

Возможности лечения саркопении при циррозе печени гипоаммониемическими средствами

А.С. Островская^{1✉}, ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru, М.В. Маевская¹, К.М. Лобан², М.С. Жаркова¹, М.П. Шапка¹, Е.А. Васильцова¹, Ю.О. Чвилева¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Применение гипоаммониемического средства в лечении саркопении при циррозе печени имеет потенциал позитивного влияния на мышечную массу, силу и функцию, учитывая патогенетические основы саркопении при циррозе печени. **Цель.** Сравнить массу, силу и функцию мышц, а также уровень аммиака капиллярной крови у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в двух группах с применением L-орнитин-L-аспартата (LOLA) и без него.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование. Группа исследования – пациенты с декомпенсированным циррозом печени различной этиологии и гипераммониемией, в комплексной терапии которых применялся гипоаммониемический препарат LOLA; группа сравнения – пациенты с циррозом печени, гипераммониемией и саркопенией без применения LOLA. Всем пациентам выполнялась оценка мышечной массы (объем мышц плеча, скелетно-мышечные индексы методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии), силы (динамометрия, тест «встань со стула») и функции (тесты краткой батареи физической активности).

Результаты. Проанализированы данные 42 пациентов: 30 – в группе исследования и 12 – в группе сравнения. В группе исследования доля пациентов со сниженной мышечной массой уменьшилась с 76,67 до 73,33% ($p = 0,012$). Средний объем мышц плеча в группе исследования – 20,86 см, через 3 мес. после лечения – 21,35 см ($p = 0,072$). Рост показателя объема мышц плеча и изменения скелетно-мышечных индексов верхних конечностей свидетельствуют об увеличении массы мышц. В группе исследования средний показатель мышечной массы при кистевой динамометрии возрос с 20,53 до 22,48 кг через 3 мес. терапии ($p = 0,011$). Прирост динамометрии показывает увеличение мышечной силы на фоне лечения с применением LOLA. Отмечен прирост показателя тестов равновесия, определяющих функцию мышц ($p < 0,001$). Уровень аммиака капиллярной крови значимо не менялся в обеих группах.

Заключение. В исследовании показано статистически значимое увеличение массы, силы и функции мышц у пациентов с циррозом печени и гипераммониемией на фоне включения в терапию декомпенсированного цирроза печени LOLA.

Ключевые слова: гипераммониемия, гипоаммониемическая терапия, L-орнитин-L-аспартат, LOLA, методы оценки саркопении, мышечная масса, функция мышц, сила мышц

Для цитирования: Островская АС, Маевская МВ, Лобан КМ, Жаркова МС, Шапка МП, Васильцова ЕА, Чвилева ЮО, Ивашкин ВТ. Возможности лечения саркопении при циррозе печени гипоаммониемическими средствами. *Медицинский совет*. 2024;18(15):51–60. <https://doi.org/10.21518/ms2024-383>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of treating sarcopenia in liver cirrhosis with hypoammonemic agents

Anna S. Ostrovskaya^{1✉}, ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru, Marina V. Maevskaya¹, Konstantin M. Loban², Maria S. Zharkova¹, Margarita P. Shapka¹, Ekaterina A. Vasiltssova¹, Yulia O. Chvileva¹, Vladimir T. Ivashkin¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The use of hypoammonemic agents to treat sarcopenia in liver cirrhosis has the potential to positively affect muscle mass, strength and function, given the pathogenetic basis of sarcopenia in liver cirrhosis.

Aim. To compare muscle mass, strength and function, as well as capillary blood ammonia levels in patients with decompensated liver cirrhosis in two groups with and without use of L-ornithine-L-aspartate (LOLA).

Materials and methods. A prospective cohort study was conducted. The treatment group included patients with decompensated liver cirrhosis of various etiologies and hyperammonemia, who received a hypoammonemic agent (LOLA) as part of complex therapy; the comparator group included patients with liver cirrhosis, hyperammonemia and sarcopenia, who did not receive LOLA. All patients underwent measurements of muscle mass (shoulder muscle volume, skeletal muscle mass indices (SMI) measured by dual-energy X-ray absorptiometry), strength (dynamometry, chair stand test) and function (short physical performance battery).

Results. An analysis of clinical outcomes included 42 patients: 30 from the treatment group and 12 from the comparator group. In the treatment group, the proportion of patients with reduced muscle mass decreased from 76.67% to 73.33% ($p = 0.012$).

The average shoulder muscle volume in the treatment group was 20.86 cm, which reached 21.35 cm ($p = 0.072$) at 3 months of therapy. The growth in shoulder muscle values and changes in the skeletal muscle indices for the upper limbs showed an increase in muscle mass. In the treatment group, mean muscle mass values measured by handheld dynamometry (HHD) increased from 20.53 to 22.48 kg at 3 months of therapy ($p = 0.011$). The increase in dynamometry scores demonstrated an increase in muscle strength during LOLA therapy. The increase in balance test scores determining muscle function was reported ($p < 0.001$). The capillary blood ammonia levels did not change significantly in both groups.

Conclusion. The study showed a significant increase in muscle mass, strength and function in patients with liver cirrhosis and hyperammonemia, receiving LOLA as part of decompensated liver cirrhosis therapy.

Keywords: hyperammonemia, hypoammonemic therapy, L-ornithine-L-aspartate, LOLA, sarcopenia assessment techniques, muscle mass, muscle function, muscle strength

For citation: Ostrovskaya AS, Maevskaya MV, Loban KM, Zharkova MS, Shapka MP, Vasiltsova EA, Chvileva YuO, Ivashkin VT. Possibilities of treating sarcopenia in liver cirrhosis with hypoammonemic agents. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):51–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-383>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) – заболевание, которое приводит к развитию большого числа осложнений: асцита, кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка, печеночной энцефалопатии, дисфункции / острого повреждения почек и гепаторенального синдрома, инфекционных осложнений, саркопении [1]. При декомпенсированном ЦП саркопения встречается в 70% случаев [2], что значительно превышает показатели в общей популяции пожилых людей [3, 4].

Современное определение саркопении предполагает прогрессирующее системное заболевание скелетных мышц, связанное с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, таких как падения, переломы, физическая инвалидность и смерть [5]. В ряде исследований показано, что саркопения при ЦП ассоциируется со снижением качества жизни, декомпенсацией заболевания и повышенным риском смерти [6–8]. По данным недавнего метаанализа 22 исследований с участием 6965 пациентов с ЦП, распространенность саркопении у пациентов с ЦП составила 37,5%, а выживаемость была значимо снижена. 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 – 93,4; 82,0 и 74,2% соответственно [9]. В патогенезе саркопении при ЦП играют роль следующие факторы:

- хроническое катаболическое состояние;
- повышенные энергозатраты;
- изменение уровня циркулирующих гормонов;
- снижение синтеза белка;
- асцит;
- портосистемное шунтирование;
- определенный вклад в эти процессы вносит плохой аппетит [10].

Основным звеном патогенеза саркопении при ЦП считается гипераммониемия [11]. Печень играет ключевую роль в детоксикации аммиака, которая происходит в перипортальных гепатоцитах, где связывание аммиака в орнитиновом цикле с аминокислотами ведет к образованию

его нетоксичной формы – мочевины. Помимо печени детоксикация аммиака осуществляется в скелетных мышцах, где он используется в реакции синтеза глутамина при участии фермента глутаминсинтетазы [12]. При снижении детоксикационной функции печени в условиях портосистемного шунтирования возможность преобразования аммиака в нетоксичную мочевину уменьшается. Тогда функцию детоксикации аммиака берут на себя скелетные мышцы. В условиях избытка аммиака глутаминсинтазная реакция в мышцах истощается, следствием является снижение мышечной массы [13]. Ряд авторов считают, что повышенная утилизация аммиака скелетными мышцами служит защитным механизмом при ЦП, направленным на предотвращение нейротоксичности аммиака [14].

В скелетных мышцах постоянно происходит процесс синтеза и распада белка [15] под воздействием таких факторов, как физическая активность и потребление белка с пищей. Эти изменения поддерживают баланс мышечного белка, обмен которого регулируется несколькими ключевыми молекулярными путями. Одним из основных участников каскада регуляции мышечной массы служит белок – мишень рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin), известный как mTOR. Также важная роль отводится сателлитным клеткам и убиквитин-протеасомному пути [16]. При ЦП происходит дисрегуляция этих каскадных реакций за счет воспаления, гиподинамии, митохондриальной дисфункции и активации миостатина через NF-κB (ядерный фактор каппа-би – зависимый путь), что приводит к преобладанию процессов распада мышц над их синтезом [11, 14, 17]. Эксперименты *in vitro* показали, что индуцированная гипераммониемией активация NF-κB связана с увеличением экспрессии миостатина – ингибитора миогенеза и уменьшением диаметра миотрубочек [14]. 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 [18, 19]. При ЦП высокие концентрации аммиака приводят к уменьшению количества промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот, что ведет

к снижению синтеза аденозинтрифосфата [20] 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 [20]. Эти процессы способствуют подавлению системы антиоксидантной защиты и, в свою очередь, приводят к потере мышечной массы и повреждению тканей.

В исследованиях показано, что ночное голодание ускоряет процесс окисления жиров, глюконеогенез, кетогенез и катаболизм у пациентов с ЦП по сравнению со здоровыми людьми [21]. Из-за усиленного глюконеогенеза в качестве источника энергии часто используются аминокислоты [22], что приводит к низкой концентрации аминокислот с разветвленной боковой цепью в скелетных мышцах у пациентов с ЦП [23]. В условиях дефицита аминокислот у пациентов с ЦП происходит активация пути интегрированного стрессового ответа, приводящая к нарушению сигнализации mTORC1 и увеличению аутофагии [18, 24], что может способствовать развитию саркопении.

Поскольку гипераммониемия играет важную многофакторную роль в патогенезе саркопении при ЦП, представляется обоснованным предположение о том, что меры, направленные на уменьшение концентрации аммиака в крови и скелетных мышцах, помогут справиться с саркопенией. Это предположение обосновано результатами ряда научных работ. Так, в исследовании A. Kumar et al. в животной модели аммиакснижающая терапия (комбинация рифаксимины и L-орнитин-L-аспартата (LOLA)) привела к увеличению мышечной массы за счет уменьшения уровня миостатина и провоспалительных цитокинов [25]. Лечение крыс с портосистемным анастомозом с помощью 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 [25]. В другом исследовании комбинация рифаксимины с L-карнитином показала ингибирующее действие последнего на истощение скелетных мышц в животной модели ЦП и стеатогепатита [26]. Влияние на мышечную атрофию в исследовании было связано с улучшением сывороточного и печеночного уровня инсулиноподобного фактора роста-1, а также функции митохондрий скелетных мышц.

T. Ishikawa et al. было проведено клиническое исследование с применением рифаксимины в течение 24 нед. у 21 пациента. Группа была разнородной и включала пациентов с ЦП, портосистемным шунтированием, ГЦК. Было показано, что применение рифаксимины привело к значительному снижению уровня аммиака, улучшению нутритивного статуса и альбумино-билирубинового соотношения как отражения функции печени, при этом значительного влияния на скелетно-мышечный индекс (СМИ), определяемый методом компьютерной томографии (КТ), выявлено не было [27]. В более раннем исследовании участвовали 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 [28]. 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. Крупные мета-анализы показали эффективность препарата в снижении уровня аммиака у пациентов с ЦП [29, 30].

Поскольку L-орнитин является ключевым промежуточным продуктом цикла мочевины, он способен стимулировать превращение аммиака в мочевины остаточными перипортальными гепатоцитами [31]. 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 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 [32].

Помимо гипоаммониемического эффекта LOLA в механизме воздействия на саркопению играют роль его другие свойства. Например, появляется все больше доказательств того, что LOLA обладает гепатопротекторными свойствами у пациентов с ЦП [33]. Они основаны на результатах клинических испытаний LOLA, в ходе которых наблюдалось улучшение параметров печеночных трансаминаз и билирубина, а также протромбинового времени [34]. В исследовании A. Horvath et al. представлены данные о влиянии LOLA на инсулиноподобный фактор роста-1: его снижение у пациентов в группе LOLA позволяет предположить потенциальный эффект в отношении саркопении при заболеваниях печени [35]. В исследовании, проведенном среди пациентов с компенсированным ЦП и минимальным уровнем печеночной энцефалопатии, изучался эффект перорального приема LOLA на саркопению. Так, 34 пациента были рандомизированы в две группы: группу лечения, получавшую пероральный LOLA в дозировке 6 г 3 раза в день, и группу сравнения, получавшую плацебо в течение 12 нед. В группе LOLA среднее увеличение толщины кожной складки бицепса составило 1,5 мм, в то время как в группе плацебо среднее уменьшение составило 1,0 мм ($p = 0,05$). Ограничение: исследование представлено в форме реферата, поэтому не удалось обнаружить различия в мышечных показателях (сила хвата рукой и тест на 6-минутную ходьбу) между двумя группами [36].

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. Это послужило основанием для организации клинического исследования возможности применения LOLA у пациентов с ЦП, саркопенией и гипераммониемией.

Цель исследования – сравнить массу, силу и функции скелетных мышц, а также уровень аммиака капиллярной крови у пациентов с декомпенсированным ЦП в двух группах с добавлением к терапии LOLA (международное непатентованное название – орнитин) и без него.

Оценивая саркопению при ЦП, важно провести ряд тестов, позволяющих исследовать мышечную силу, массу и функцию. Для этого применяются тесты краткой батареи физической активности [37]. Наиболее показательные из них – тесты для поддержания равновесия и тест с подъемом со стула. Для оценки мышечной силы используют метод кистевой динамометрии, которая является доступным и экономически эффективным способом определения мышечной силы пациента [38]. Слабая сила сжатия кисти является важной диагностической характеристикой саркопении. Мышечная масса оценивается по антропометрическим показателям с измерением объема мышц плеча (ОМП) [39] и более точным инструментальным методам – КТ, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА, dual X-ray absorptiometry (DXA)), ультразвуковому методу, биоимпедансному анализу, магнитно-резонансной томографии [40]. Для подтверждения саркопении в клинической практике рекомендуется использовать ДРА, а в научных исследованиях – ДРА, биоимпедансный анализ, КТ или магнитно-резонансную томографию [5].

Учитывая, что ДРА является более простым, дешевым, доступным методом с меньшей лучевой нагрузкой, ее использование для оценки мышечной массы у пациентов с ЦП может иметь преимущество. Для оценки мышечной массы методом ДРА рассчитываются СМИ. По нашим данным [41], для оценки мышечной массы пациентов с декомпенсированным ЦП и наличием отеков нижних конечностей преимущество перед стандартным СМИ по чувствительности, специфичности и точности как для мужчин, так и для женщин имеет СМИ верхних конечностей (ВК), который позволяет исключить влияние отека асцитического синдрома на мышечную массу пациентов.

Для оценки уровня аммиака доступным, быстрым и простым методом является исследование в капиллярной крови на аппарате PocketChem BA PA-4140 (ARKRAY Factory, Inc., Япония) [11, 42, 43], который основан на микродиффузии и колориметрии. Прибор позволяет быстро и точно определить уровень аммиака у постели пациента [11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование с 1 января по 30 апреля 2024 г. со сплошным набором пациентов с установленным диагнозом ЦП, госпитализированных в Университетскую клиническую больницу №2 Сеченовского Университета. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Диагноз ЦП устанавливался на основании клинических и лабораторных данных, биопсии, эластометрии печени.

Критериями включения в исследование были:

- возраст 18 лет и старше;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- класс ЦП по Child – Pugh B или C;
- непреднамеренное снижение массы тела за счет потери объема мышечной и (или) жировой массы на 5% и более за 3–6 мес. до исследования;
- гипераммониемия (уровень аммиака в капиллярной крови более 76 мкг/дл).

Критерии невключения в исследование:

- беременность;
- наличие злокачественных новообразований;
- тяжелые соматические сопутствующие заболевания;
- наличие самостоятельных психоневрологических заболеваний.

Всего в исследование были включены 57 пациентов с ЦП, гипераммониемией и клиническим признаками саркопении (непреднамеренное снижение массы тела за счет потери объема мышечной и (или) жировой массы на 5% и более за 3–6 мес. до исследования). Далее пациентам было проведено измерение мышечной массы, силы и функции. Из всех пациентов 30% имели снижение мышечной силы, 45% – снижение мышечной массы, 10% – снижение мышечной функции. При проведении ДРА с расчетом СМИ в нашем исследовании мы столкнулись с искажением результатов за счет отеков нижних конечностей, в результате чего было предложено исследование СМИ ВК и были разработаны критерии для этого показателя [41]. С их учетом в исследование были включены 42 пациента с ЦП и одним из признаков саркопении (снижение мышечной массы, измеренной ДРА и рассчитанной по СМИ ВК и (или) измеренного ОМП; 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. Классу В по Child – Pugh соответствовали 15 (38%) пациентов, классу С – 26 (62%). 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 гепатита С, у 6 (14%) первичный билиарный холангит, у 1 (2%) пациента аутоиммунный гепатит, у 1 (2%) пациента болезнь Вильсона – Коновалова. 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.

Включенные в нашу работу пациенты были разделены на две группы случайным образом: группа исследования и группа сравнения. В группу исследования вошли 30 пациентов с ЦП класса В и С по Child – Pugh, которые получали стандартную терапию ЦП в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ЦП [1], с применением LOLA в дозе 3 г 3 раза в сутки перорально в течение

3 мес. В группу сравнения вошли 12 пациентов с ЦП класса В и С по Child – Pugh, которые получали стандартную терапию ЦП в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ЦП [1] без применения LOLA.

Для оценки мышечной функции в группе исследования и в группе сравнения проводились тесты краткой батареи физической активности: тесты «стопы вместе», «тандемное» и «полутандемное положение стоп» для определения равновесия. Пациент устанавливает стопы в определенном положении и удерживает его в течение 10 сек. Тест считается выполненным, если пациент удерживал равновесие 10 сек и более [5].

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 измерений. Снижение мышечной силы оценивалось при показателях менее 27 кг для мужчин и менее 16 кг для женщин [5]. Также выполнялся тест краткой батареи 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 выполнение теста длится более 15 сек или пациент не может подняться со стула без помощи рук [5].

Для оценки мышечной массы в группе исследования и в группе сравнения проводилось измерение ОМП на уровне средней трети нерабочей руки в ее расслабленном состоянии и расчет по формуле (1) [5, 44]:

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

Точками отсечения ОМП были 24,2 см и менее для женщин и 22,9 см и менее для мужчин [45].

Также проводилось ДРА на цифровом рентгеновском денситометре Lunar iDXA (General Electric, США). В ходе исследования оценивался СМВ ВК, скорректированный по росту следующей формулой (2):

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

Использовались пороговые значения для СМВ ВК на основании вычисленных в нашем исследовании [41] пороговых значений: для мужчин – 1,91 кг/м² и для женщин 1,47 кг/м².

Аммиак измерялся на аппарате PocketChem BA PA-4140 (ARKRAY Factory, Inc., Япония, регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 16.09.2014 г. РЗН №2014/1901). Проводилось измерение капиллярной крови натошак из мочки уха [11]. Пороговым значением для аммиака считалось более 76 мкг/дл [11]. Оценивалась динамика уровня аммиака у пациентов в группе исследования и в группе сравнения.

Статистическая обработка

Качественные переменные указаны в виде абсолютных значений и доли пациентов с данным признаком от общей численности группы. Сравнение этих признаков

производилось с помощью критерия χ^2 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 (Q_1 ; Q_3), сравнение независимых переменных производилось с помощью U-критерия Манна – Уинта, а зависимых – с помощью теста Уилкоксона. Для нормально распределенных данных использовался тест Стьюдента. 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).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы исследования и сравнения были сопоставимы по полу и возрасту, средний возраст составил 51,4 года. Среди пациентов 57% составляли женщины. Изучена динамика изменений показателей равновесия на основании тестов «стопы вместе», «тандемное» и «полутандемное положение стоп». Были получены следующие показатели (табл. 1). Для пациентов группы исследования до лечения уровень выполнения тестов был снижен и составил 92,86; 83,33; 90,48% соответственно, для пациентов

● **Таблица 1.** Динамика изменения выполнения тестов на равновесие в изучаемых группах, %

● **Table 1.** Trends of changes in balance test scores in the study groups, %

Тест		Все пациенты (n = 42)	Сравнение (n = 12)	Исследование (n = 30)
Стопы вместе	Исходно	92,86	100	90,00
	Через 3 мес.	100	100	100
	P	<0,001	1	<0,001
Полутандемное положение	Исходно	90,48	100	86,67
	Через 3 мес.	100	100	100
	P	<0,001	1	<0,001
Тандемное положение	Исходно	83,33	100	76,67
	Через 3 мес.	100	100	100
	P	<0,001	1	<0,001
Встать со стула	Исходно	61,90	58,33	60,00
	Через 3 мес.	100	100	100
	P	<0,001	0,013	<0,001

Примечание. Для определения p-значения использовался тест χ^2 МакНемара с поправкой на непрерывность (учитывая объем выборки).

группы сравнения уровень выполнения теста составил 100%, после лечения все пациенты выполняли тесты на 100% ($p < 0,001$).

Также исследована динамика изменений показателя силы *квадрицепсов* на основании теста «встать со стула» (табл. 2). Для пациентов группы исследования до лечения доля выполнения теста была снижена и составила 60,00%, для пациентов группы сравнения – 58,33%. После лечения все пациенты выполняли тесты на 100% ($p < 0,001$ и $p = 0,013$).

Изучены показатели силы сжатия кисти (табл. 2). В группе исследования среднее значение показателя динамометрии составило 20,53 кг, через 3 мес. терапии – 22,48 кг ($p = 0,011$). Различия статистически значимы. В группе сравнения среднее значение показателя динамометрии составило 27,17 кг при первом измерении и 30,25 кг – через 3 мес. ($p = 0,243$). Статистически значимых отличий выявлено не было. Прирост показателя динамометрии свидетельствует об увеличении мышечной силы у пациентов на фоне терапии с добавлением LOLA, при этом в группе сравнения значимые изменения отсутствуют.

Также были исследованы показатели силы сжатия кисти у мужчин и женщин (табл. 2). Средний показатель в группе сравнения для женщин составил 20,8 кг до лечения и 22,5 кг – после ($p = 1,000$). Средний показатель в группе сравнения для мужчин составил 30,4 кг до лечения и 34,1 кг – после ($p = 0,734$). 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 ($p = 0,438$). Статистически значимых отличий выявлено не было. Средний показатель в группе исследования для женщин составил 16,6 кг до лечения и 19,2 кг – после ($p = 0,003$). Выявлены статистически значимые отличия силы сжатия кисти для женщин.

Был проведен анализ СМН ВК в группе исследования и группе сравнения. Средний СМН ВК в группе исследования вырос с 1,42 до 1,47 кг/м² ($p = 0,091$), однако его медиана уменьшилась с 6,20 до 6,08 ($p = 0,091$), что не является статистически значимым. Такие разнонаправленные изменения могут быть связаны с малой выборкой пациентов.

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

Однако, изучив динамику изменения доли пациентов со сниженной мышечной массой, определенной по пороговым значениям различных индексов в изучаемых группах пациентов, были получены следующие показатели (табл. 3). До лечения доля пациентов со сниженной мышечной массой составила 76,19%, после лечения – 71,43% ($p = 0,004$). СМН ВК показал статистически значимое снижение доли пациентов со сниженной массой мышц среди всех пациентов с ЦП. В группе с ЦП, получавшей дополнительно LOLA, доля пациентов со сниженной мышечной массой (определенной по пороговым значениям для СМН ВК)

уменьшилась с 76,67 до 73,33% ($p = 0,012$). Изменения статистически значимы. В то же время в группе сравнения отмечено уменьшение с 75,00 до 66,67% ($p = 0,267$), что не является статистически значимым.

Учитывая, что все пациенты (мужчины и женщины) соответствовали критериям снижения ОМП в представленной группе, показатель анализировался для обоих полов. Он исследовался в динамике на фоне терапии (табл. 4).

● **Таблица 2.** Динамика изменения показателей динамометрии в изучаемых группах

● **Table 2.** Trends of changes in dynamometry scores in the study groups

Группа пациентов	Динамометрия, кг		
	Исходно	Через 3 мес.	P
Сравнение (n = 12)	27,17	30,25	0,243
Исследование (n = 30)	20,53	22,48	0,011
Исследование женщины (n = 20)	16,6	19,2	0,003
Сравнение женщины (n = 4)	20,8	22,5	1,000
Исследование мужчины (n = 10)	28,4	29,1	0,438
Сравнение мужчины (n = 8)	30,4	34,1	0,734

Примечание. Для определения p-значения использовался тест Уилкоксона.

● **Таблица 3.** Динамика изменения доли пациентов со сниженной мышечной массой, определенной по пороговым значениям различных индексов в изучаемых группах, %

● **Table 3.** Trends of changes in the proportion of patients with reduced muscle mass determined by various index thresholds in the study groups, %

Критерий		Все пациенты (n = 42)	Сравнение (n = 12)	Исследование (n = 30)
СМН	Исходно	66,67	66,67	66,67
	Через 3 мес.	54,76	58,33	40,00
	p-значение	0,243	0,579	0,391
СМН ВК	Исходно	76,19	75,00	76,67
	Через 3 мес.	71,43	66,67	73,33
	p-значение	0,004*	0,267	0,012*

Примечание. СМН – скелетно-мышечный индекс; ВК – верхние конечности. Пороговые значения зависели от пола пациентов и определены при СМН: для мужчин 7,78 кг/м² и для женщин 6,05 кг/м², при СМН ВК: для мужчин 1,91 кг/м² и для женщин 1,465 кг/м². Для определения p-значения использовался тест χ^2 МакНемара с поправкой на непрерывность (учитывая объем выборки).

* Статистически значимые изменения.

● **Таблица 4.** Динамика изменения объема мышц плеча в изучаемых группах

● **Table 4.** Trends of changes in shoulder muscle volumes in the study groups

Объем мышц плеча, см	Сравнение (n = 12)	Исследование (n = 30)
Исходно	22,63	20,86
Через 3 мес.	20,77	21,35
P	0,383	0,072

Примечание. Для определения p-значения использовался тест Уилкоксона.

Для ОМП в группе исследования среднее значение составило 20,86 см, через 3 мес. после лечения – 21,35 см ($p = 0,072$). В группе сравнения среднее значение составило 22,63 см, через 3 мес. – 20,77 см ($p = 0,383$). Рост показателя в динамике на фоне лечения свидетельствует об увеличении массы мышц, следовательно, в сочетании с ростом СМИ ВК говорит о тенденции к уменьшению саркопении. В группе сравнения изменения ОМП не были статистически значимыми.

Был проведен анализ показателя аммиака в группе исследования и группе сравнения. Средний уровень аммиака в группе исследования уменьшился с 121,83 до 115,40 мкг/дл, медианные значения концентрации аммиака уменьшились с 115,00 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% доверительный интервал (ДИ) – 28,99... – 16,13, $p = 0,633$), однако при этом отмечен рост аммиака в 1,04 раза (95% 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 до 85,75 мкг/дл, медианные значения концентрации аммиака уменьшились с 85,0 до 76,5 мкг/дл ($p = 0,838$), различия не являются статистически значимыми. Также в группе сравнения аммиак в среднем увеличился на 3,1 мкг/дл (95% ДИ – 36,53... – 30,2, $p = 0,633$), при сравнении отношения показателей аммиак увеличился в 1,2 раза (95% ДИ 0,67–1,83; $p = 0,372$). Статистически значимых отличий показателя выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Саркопения – частое осложнение декомпенсированного ЦП [46]. Для ее верификации оценивается мышечная сила, масса и функция (в соответствии с критериями EWGSOP 2), что выполнено в нашем исследовании. По его результатам было показано, что у пациентов с декомпенсированным ЦП класса В и С по Child – Pugh и признаками саркопении на фоне комплексной терапии ЦП с применением LOLA отмечается прирост мышечной силы, массы, 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. Показатели использованных антропометрических методов по данным многочисленных исследований коррелируют с показателями, определяемыми инструментальными методами.

В нашей работе показано статистически значимое увеличение *мышечной силы* в группе исследования (применение LOLA) для обоих полов (в группе исследования сила сжатия кисти увеличилась с 20,53 до 22,48 кг ($p = 0,011$), также сила квадрицепсов увеличилась с 60,00 до 100% ($p < 0,001$)) и в группе для женщин (увеличение силы сжатия кисти с 16,6 кг до лечения до 19,2 кг после лечения ($p = 0,003$)), что очень важно в аспекте исходов ЦП.

Также по показателям *мышечной функции* были продемонстрированы статистически значимые различия

в исследуемой группе до и после лечения (уровень выполнения тестов до лечения 92,86; 83,33; 90,48% и после лечения 100% ($p < 0,001$)). Сравнения групп не проводилось, однако выявлено улучшение функции мышц у пациентов в группе с применением LOLA.

Для оценки *мышечной массы* мы исследовали показатель ОМП, отражающий объем мышц. Согласно данным литературы, ОМП коррелирует с показателями СМИ для оценки мышечной массы [47, 48]. По нашим данным, в группе на фоне комплексной терапии ЦП с применением LOLA отмечается прирост показателя ОМП (с 20,86 до 21,35 см), тогда как в группе сравнения он значимо не менялся. Данный результат свидетельствует о приросте мышечной массы у пациентов в группе применения LOLA, что имеет важное значение для прогноза пациентов. При изучении этого параметра в исследованиях было показано, что он являлся независимым прогностическим критерием выживаемости пациентов с ЦП и саркопенией [45]. Каждое увеличение значений ОМП на 1 см ассоциировалось со снижением риска однолетней смертности на 11% ($P < 0,001$) [45].

Также для оценки мышечной массы включенных в нашу работу пациентов проводилась ДРА с расчетом СМИ. Мы использовали показатель СМИ ВК, поскольку большинство участников исследования (62%) имели отеки нижних конечностей, что не позволяло корректно применить в данной выборке пациентов стандартный СМИ. В динамике на фоне терапии в группе с применением LOLA отмечена четкая тенденция прироста СМИ ВК, что свидетельствует об увеличении мышечной массы у пациентов. В группе сравнения отмечена тенденция к снижению мышечной массы. Однако в связи с малой выборкой не получено статистически значимых результатов. При этом статистически значимые отличия получены при изучении доли пациентов со сниженной мышечной массой, определенной по пороговым для СМИ ВК значениям. Доля пациентов со сниженной мышечной массой в группе с применением LOLA (через 3 мес. терапии) снизилась с 76,67 до 73,33% ($p = 0,012$), тогда как в группе сравнения статистически значимой динамики показателя СМИ ВК не получено. Таким образом, эти данные подтверждают клиническое значение СМИ ВК и показывают значимость его изменения в группе с применением LOLA. Изменения в динамике СМИ ВК 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 с ЦП, с применением рифаксимины, однако изменений СМИ методом КТ не было получено [27].

В исследованиях, проведенных среди пациентов с ЦП и здоровых добровольцев, отмечается широкая вариабельность и лабильность уровня аммиака в сыворотке крови [49]. Метаболизм аммиака сложен и зависит от работы множества органов и систем (печень, мышцы, почки, мозг) и других параметров (например, прием пищи). 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 [11].

В нашей работе 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 2024 г. [11], где постулируется отсутствие необходимости измерения аммиака у пациентов с ЦП и саркопенией в рутинной клинической практике для улучшения клинических исходов [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

LOLA оказывает положительный эффект на мышечную силу, массу и функцию пациентов с ЦП, что свидетельствует об уменьшении саркопении. Это имеет колоссальное клиническое значение, поскольку является предиктором более благоприятного течения заболевания и позитивно влияет на прогностический потенциал пациентов с декомпенсированным ЦП. Мышечная масса, функция и сила как основные критерии саркопении у пациентов с декомпенсированным ЦП и гипераммониемией статистически значимо меняются в положительную сторону на фоне применения LOLA.



Поступила / Received 15.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 04.09.2024

Принята в печать / Accepted 06.09.2024

Список литературы / References

- Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС, Жигалова СБ, Кищенко ЕА, Манукян ГВ и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/621/>.
- Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, Zhigalova SB, Kitsenko EA, Manukyan GV et al. Clinical recommendations of the Russian Scientific Society and Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/621/>.
- Ponziani FR, Gasbarrini A. Sarcopenia in Patients with Advanced Liver Disease. *Curr Protein Pept Sci*. 2018;19(7):681–691. <https://doi.org/10.2174/1389203718666170428121647>.
- Wu X, Li X, Xu M, Zhang Z, He L, Li Y. Sarcopenia prevalence and associated factors among older Chinese population: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0247617. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247617>.
- Wang J, Liu C, Zhang L, Liu N, Wang L, Wu J et al. Prevalence and associated factors of possible sarcopenia and sarcopenia: findings from a Chinese community-dwelling old adults cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):592. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03286-y>.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
- Marasco G, Dajti E, Ravaioli F, Brocchi S, Rossini B, Alemanni LV et al. Clinical impact of sarcopenia assessment in patients with liver cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(4):377–388. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1848542>.
- Praktiknjo M, Clees C, Pigliacelli A, Fischer S, Jansen C, Lehmann J et al. Sarcopenia Is Associated With Development of Acute-on-Chronic Liver Failure in Decompensated Liver Cirrhosis Receiving Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(4):e00025. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000025>.
- Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, Sawyer MB. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2):166–173.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.028>.
- Tantai X, Liu Y, Yeo YH, Praktiknjo M, Mauro E, Hamaguchi Y et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022;76(3):588–599. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.006>.
- Xiao L, Dai M, Zhao F, Shen Y, Kwan RYC, Salvador JT et al. Assessing the risk factors associated with sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a case-control study. *Sci Rep*. 2023;13(1):21845. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48955-z>.
- Надинская МЮ, Маевская МВ, Бакулин ИГ, Бессонова ЕН, Буеверов АО, Жаркова МС и др. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):85–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>.
- Nadinskaia MYu, Maevskaya MV, Bakulin IG, Bessonova EN, Bueverov AO, Zharkova MS et al. Diagnostic and Prognostic Value of Hyperammonemia in Patients with Liver Cirrhosis, Hepatic Encephalopathy, and Sarcopenia (Experts' Agreement). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):85–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>.
- Zhou Y, Eid T, Hassel B, Danbolt NC. Novel aspects of glutamine synthetase in ammonia homeostasis. *Neurochem Int*. 2020;140:104809. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104809>.
- Qiu J, Tsien C, Thapaliya S, Narayanan A, Weihi CC, Ching JK et al. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(8):E983–993. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00183.2012>.
- Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, Yang Y, Tsien C, Mohan ML et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF-κB-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(45):18162–18167. <https://doi.org/10.1073/pnas.1317049110>.
- Breen L, Phillips SM. Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: Interventions to counteract the 'anabolic resistance' of ageing. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8:68. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-68>.
- Гасанов МЗ. Молекулярные аспекты патогенеза саркопении при хронической болезни почек: интегративная роль mTOR. *Нефрология*. 2018;22(5):9–16. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16>.
- Gasanov MZ. Molecular aspects of sarcopenia pathogenesis in chronic kidney disease: integrated role of mTOR. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(5):9–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16>.
- Allen SL, Quinlan JL, Dhaliwal A, Armstrong MJ, Elsharkawy AM, Greig CA et al. Sarcopenia in chronic liver disease: mechanisms and countermeasures. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(3):G241–G257. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00373.2020>.
- Davuluri G, Krokowski D, Guan BJ, Kumar A, Thapaliya S, Singh D et al. Metabolic adaptation of skeletal muscle to hyperammonemia drives the beneficial effects of L-leucine in cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;65(5):929–937. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.004>.
- Nishikawa H, Enomoto H, Ishii A, Iwata Y, Miyamoto Y, Ishii N et al. Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(6):915–925. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12212>.
- Davuluri G, Allaway A, Thapaliya S, Rennison JH, Singh D, Kumar A et al. Hyperammonemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplexis and oxidative stress. *J Physiol*. 2016;594(24):7341–7360. <https://doi.org/10.1113/jp272796>.
- Nakaya Y, Harada N, Kakui S, Okada K, Takahashi A, Inoi J, Ito S. Severe catabolic state after prolonged fasting in cirrhotic patients: effect of oral branched-chain amino-acid-enriched nutrient mixture. *J Gastroenterol*. 2002;37(7):531–536. <https://doi.org/10.1007/s005350200082>.
- Brosnan JT. Comments on metabolic needs for glucose and the role of gluconeogenesis. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53(1 Suppl):S107–S111. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600748>.
- Tajiri K, Shimizu Y. Branched-chain amino acids in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2013;19(43):7620–7629. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7620>.
- Tsien C, Davuluri G, Singh D, Allaway A, Ten Have GA, Thapaliya S et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61(6):2018–2029. <https://doi.org/10.1002/hep.27717>.
- Kumar A, Davuluri G, Silva RNE, Engelen MPKJ, Ten Have GAM, Prayson R et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skele-

- tal muscle proteostasis. *Hepatology*. 2017;65(6):2045–2058. <https://doi.org/10.1002/hep.29107>.
26. Murata K, Kaji K, Nishimura N, Enomoto M, Fujimoto Y, Takeda S et al. Rifaximin enhances the L-carnitine-mediated preventive effects on skeletal muscle atrophy in cirrhotic rats by modulating the gut-liver-muscle axis. *Int J Mol Med*. 2022;50(2):101. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5157>.
 27. Ishikawa T, Endo S, Imai M, Azumi M, Nozawa Y, Sano T et al. Changes in the Body Composition and Nutritional Status after Long-term Rifaximin Therapy for Hyperammonemia in Japanese Patients with Hepatic Encephalopathy. *Intern Med*. 2020;59(20):2465–2469. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5094-20>.
 28. Reynolds N, Downie S, Smith K, Kircheis G, Rennie MJ. Treatment with L-ornithine-L-aspartate infusion restores muscle protein synthesis responsiveness to feeding in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;30(1 Suppl.):65. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Treatment-with-L-ornithine-L-aspartate-infusion-to-Reynolds-Downie/ef390b5c3eec-7c7a51b5c1d5c834dc7cd50bdb53/>.
 29. He Q, Mao C, Chen Z, Zeng Y, Deng Y, Hu R. Efficacy of L-ornithine L-aspartate for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arab J Gastroenterol*. 2024;25(2):84–92. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2024.01.006>.
 30. Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, McPhail MJW. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(3):301–313. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.05.004>.
 31. Rose C, Michalak A, Pannunzio P, Therrien G, Quack G, Kircheis G, Butterworth RF. L-ornithine-L-aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action. *Metab Brain Dis*. 1998;13(2):147–157. <https://doi.org/10.1023/a:1020613314572>.
 32. Butterworth RF. L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Sarcopenia in Chronic Liver Disease: The Taming of a Vicious Cycle. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;8182195. <https://doi.org/10.1155/2019/8182195>.
 33. Butterworth RF, Gruengreiff K. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for the Treatment of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Evidence for Novel Hepatoprotective Mechanisms. *J Liver Clin Res*. 2018;5(1):1044. <https://doi.org/10.47739/2379-0830/1044>.
 34. Bai M, He C, Yin Z, Niu J, Wang Z, Qi X et al. Randomised clinical trial: L-ornithine-L-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(1):63–71. <https://doi.org/10.1111/apt.12795>.
 35. Horvath A, Traub J, Aliwa B, Bourgeois B, Madl T, Stadlbauer V. Oral Intake of L-Ornithine-L-Aspartate Is Associated with Distinct Microbiome and Metabolome Changes in Cirrhosis. *Nutrients*. 2022;14(4):748. <https://doi.org/10.3390/nu14040748>.
 36. Pasha Y, Taylor-Robinson S, Leech R, Ribeiro I, Cook N, Crossey M et al. PWE-091 L-ornithine L-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: possible effects on the brain-muscle axis? *Gut*. 2018;67(1 Suppl.):A117–A118. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-BSGAbstracts.233>.
 37. Островская АС, Маевская МВ. Саркопения и мальнутриция у пациентов с заболеваниями печени. *Медицинский совет*. 2023;17(18):35–42. <https://doi.org/10.21518/ms2023-374>.
Ostrovskaya AS, Maevskaya MV. Sarcopenia and malnutrition in patients with liver diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(18):35–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-374>.
 38. Капустина АВ, Шальнова СА, Куценко ВА, Концевая АВ, Свинин ГЕ, Муромцева ГА и др. Оценка мышечной силы с помощью кистевой динамометрии в российской популяции среднего и пожилого возраста и ее ассоциации с показателями здоровья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3792. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3792>.
 39. Kapustina AV, Shalnova SA, Kutsenko VA, Kontsevaya AV, Svinin GE, Muromtseva GA et al. Assessment of muscle strength using handgrip test in a middle-aged and elderly Russian population and its association with health characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3792. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3792>.
 40. Hu FJ, Liu H, Liu XL, Jia SL, Hou LS, Xia X, Dong BR. Mid-Upper Arm Circumference as an Alternative Screening Instrument to Appendicular Skeletal Muscle Mass Index for Diagnosing Sarcopenia. *Clin Interv Aging*. 2021;16:1095–1104. <https://doi.org/10.2147/CIA.S311081>.
 41. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, Carey EJ. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(3):1611–1644. <https://doi.org/10.1002/hep.32049>.
 42. Ostrovskaya A, Maevskaya M. Upper extremity skeletal muscle index to assess sarcopenia in patients with cirrhosis. In: *EASL Congress 2024. Milan, 5–8 June, 2024*. Milan; 2024. <https://doi.org/10.3252/psa.eu.EASL2024.2024>.
 43. Goggs R, Serrano S, Szladovits B, Keir I, Ong R, Hughes D. Clinical investigation of a point-of-care blood ammonia analyzer. *Vet Clin Pathol*. 2008;37(2):198–206. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2008.00024.x>.
 44. Huizenga JR, Tangerman A, Gips CH. A rapid method for blood ammonia determination using the new blood ammonia checker (BAC) II. *Clin Chim Acta*. 1992;210(1–2):153–155. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(92\)90054-t](https://doi.org/10.1016/0009-8981(92)90054-t).
 45. Гавриленко ДИ, Гавриленко ТЕ, Родина ЕВ. Нарушения питания при хронических заболеваниях печени. Часть 2. Оценка саркопении и коррекция нарушений питания. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2023;22(2):27–34. Режим доступа: <https://elib.vsmu.by/handle/123/24831>.
Haurylenka DI, Haurylenka TYE, Rodina EV. Nutritional disorders in chronic liver diseases. Part 2. Assessment of sarcopenia and correction of eating disorders. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2023;22(2):27–34. (In Russ.) Available at: <https://elib.vsmu.by/handle/123/24831>.
 46. Saueressig C, Alves BC, Luft VC, Anastácio LR, Santos BC, Ferreira LG et al. Mid-arm muscle circumference cutoff points in patients with cirrhosis: Low muscle mass related to malnutrition predicts mortality. *Nutrition*. 2024;125:112471. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2024.112471>.
 47. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;75(1 Suppl.):S147–S162. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.025>.
 48. Gort-van Dijk D, Weerink LBM, Milovanovic M, Haveman JW, Hemmer PHJ, Dijkstra G et al. Bioelectrical Impedance Analysis and Mid-Upper Arm Muscle Circumference Can Be Used to Detect Low Muscle Mass in Clinical Practice. *Nutrients*. 2021;13(7):2350. <https://doi.org/10.3390/nu13072350>.
 49. Gnanadeepam S, Janeela AM, Zachariah U, Eapen CE, Goel A. Sarcopenia is Closely Associated With Frailty in Decompensated Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(1):237–238. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.09.021>.
 50. Av SP. Hepatic encephalopathy: pathophysiology and advances in therapy. *Trop Gastroenterol*. 2007;28(1):4–10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17896602/>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.С. Островская, М.В. Маевская

Концепция и дизайн исследования – А.С. Островская, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

Написание текста – А.С. Островская

Сбор и обработка материала – А.С. Островская, Е.А. Васильцова, Ю.О. Чвилева, М.П. Шапка

Обзор литературы – А.С. Островская

Анализ материала – А.С. Островская, М.В. Маевская

Статистическая обработка – К.М. Лобан, А.С. Островская

Редактирование – М.В. Маевская, М.С. Жаркова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.С. Островская, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna S. Ostrovskaya, Marina V. Maevskaya

Study concept and design – Anna S. Ostrovskaya, Marina V. Maevskaya, Vladimir T. Ivashkin

Text development – Anna S. Ostrovskaya

Collection and processing of material – Anna S. Ostrovskaya, Ekaterina A. Vasiltsova, Yulia O. Chvileva, Margarita P. Shapka

Literature review – Anna S. Ostrovskaya

Material analysis – Anna S. Ostrovskaya, Marina V. Maevskaya

Statistical processing – Konstantin M. Loban, Anna S. Ostrovskaya

Editing – Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova

Approval of the final version of the article – Anna S. Ostrovskaya, Marina V. Maevskaya, Vladimir T. Ivashkin

Информация об авторах:

Островская Анна Сергеевна, врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>; ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>; liver.orc@mail.ru

Лобан Константин Михайлович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела абдоминальной хирургии Научно-исследовательского института клинической хирургии, Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8333-2398>; loban_km@rsmu.ru

Жаркова Мария Сергеевна, к.м.н., заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>; zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru

Шапка Маргарита Петровна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2742-779>; shapka_m_p@staff.sechenov.ru

Васильцова Екатерина Андреевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0007-5170-5464>; vasiltsova.c@yandex.ru

Чвилева Юлия Олеговна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0004-0897-4552>; chvileva.yulya@mail.ru

Ивашкин Владимир Трофимович, акад. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>; ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Anna S. Ostrovskaya, Physician, Department of Hepatology, Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology, and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>; ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru

Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>; liver.orc@mail.ru

Konstantin M. Loban, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Abdominal Surgery, Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8333-2398>; loban_km@rsmu.ru

Maria S. Zharkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>; zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru

Margarita P. Shapka, Radiologist, Department of Radiation Diagnostics, Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2742-779>; shapka_m_p@staff.sechenov.ru

Ekaterina A. Vasiltssova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-5170-5464>; vasiltsova.c@yandex.ru

Yulia O. Chvileva, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-0897-4552>; chvileva.yulya@mail.ru

Vladimir T. Ivashkin, Acad. of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>; ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru