state after prolonged fasting in cirrhotic patients: effect of oral branched-chain amino-acid-enriched nutrient mixture / Y. Nakaya, N. Harada, S. Kakui [et al.] // *J Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 37, № 7. – P. 531–536. – doi: 10.1007/s005350200082.
43. Brosnan, J.T. Comments on metabolic needs for glucose and the role of gluconeogenesis / J.T. Brosnan // *Eur J Clin Nutr.* – 1999. – Vol. 53, Suppl 1. – P. S107–S111. – doi: 10.1038/sj.ejcn.1600748.
44. Tajiri, K. Branched-chain amino acids in liver diseases / K. Tajiri, Y. Shimizu // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 43. – P. 7620–7629. – doi: 10.3748/wjg.v19.i43.7620.
45. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis / C. Tsien, G. Davuluri, D. Singh [et al.] // *Hepatology.* – 2015. – Vol. 61, № 6. – P. 2018–2029. – doi: 10.1002/hep.27717.
46. Natural history of alcoholic myopathy: a 5-year study / R. Estruch, E. Sacanella, J. Fernández-Solá [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* – 1998. – Vol. 22, № 9. – P. 2023–2028.

47. Simon, L. Alcohol and Skeletal Muscle in Health and Disease / L. Simon, B.L. Bourgeois, P.E. Molina // *Alcohol Res.* – 2023. – Vol. 43, № 1. – P. 04. – doi: 10.35946/arcr.v43.1.04.
48. The importance of alcohol-induced muscle disease / V.R. Preedy, K. Ohlendieck, J. Adachi [et al.] // *J Muscle Res Cell Motil.* – 2003. – Vol. 24, № 1. – P. 55–63. – doi: 10.1023/a:1024842817060.
49. The effect of chronic alcohol ingestion on whole body and muscle protein synthesis--a stable isotope study / P.J. Pacy, V.R. Preedy, T.J. Peters [et al.] // *Alcohol Alcohol.* – 1991. – Vol. 26, № 5–6. – P. 505–513. – doi: 10.1093/oxfordjournals.alcalc.a045152.
50. Lang, C.H. Skeletal muscle protein synthesis and degradation exhibit sexual dimorphism after chronic alcohol consumption but not acute intoxication / C.H. Lang, R.A. Frost, T.C. Vary // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 292, № 6. – P. E1497-E1506. – doi: 10.1152/ajpendo.00603.2006.
51. Muscle damage produced by chronic alcohol consumption / E. Rubin, A.M. Katz, C.S. Lieber [et al.] // *Am J Pathol.* – 1976. – Vol. 83, № 3. – P. 499–516.
52. Alcohol Induces Zebrafish Skeletal Muscle Atrophy through HMGB1/TLR4/NF- κ B Signaling / W. Wen, C. Sun, Z. Chen [et al.] // *Life (Basel).* – 2022. – Vol. 12, № 8. – P. 1211. – doi: 10.3390/life12081211.
53. Lang, C.H. Strain-Dependent Differences for Suppression of Insulin-Stimulated Glucose Uptake in Skeletal and Cardiac Muscle by Ethanol / C.H. Lang, Z. Derdak, J.R. Wands // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2014. – Vol. 38, № 4. – P. 897–910. – doi: 10.1111/acer.12343.
54. Interleukin-15 and other myokines in chronic alcoholics / E. González-Reimers, C.M. Fernández-Rodríguez, F. Santolaria-Fernández [et al.] // *Alcohol Alcohol.* – 2011. – Vol. 46, № 5. – P. 529–533. – doi: 10.1093/alcalc/agr064.
55. Alcohol-induced autophagy contributes to loss in skeletal muscle mass / S. Thapaliya, A. Runkana, M.R. McMullen [et al.] // *Autophagy.* – 2014. – Vol. 10, № 4. – P. 677–690. – doi: 10.4161/auto.27918.

56. Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men / F. Saad, G. Röhrig, S. von Haehling [et al.] // *Gerontology*. – 2017. – Vol. 63, № 2. – P. 144–156. – doi: 10.1159/000452499.
57. Grossmann, M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies / M. Grossmann // *J Endocrinol*. – 2014. – Vol. 220, № 3. – P. R37-R55. – doi: 10.1530/JOE-13-0393.
58. Cesari, M. Frailty in Older Persons / M. Cesari, R. Calvani, E. Marzetti // *Clin Geriatr Med*. – 2017. – Vol. 33, № 3. – P. 293–303. – doi: 10.1016/j.cger.2017.02.002.
59. The association of testosterone with sarcopenia and frailty in chronic liver disease / L. Chrysavgis, M. Adamantou, A. Angelousi [et al.] // *Eur J Clin Invest*. – 2024. – Vol. 54, № 2. – P. e14108. – doi: 10.1111/eci.14108.
60. Rossetti, M.L. Androgen-mediated regulation of skeletal muscle protein balance / M.L. Rossetti, J.L. Steiner, B.S. Gordon // *Mol Cell Endocrinol*. – 2017. – Vol. 447. – P. 35–44. – doi: 10.1016/j.mce.2017.02.031.
61. Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications / M. Sinclair, M. Grossmann, P.J. Gow [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 244–251. – doi: 10.1111/jgh.12695.
62. Effect of liver transplantation on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of chronic alcoholic men with advanced liver disease / D.H. Van Thiel, S. Kumar, J.S. Gavalier [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. – 1990. – Vol. 14, № 3. – P. 478–481. – doi: 10.1111/j.1530-0277.1990.tb00507.x.
63. The Role of Androgens and Estrogens on Healthy Aging and Longevity / A.M. Horstman, E.L. Dillon, R.J. Urban [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2012. – Vol. 67, № 11. – P. 1140–1152. – doi: 10.1093/gerona/gls068.
64. Inhibition of aromatase improves nutritional status following portacaval anastomosis in male rats / S. Dasarathy, K.D. Mullen, M. Dodig [et al.] // *J Hepatol*. – 2006. – Vol. 45, № 2. – P. 214–220. – doi: 10.1016/j.jhep.2006.02.016.
65. A Comparison of Different Frailty Scores and Impact of Frailty on Outcome in Patients With Cirrhosis / S. Singh, S. Taneja, P. Tandon [et al.] // *J Clin Exp Hepatol*. – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. 398–408. – doi: 10.1016/j.jceh.2021.07.003.

66. A Sex-Stratified Prognostic Nomogram Incorporating Body Compositions for Long-Term Mortality in Cirrhosis / L. Hou, Y. Deng, X. Fan [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2021. – Vol. 45, № 2. – P. 403–413. – doi: 10.1002/jpen.1841.
67. Altered endogenous growth hormone secretory kinetics and diurnal GH-binding protein profiles in adults with chronic liver disease / R.C. Cuneo, P.E. Hickman, J.D. Wallace [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 1995. – Vol. 43, № 3. – P. 265–275. – doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb02031.x.
68. Insulin-Like Growth Factor-1 Deficiency and Cirrhosis Establishment / R.G. de la Garza, L.A. Morales-Garza, I. Martin-Estal [et al.] // *J Clin Med Res.* – 2017. – Vol. 9, № 4. – P. 233–247. – doi: 10.14740/jocmr2761w.
69. Mechanisms of sarcopenia in liver cirrhosis and the role of myokines / E. Geladari, T. Alexopoulos, M.D. Kontogianni [et al.] // *Ann Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 36, № 4. – P. 392–404. – doi: 10.20524/aog.2023.0804.
70. Sarcopenia in liver cirrhosis: Prevalence, pathophysiology and therapeutic strategies / R. Fox, K. Stenning, A. Slee [et al.] // *Anal Biochem.* – 2022. – Vol. 647. – P. 114581. – doi: 10.1016/j.ab.2022.114581.
71. A Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis / P. Tandon, G. Low, M. Mourtzakis [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 14, № 10. – P. 1473–1480.e3. – doi: 10.1016/j.cgh.2016.04.040.
72. Оценка мышечной силы с помощью кистевой динамометрии в российской популяции среднего и пожилого возраста и ее ассоциации с показателями здоровья / А.В. Капустина, С.А. Шальнова, В.А. Куценко [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2023. – Т. 22, № 8S. – С. 3792.
73. Handgrip Strength Adds More Prognostic Value to the Model for End-Stage Liver Disease Score Than Imaging-Based Measures of Muscle Mass in Men With Cirrhosis / M. Sinclair, B. Chapman, R. Hoermann [et al.] // *Liver Transpl.* – 2019. – Vol. 25, № 10. – P. 1480–1487. – doi: 10.1002/lt.25598.
74. Mid-Upper Arm Circumference as an Alternative Screening Instrument to Appendicular Skeletal Muscle Mass Index for Diagnosing Sarcopenia / F-J. Hu, H. Liu,

- X-L. Liu [et al.] // *Clin Interv Aging*. – 2021. – Vol. 16. – P. 1095–1104. – doi: 10.2147/CIA.S311081.
75. Sinclair, M. Controversies in Diagnosing Sarcopenia in Cirrhosis-Moving from Research to Clinical Practice / M. Sinclair // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 10. – P. 2454. – doi: 10.3390/nu11102454.
76. Гавриленко, Д.И. Нарушения питания при хронических заболеваниях печени. Часть 2. Оценка саркопении и коррекция нарушений питания / Д.И. Гавриленко, Т.Е. Гавриленко, Е.В. Родина // *Вестник ВГМУ*. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 27–34.
77. Bioelectrical Impedance Analysis and Mid-Upper Arm Muscle Circumference Can Be Used to Detect Low Muscle Mass in Clinical Practice / D. Gort-van Dijk, L.B.M. Weerink, M. Milovanovic [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 7. – P. 2350. – doi: 10.3390/nu13072350.
78. Detection of Sarcopenia in Patients with Liver Cirrhosis Using the Bioelectrical Impedance Analysis / D. Bozic, I. Grgurevic, B. Mamic [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, № 15. – P. 3335. – doi: 10.3390/nu15153335.
79. Molecular Mechanisms and Treatment of Sarcopenia in Liver Disease: A Review of Current Knowledge / H. Kamimura, T. Sato, K. Natsui [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, № 3. – P. 1425. – doi: 10.3390/ijms22031425.
80. Kallwitz, E.R. Sarcopenia and liver transplant: The relevance of too little muscle mass / E.R. Kallwitz // *World J Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 21, № 39. – P. 10982–10993. – doi: 10.3748/wjg.v21.i39.10982.
81. Assessment of muscle mass depletion in chronic liver disease: Dual-energy x-ray absorptiometry compared with computed tomography / C. Lindqvist, T.B. Brismar, A. Majeed [et al.] // *Nutrition*. – 2019. – Vol. 61. – P. 93–98. – doi: 10.1016/j.nut.2018.10.031.
82. Diagnosing Sarcopenia in Male Patients With Cirrhosis by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Estimates of Appendicular Skeletal Muscle Mass / G. Belarmino, M.C. Gonzalez, P. Sala [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. – 2018. – Vol. 42, № 1. – P. 24–36. – doi: 10.1177/0148607117701400.

83. New anthropometric and biochemical models for estimating appendicular skeletal muscle mass in male patients with cirrhosis / G. Belarmino, R.S. Torrinhas, N.V. Magalhães [et al.] // *Nutrition*. – 2021. – Vol. 84. – P. 111083. – doi: 10.1016/j.nut.2020.111083.
84. Validation of cutoffs for skeletal muscle mass index based on computed tomography analysis against dual energy X-ray absorptiometry in patients with cirrhosis: the KIRRHOS study / A. Georgiou, G.V. Papatheodoridis, A. Alexopoulou [et al.] // *Ann Gastroenterol*. – 2020. – Vol. 33, № 1. – P. 80–86. – doi: 10.20524/aog.2019.0432.
85. Optimal Skeletal Muscle Mass Index Cut-Off Values for Presarcopenia Evaluated by Computed Tomography against Dual-Energy X-ray Absorptiometry in Patients with Chronic Liver Disease / K. Ohashi, T. Ishikawa, A. Hoshii [et al.] // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. 1419. – doi: 10.3390/jcm10071419.
86. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences / R.A. Fielding, B. Vellas, W.J. Evans [et al.] // *J Am Med Dir Assoc*. – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 249–256. – doi: 10.1016/j.jamda.2011.01.003.
87. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia / L-K. Chen, L-K. Liu, J. Woo [et al.] // *J Am Med Dir Assoc*. – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 95–101. – doi: 10.1016/j.jamda.2013.11.025.
88. Use of Dual X-ray Absorptiometry in men with advanced cirrhosis to predict sarcopenia-associated mortality risk / M. Sinclair, R. Hoermann, A. Peterson [et al.] // *Liver Int*. – 2019. – Vol. 39, № 6. – P. 1089–1097. – doi: 10.1111/liv.14071.
89. Arm lean mass determined by dual-energy X-ray absorptiometry is superior to characterize skeletal muscle and predict sarcopenia-related mortality in cirrhosis / C.S. Eriksen, N. Kimer, C. Suetta [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2021. – Vol. 320, № 5. – P. G729–G740. – doi: 10.1152/ajpgi.00478.2020.
90. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: 2020 SARCUS update / S. Perkisas, S. Bastijns, S. Baudry [et al.] // *Eur Geriatr Med*. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 45–59. – doi: 10.1007/s41999-020-00433-9.

91. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis / European Association for the Study of the Liver // *J Hepatol.* – 2018. – Vol. 69, № 2. – P. 406–460. – doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
92. Unlocking the Power of Late-Evening Snacks: Practical Ready-to-Prescribe Chart Menu for Patients with Cirrhosis / L. Leoni, F. Valoriani, R. Barbieri [et al.] // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15, № 15. – P. 3471. – doi: 10.3390/nu15153471.
93. Effects of Late Evening Snack on Cirrhotic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Guo, Z. Tian, N. Jiang [et al.] // *Gastroenterol Res Pract.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 9189062. – doi: 10.1155/2018/9189062.
94. Review article: impact of exercise on physical frailty in patients with chronic liver disease / F.R. Williams, A. Berzigotti, J.M. Lord [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2019. – Vol. 50, № 9. – P. 988–1000. – doi: 10.1111/apt.15491.
95. Exercise training as an intervention for frailty in cirrhotic patients on the liver transplant waiting list: A systematic review / T.M. Loschi, M.D.T.A. Baccan, B. Della Guardia [et al.] // *World J Hepatol.* – 2023. – Vol. 15, № 10. – P. 1153–1163. – doi: 10.4254/wjh.v15.i10.1153.
96. Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice / P. Tandon, K.P. Ismond, K. Riess [et al.] // *J Hepatol.* – 2018. – Vol. 69, № 5. – P. 1164–1177. – doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.017.
97. Strength and Hypertrophy Adaptations Between Low- vs. High-Load Resistance Training: A Systematic Review and Meta-analysis / B.J. Schoenfeld, J. Grgic, D. Ogborn [et al.] // *J Strength Cond Res.* – 2017. – Vol. 31, № 12. – P. 3508–3523. – doi: 10.1519/JSC.0000000000002200.
98. Brustia, R. Physical exercise in cirrhotic patients: Towards prehabilitation on waiting list for liver transplantation. A systematic review and meta-analysis / R. Brustia, E. Savier, O. Scatton // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 42, № 3. – P. 205–215. – doi: 10.1016/j.clinre.2017.09.005.
99. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list / A. Duarte-Rojo, A.

Ruiz-Margáin, A.J. Montaña-Loza [et al.] // *Liver Transpl.* – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 122–139. – doi: 10.1002/lt.24958.

100. Home Exercise Training Improves Exercise Capacity in Cirrhosis Patients: Role of Exercise Adherence / C. Kruger, M.L. McNeely, R.J. Bailey [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 99. – doi: 10.1038/s41598-017-18320-y.

101. Anand, A.C. Nutrition and Muscle in Cirrhosis / A.C. Anand // *J Clin Exp Hepatol.* – 2017. – Vol. 7, № 4. – P. 340–357. – doi: 10.1016/j.jceh.2017.11.001.

102. Resistance Training Increases Muscle Strength and Muscle Size in Patients With Liver Cirrhosis / L. Aamann, G. Dam, M. Borre [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 18, № 5. – P. 1179-1187.e6. – doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.058.

103. Emerging drugs for the treatment of sarcopenia in cirrhosis of the liver / S. Di Cola, S. Khan, L. Lapenna [et al.] // *Expert Opin Emerg Drugs.* – 2024. – Vol. 29, № 2. – P. 81–91. – doi: 10.1080/14728214.2024.2332428.

104. Effect of branched-chain amino acid supplements on muscle strength and muscle mass in patients with liver cirrhosis / H. Uojima, S. Sakurai, H. Hidaka [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol. 29, № 12. – P. 1402–1407. – doi: 10.1097/MEG.0000000000000968.

105. Supplementation with branched-chain amino acids ameliorates hypoalbuminemia, prevents sarcopenia, and reduces fat accumulation in the skeletal muscles of patients with liver cirrhosis / Y. Kitajima, H. Takahashi, T. Akiyama [et al.] // *J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 53, № 3. – P. 427–437. – doi: 10.1007/s00535-017-1370-x.

106. Levocarnitine Use Is Associated With Improvement in Sarcopenia in Patients With Liver Cirrhosis / A. Hiramatsu, H. Aikata, S. Uchikawa [et al.] // *Hepatol Commun.* – 2019. – Vol. 3, № 3. – P. 348–355. – doi: 10.1002/hep4.1309.

107. Effect of levocarnitine administration in patients with chronic liver disease / K. Ohashi, T. Ishikawa, A. Hoshii [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2020. – Vol. 20, № 5. – P. 94. – doi: 10.3892/etm.2020.9222.

108. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: A randomised controlled trial / M. Sinclair, M. Grossmann, R. Hoermann [et al.] // *J Hepatol.* – 2016. – Vol. 65, № 5. – P. 906–913. – doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.007.

109. Fat-free muscle mass in magnetic resonance imaging predicts acute-on-chronic liver failure and survival in decompensated cirrhosis / M. Praktiknjo, M. Book, J. Luetkens [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67, № 3. – P. 1014–1026. – doi: 10.1002/hep.29602.
110. Sarcopenia associated with portosystemic shunting is reversed by follistatin / S. Dasarathy, A.J. McCullough, S. Muc [et al.] // *J Hepatol*. – 2011. – Vol. 54, № 5. – P. 915–921. – doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.032.
111. Follistatin: a novel therapeutic for the improvement of muscle regeneration / B.C. Yaden, J.E. Croy, Y. Wang [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2014. – Vol. 349, № 2. – P. 355–371. – doi: 10.1124/jpet.113.211169.
112. Continuous terlipressin infusion is associated with improved diet intake and muscle strength in patients awaiting liver transplant / B. Chapman, P. Gow, M. Sinclair [et al.] // *JHEP Rep*. – 2019. – Vol. 1, № 2. – P. 107–113. – doi: 10.1016/j.jhepr.2019.05.002.
113. Туркина, А.А. Влияние альбумина на долгосрочный жизненный прогноз у пациентов с циррозом печени : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.30. / Туркина Анастасия Андреевна; [Место защиты: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) ; Диссовет ДСУ 208.001.17]. – Москва, 2023. – 134 с.
114. Interventions to improve sarcopenia in cirrhosis: A systematic review / M. Naseer, E.P. Turse, A. Syed [et al.] // *World J Clin Cases*. – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. 156–170. – doi: 10.12998/wjcc.v7.i2.156.
115. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis / A. Kumar, G. Davuluri, R.N.E. Silva [et al.] // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 65, № 6. – P. 2045–2058. – doi: 10.1002/hep.29107.
116. Rifaximin enhances the L-carnitine-mediated preventive effects on skeletal muscle atrophy in cirrhotic rats by modulating the gut-liver-muscle axis / K. Murata, K. Kaji, N. Nishimura [et al.] // *Int J Mol Med*. – 2022. – Vol. 50, № 2. – P. 101. – doi: 10.3892/ijmm.2022.5157.
117. Changes in the Body Composition and Nutritional Status after Long-term Rifaximin Therapy for Hyperammonemia in Japanese Patients with Hepatic

Encephalopathy / T. Ishikawa, S. Endo, M. Imai [et al.] // Intern Med. – 2020. – Vol. 59, № 20. – P. 2465–2469. – doi: 10.2169/internalmedicine.5094-20.

118. Treatment with L-ornithine-L-aspartate infusion restores muscle protein synthesis responsiveness to feeding in patients with cirrhosis / N. Reynolds, S. Downie, K. Smith [et al.] // J Hepatol. – 1999. – Vol. 31, № 1. – P. 30.

119. Efficacy of l-Ornithine l-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / R.F. Butterworth, G. Kircheis, N. Hilger [et al.] // J Clin Exp Hepatol. – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 301–313. – doi: 10.1016/j.jceh.2018.05.004.

120. Haüssinger, D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance / D. Haüssinger // Biochem J. – 1990. – Vol. 267, № 2. – P. 281–290. – doi: 10.1042/bj2670281.

121. Efficacy of L-ornithine L-aspartate for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials / Q. He, C. Mao, Z. Chen [et al.] // Arab J Gastroenterol. – 2024. – Vol. 25, № 2. – P. 84–92. – doi: 10.1016/j.ajg.2024.01.006.

122. L-ornithine-L-aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action / C. Rose, A. Michalak, P. Pannunzio [et al.] // Metab Brain Dis. – 1998. – Vol. 13, № 2. – P. 147–157. – doi: 10.1023/a:1020613314572.

123. Butterworth, R.F. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for the Treatment of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Evidence for Novel Hepatoprotective Mechanisms / R.F. Butterworth, K. Gruengreiff // J Clin Exp Hepatol. – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. 1–5. – doi: 10.47739/1044.

124. Randomised clinical trial: L-ornithine-L-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS / M. Bai, C. He, Z. Yin [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 63–71. – doi: 10.1111/apt.12795.

125. Effect of l-ornithine l-aspartate against thioacetamide-induced hepatic damage in rats / A.K. Najmi, K.K. Pillai, S.N. Pal [et al.] // Indian J Pharmacol. – 2010. – Vol. 42, № 6. – P. 384–387. – doi: 10.4103/0253-7613.71926.

126. The role of nitric oxide in the modulation of hepatic microcirculation and tissue oxygenation in an experimental model of hepatic steatosis / S. Ijaz, W. Yang, M.C. Winslet [et al.] // *Microvasc Res.* – 2005. – Vol. 70, № 3. – P. 129–136. – doi: 10.1016/j.mvr.2005.08.001.
127. Плотникова, Е.Ю. Астения и утомление при гипераммониемии: этиопатогенез и методы коррекции / Е.Ю. Плотникова, М.Н. Синькова, Л.К. Исаков // *Медицинский совет.* – 2022. – № 21–1. – С. 95–104. – doi: 10.21518/2079-701X-2021-21-1-95-104.
128. Treatment of cirrhotic rats with L-ornithine-L-aspartate enhances urea synthesis and lowers serum ammonia levels / R. Gebhardt, G. Beckers, F. Gaunitz [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1997. – Vol. 283, № 1. – P. 1–6.
129. Age-related loss of nitric oxide synthase in skeletal muscle causes reductions in calpain S-nitrosylation that increase myofibril degradation and sarcopenia / G. Samengo, A. Avik, B. Fedor [et al.] // *Aging Cell.* – 2012. – Vol. 11, № 6. – P. 1036–1045. – doi: 10.1111/acel.12003.
130. Oral Intake of L-Ornithine-L-Aspartate Is Associated with Distinct Microbiome and Metabolome Changes in Cirrhosis / A. Horvath, J. Traub, B. Aliwa [et al.] // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, № 4. – P. 748. – doi: 10.3390/nu14040748.
131. L-ornithine L-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: possible effects on the brain-muscle axis? / Y. Pasha, S. Taylor-Robinson, R. Leech [et al.] // *Gut.* – 2018. – Vol. 67, Suppl 2. – P. A129. – doi: 10.1136/gutjnl-2018-BSGAbstracts.233.
132. The model for the end-stage liver disease and Child-Pugh score in predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and esophageal variceal bleeding / D. Benedeto-Stojanov, A. Nagorni, G. Bjelaković [et al.] // *Vojnosanit Pregl.* – 2009. – Vol. 66, № 9. – P. 724–728. – doi: 10.2298/vsp0909724b.
133. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis / European Association for the Study of the Liver // *J Hepatol.* – 2010. – Vol. 53, № 3. – P. 397–417. – doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004.

134. Av, S.P. Hepatic encephalopathy: pathophysiology and advances in therapy / S.P. Av // *Trop Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 4–10.
135. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis / C. Ripoll, R. Groszmann, G. Garcia-Tsao [et al.] // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133, № 2. – P. 481–488. – doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.024.
136. Mid-arm muscle circumference cutoff points in patients with cirrhosis: Low muscle mass related to malnutrition predicts mortality / C. Saueressig, B.C. Alves, V.C. Luft [et al.] // *Nutrition.* – 2024. – Vol. 125. – P. 112471. – doi: 10.1016/j.nut.2024.112471.
137. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves / X. Robin, N. Turck, A. Hainard [et al.] // *BMC Bioinformatics.* – 2011. – Vol. 12. – P. 77. – doi: 10.1186/1471-2105-12-77.
138. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS) / A.J. Cruz-Jentoft, F. Landi, S.M. Schneider [et al.] // *Age Ageing.* – 2014. – Vol. 43, № 6. – P. 748–759. – doi: 10.1093/ageing/afu115.
139. Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management / A. Kashani, C. Landaverde, V. Medici [et al.] // *QJM.* – 2008. – Vol. 101, № 2. – P. 71–85. – doi: 10.1093/qjmed/hcm121.
140. Use of Dual X-ray Absorptiometry in men with advanced cirrhosis to predict sarcopenia-associated mortality risk / M. Sinclair, R. Hoermann, A. Peterson [et al.] // *Liver Int.* – 2019. – Vol. 39, № 6. – P. 1089–1097. – doi: 10.1111/liv.14071.
141. Evaluation of handgrip strength as a predictor of sarcopenia in patients with HCV-related cirrhosis / M.M. Salama, E.M. Bayoumi, M.M. Sayed [et al.] // *Egypt Liver J.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – Art. № 24. – doi: 10.1186/s43066-023-00261-z.
142. Sarcopenia is Closely Associated with Frailty in Decompensated Cirrhosis / S. Gnanadeepam, A.M. Janeela, U. Zachariah [et al.] // *J Clin Exp Hepatol.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 237–238. – doi: 10.1016/j.jceh.2021.09.021.
143. Durand, F. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD / F. Durand, D. Valla // *J Hepatol.* – 2005. – Vol. 42, № 1. – P. S100–S107.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Классификация степени тяжести цирроза печени по Чайлд-Тюркотт-Пью (Child-Turcotte-Pugh) [141]

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина (мг/дл)	< 2.0	2 – 3	> 3.0
Уровень альбумина (мг/л)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
Удлиннение ПВ (сек.)	1 – 3	4 – 6	> 6.0
Общее количество баллов			Класс
5 – 6			А
7 – 9			В
10 – 15			С

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Стадии печеночной энцефалопатии согласно модифицированным критериям West Haven и ISHEN

West Haven критерии, включая минимальную печеночную энцефалопатию	ISHEN	Описание	Предлагаемые оперативные критерии	Комментарий
Печеночной энцефалопатии нет		<ul style="list-style-type: none"> Нет симптомов и анамнеза печеночной энцефалопатии 	Скорость психомоторных функций по результатам психометрического / нейропсихологического тестирования или результаты нейрофизиологического исследования в пределах референсных значений.	
Минимальная	Скрытая	<ul style="list-style-type: none"> Клинических признаков печеночной энцефалопатии нет. Снижена скорость психомоторных функций по результатам психометрического / нейропсихологического тестирования или выявлены изменения при проведении нейрофизиологического исследования 	Снижена скорость психомоторных функций по результатам психометрического / нейропсихологического тестирования или изменены результаты нейрофизиологического исследования.	Нет универсальных критериев диагностики. Требуется локальные стандарты и опытный оператор.

Продолжение Таблицы Б.1

1 стадия		<ul style="list-style-type: none"> · Дефицит понимания · Эйфория или тревога · Снижение концентрации внимания · Нарушение сложения или вычитания · Изменение ритма сна 	Ориентация во времени и пространстве сохранена (см. ниже). При клиническом обследовании или лицами, осуществляющим уход, обнаруживаются некоторые когнитивные/поведенческие нарушения по отношению к обычному состоянию пациента.	Клинические данные обычно не воспроизводимы.
2 стадия	Явная	<ul style="list-style-type: none"> · Вялость или апатия · Дезориентация во времени · Явное изменение личности · Неадекватное поведение <ul style="list-style-type: none"> · Диспраксия · Астериксис 	Дезориентация во времени (неправильно названы как минимум три из следующих критериев: текущая дата, день недели, месяц, время года или год) ± упомянутые симптомы предыдущей стадии.	Клинические данные варьируют, но в некоторой степени воспроизводимы.
3 стадия		<ul style="list-style-type: none"> · Сонливость до полуступора · Сохранность реакции на раздражители · Спутанность сознания · Выраженная дезориентация · Неадекватное поведение 	Дополнительно к дезориентации во времени появляется дезориентация в пространстве (неправильно названы как минимум три из следующих признаков: страна, область [или регион], город или место)	Клинические данные в некоторой степени воспроизводимы.

Продолжение Таблицы Б.1

4 стадия		· Кома	Отсутствие реакции даже на болевые раздражители	Клинические данные обычно воспроизводимы.
----------	--	--------	---	---