

Современные взгляды на тактику ведения пациентов с саркопенией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени

В. А. Ахмедов¹ ✉

А. С. Исаева²

В. С. Мариненко³

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>, v_akhmedov@mail.ru

² Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9535-6100>, annisa1@yandex.ru

³ Майкопский государственный технологический университет, Майкоп, Россия, kaf_goster@mkgtu.ru

Резюме

Введение. Распространенность саркопении в мире составляет 10% как у мужчин, так и у женщин. В последние годы все больше накапливается сведений о повышенной распространенности саркопении у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Известно, что гиподинамия сопровождается уменьшением мышечной массы и влияет на профиль выработки миокинов и на предотвращение дальнейшей потери мышечной массы и накопления внутрипеченочного жира. Секретция миокина иризина индуцируется физической нагрузкой, что, по-видимому, объясняет негативное влияние гиподинамии на стеатоз печени. Существует также связь между физической активностью и выработкой гепатокинов. Кроме того, потеря мышечной силы и отсутствие физической активности является фактором риска более прогрессирующей потери мышечной массы, накопления жира и усугубления воспаления, что приводит к порочному кругу повторяющейся гиподинамии и еще более выраженной саркопении.

Результаты. В обзорной статье приводятся данные о влиянии различных типов физической нагрузки на саркопению. Отдельное внимание уделяется роли миокинов в патогенезе саркопении и современным препаратам — ингибиторам мио-статина. Рассматриваются аспекты роли гипераммониемии в патогенезе саркопении и вопросы влияния на данный патогенетический механизм. Описываются аспекты нутритивной поддержки пациентов с саркопенией.

Ключевые слова: саркопения, неалкогольная жировая болезнь печени, миоостатин, физические нагрузки, нутритивная поддержка

Для цитирования: Ахмедов В. А., Исаева А. С., Мариненко В. С. Современные взгляды на тактику ведения пациентов с саркопенией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени. Лечащий Врач. 2024; 8 (27): 29-34. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.004>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Modern views on the management tactics of patients with sarcopenia in combination with non-alcoholic fatty liver disease

Vadim A. Akhmedov¹ ✉

Anna S. Isaeva²

Vyacheslav S. Marinenko³

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>, v_akhmedov@mail.ru

² Omsk State Medical University, Omsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9535-6100>, annisa1@yandex.ru

³ Maikop State Technological University, Maikop, Russia, kaf_goster@mkgtu.ru

Abstract

Background. The prevalence of sarcopenia in the world is 10% in both men and women. In recent years, there has been an increasing accumulation of information about the increased prevalence of sarcopenia in patients with non-alcoholic fatty liver disease. It is known

that hypodynamia is accompanied by a decrease in muscle mass and affects the profile of myokine production and its effect on preventing further loss of muscle mass and accumulation of intrahepatic fat. Irisin myokine secretion is induced by physical activity, which seems to explain the negative effect of hypodynamia on hepatic steatosis. There is also an association between physical activity and hepatokine production. In addition, loss of muscle strength and physical inactivity is a risk factor for more progressive loss of muscle mass, fat accumulation and worsening inflammation, leading to a vicious cycle of recurrent hypodynamia and even more severe sarcopenia.

Results. The review article provides data on the effect of various types of physical activity on sarcopenia. Special attention is paid to the swarm of myokines in the pathogenesis of sarcopenia and the modern drug myostatin inhibitor. Aspects of the role of hyperammonemia in the pathogenesis of sarcopenia and its influence on this pathogenetic mechanism are considered. The aspects of nutritional support for patients with sarcopenia are described.

Keywords: sarcopenia, non-alcoholic fatty liver disease, myostatin, physical activity, nutritional support

For citation: Akhmedov V. A., Isaeva A. S., Marinenko V. S. Modern views on the management tactics of patients with sarcopenia in combination with non-alcoholic fatty liver disease. *Lechaschi Vrach.* 2024; 8 (27): 29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.004>

Conflict of interests. Not declared.

Саркопения представляет собой состояние, которое включает потерю мышечной массы, мышечной силы и ряда моторных функций, в частности, скорости походки [1]. Согласно определению Европейской рабочей группы по саркопении, у пожилых людей данное состояние определяется как «синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей массы и силы скелетных мышц с риском неблагоприятных исходов, таких как физическая инвалидность, низкое качество жизни и смерть» [2].

Распространенность саркопении в мире составляет 10% как у мужчин, так и у женщин [3]. Имеются данные о повышенной распространенности саркопении у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [4]. Доказано, что саркопения независимо ассоциируется с повышенным риском НАЖБП и прогрессирующим фиброзом печени, ассоциированным с НАЖБП, независимо от четко определенных факторов риска [5]. В недавно проведенном исследовании было показано, что саркопения у пациентов с НАЖБП связана с увеличением смертности от всех причин на 78% [6]. Что еще более поразительно, саркопения при НАЖБП в популяции ассоциировалась с увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 320%. Следовательно, саркопению в этом контексте следует рассматривать как ключевой фактор, играющий значительную роль в ухудшении как общей, так и кардиоспецифической смертности пациентов с НАЖБП [6].

Сегодня доказано, что гиподинамия сопровождается уменьшением мышечной массы и влияет на профиль выработки миокинов и их роль в предотвращении дальнейшей потери мышечной массы и накопления внутрипеченочного жира [7]. Секретия миокина иризина индуцируется физической нагрузкой, что, по-видимому, объясняет негативное влияние гиподинамии на стеатоз печени. Существует также связь между физической активностью и выработкой гепатокинов (в частности, физические упражнения способствовали снижению секреции печеночного и мышечного промотора инсулинорезистентности фетуина А и увеличе-

нию секреции ингибитора миостатина фоллистатина) [8]. Кроме того, потеря мышечной силы и отсутствие физической активности являются факторами риска более прогрессирующей потери мышечной массы, накопления жира и усугубления воспаления, что приводит к порочному кругу повторяющейся гиподинамии и еще более выраженной саркопении [9].

Результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований показали, что силовые тренировки стимулируют синтез мышечного белка, увеличивая мышечную массу и силу у пожилых пациентов с саркопенией [10]. Также имеются данные о том, что комбинированное лечение умеренными физическими нагрузками и добавками лейцина увеличивает физическую работоспособность и мышечную массу у пациентов с циррозом печени [11].

Физические упражнения могут способствовать наращиванию мышечной массы за счет повышения уровня гормонов (таких как тестостерон [12] и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) [13]) и биогенезу митохондрий путем ингибирования провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и различных других молекулярных механизмов. Физические упражнения также усиливали регуляцию белка PGC-1 α и Toll-подобных рецепторов, что повышало противовоспалительный и антиатрофический эффекты [14].

Аутофагия способствует снижению синтеза и усилению протеолиза скелетных мышц у пациентов с хроническими заболеваниями печени. При этом физические упражнения могут восстановить нарушенную передачу сигналов mTORC1, стимулируя фосфатидную кислоту [15], то есть поддерживая мышечную массу за счет активации синтеза белка и ингибирования аутофагии. При этом упражнения с отягощениями оказались более эффективны для стимуляции синтеза белка в скелетных мышцах [16].

Хотя умеренные физические нагрузки стимулируют рост мышц, необходимы дополнительные исследования для определения точного типа и режима активности, которые наилучшим образом подходят для борьбы с саркопенией [17].

Одним из простых и интересных способов оценки реакции на физическую активность является тест на шестиминутную ходьбу, особенно у пациентов с саркопенией на фоне цирроза печени. Было показано, что этот тест указывает на высокую вероятность смерти пациентов с циррозом печени в ходе ожидания очереди на трансплантацию этого органа: если человек не смог пройти более 520 метров за 6 минут, это служило критерием саркопении и ассоциировалось с риском повышенной смертности [18]. Более того, тест с шестиминутной ходьбой также может быть полезным клиническим инструментом, поскольку вероятность смертности у данных пациентов снижается вдвое при улучшении его результатов на каждые 100 м после физических тренировок [18]. Сегодня проводятся крупномасштабные клинические испытания, посвященные роли физических упражнений и диетических вмешательств в лечении пациентов с саркопенией, такие как Европейское исследование SPRINTT (NCT02582138) [19].

Миостатин — важная мишень в различных исследованиях — ингибирует дифференцировку и рост клеток скелетных мышц путем связывания с рецептором активина типа IIB (ACVRIIB), который впоследствии ингибирует дифференцировку миообластов и сигнальный путь mTORC1 [20]. Стамулумаб (MYO-029), ингибитор миостатина, изученный в испытаниях на людях, представляет собой рекомбинантное человеческое антитело, нейтрализующее миостатин, который ингибирует его связывание с ACVRIIB. Работы по дальнейшему изучению эффективности этого препарата были остановлены из-за ограниченной эффективности в отношении мышечной силы в клинических испытаниях II фазы у пациентов с мышечной дистрофией.

Ландогрозумаб (LY-2495655), другой рассматриваемый ингибитор миостатина в виде гуманизированного моноклонального антитела, также связывается с миостатином, нейтрализуя его активность. Было показано, что ландогрозумаб увеличивает общую мышечную массу тела при снижении жировой массы у пожилых ослабленных людей и улучшает общую физическую работоспособность [21]. Клинические испытания ландогрозумаба для лечения мышечной атрофии у пациентов с эндопротезированием тазобедренного сустава выявили повышение мышечной массы; однако сухая масса тела не соответствовала пороговому значению [22]. Тревогумаб (REGN1033) — еще одно человеческое моноклональное антитело, нацеленное на миостатин для лечения саркопении. Безопасность и эффективность этого препарата все еще оцениваются после завершения II фазы клинических испытаний [23].

Раматерцепт (ACE-031), рекомбинантный белок ACVRIIB/Fc, связывается с лигандами (например, миостатином, активинами и фактором дифференцировки роста 11) ACVRIIB для ингибирования связывания с эндогенным рецептором. Несмотря на присвоение ему статуса орфанного и ускоренное рассмотрение FDA, дальнейшая разработка для лечения

мышечной дистрофии была остановлена после завершения в 2011 г. из-за проблем с безопасностью, таких как незначительные носовые кровотечения, кровоточивость десен [24]. ACE-083 как альтернативная форма ACE-03 представляет собой белок местного действия на основе фоллистатина, который связывает и нейтрализует миостатин, активины и фактор дифференцировки роста-11 (GDF-11) [25]. Известно, что фоллистатин улучшает рост и функционирование мышц, предотвращая связывание лигандов с рецепторами. Первая фаза клинического испытания ACE-083 у человека продемонстрировала, что препарат хорошо переносился и приводил к увеличению мышечного объема у здоровых добровольцев, что свидетельствует о потенциальном эффекте в лечении различных нервно-мышечных расстройств, а также о необходимости дальнейшего изучения его эффективности и безопасности [26].

ACVRIIB является еще одной потенциально эффективной мишенью для разработки методов лечения саркопении. Бимагромаб (BYM-338), человеческое моноклональное антитело, нацеленное на ACVRIIB, было разработано для конкурентного связывания с ACVRIIB с более высокой аффинностью, чем его лиганды. Доклиническое исследование показало, что бимагромаб увеличивает дифференцировку миообластов и ингибирует активность миостатина или активина A, что приводит к увеличению массы скелетных мышц у мышей [27]. Фаза 2а клинического исследования бимагромаба у пожилых пациентов с саркопенией и ограниченной подвижностью показала, что бимагромаб улучшает рост/функцию мышц и подвижность [28]. Однако другие поздние фазы клинических испытаний лечения бимагромабом продемонстрировали увеличение массы скелетных мышц в одном исследовании, но не обнаружили существенного влияния на функциональные возможности пациентов с саркопенией, хронической обструктивной болезнью легких или спорадическим миозитом [29].

Кроме того, клиническое применение ингибиторов ACVRIIB может вызвать ряд побочных эффектов, включая мышечные спазмы, диарею и угревую сыпь [30]. Хотя существует множество прошлых и текущих исследований, показывающих, что ингибирование сигнального пути миостатин/ACVRIIB способно противодействовать саркопении, комбинированные подходы с питанием и/или физической активностью могли бы быть более многообещающим и эффективным методом лечения саркопении [31].

У пациентов на стадии цирроза печени скорость выработки и окисления глюкозы в этом органе снижена из-за истощения печеночного гликогена, хотя глюконеогенез усилен [32]. Таким образом, данная группа пациентов подвержена ускоренному состоянию голодания после ночного сна [33]. Кроме того, при циррозе печени наблюдается нарушение обмена белка и снижение уровня незаменимых жирных кислот в плазме крови [34]. На основании этого Руководство Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) рекомендует сократить

период голодания при циррозе печени, чтобы улучшить усвоение белка, практикуя 3-5 приемов пищи в день и поздний вечерний перекус [35]. Было показано, что поздний вечерний перекус улучшает азотистый баланс и снижает окисление липидов, независимо от состава или типа употребляемой пищи [36].

Также предполагается, что пациентам с циррозом печени и саркопенией следует включать оптимальное потребление энергии в размере 30-35 ккал/кг/сут и целевое потребление белка в размере 1,2-1,5 г/кг/сут (ESPEN). Для преодоления дефицита белка у пациентов с циррозом печени при саркопении, в том числе при саркопеническом ожирении, повышенное потребление белка может улучшить белковый анаболизм в организме [37]. Кроме того, длительное применение добавок аминокислот с разветвленной цепью (ВСАА — валин, лейцин и изолейцин) в дозировке 0,20-0,25 г/кг/сут у пациентов с циррозом печени, в том числе прогрессирующим с предшествующим эпизодом печеночной энцефалопатии, оказывало благотворное влияние на белковый обмен, приводя к увеличению мышечной массы и минимизации проявлений печеночной энцефалопатии [38].

Учитывая, что гипераммониемия характерна для пациентов как с циррозом печени, так и с НАЖБП, у них отмечается нарушение протеостаза скелетных мышц.

Доклиническое исследование показало, что лечение, направленное на снижение содержания аммиака, значительно увеличивало мышечную массу тела и повышало силу хвата и рост скелетных мышц [39]. Нарушенные механизмы, обусловленные гипераммониемией, также восстанавливались за счет снижения экспрессии миостатина и маркеров аутофагии, равно как и обратного фосфорилирования GCN2/eIF2 [40].

L-аспартат L-орнитина является оптимальным вариантом лечения пациентов с циррозом печени, НАЖБП, печеночной энцефалопатией и, как оказалось, больных с саркопенией за счет улучшения роста и функции скелетных мышц, что подтверждается несколькими рандомизированными клиническими исследованиями и метаанализами [41, 42]. Кроме того, нутрицевтики (ВСАА, L-карнитин, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, цинк и витамин D) могут обеспечить многообещающий стандарт лечения с благоприятным улучшением мышечного гомеостаза при саркопении на фоне хронических заболеваний печени [43]. Довольно интересные данные накапливаются относительно применения креатина при хронических диффузных заболеваниях печени. Поскольку креатин является основным продуктом печени, при ее диффузных заболеваниях отмечается закономерное снижение адекватного уровня эндогенного креатина [44]. По этим причинам прием добавок креатина может принести пользу пациентам с хроническими заболеваниями печени. У пациентов с НАЖБП/неалкогольным стеатогепатитом, как показано в экспериментальных исследованиях на животных, прием добавок креатина может лечить и предотвращать накопление липидов в печени [45].

Кроме того, при когнитивных нарушениях у пациентов с циррозом печени, особенно при энцефалопатии, креатин может играть нейропротекторную роль в предотвращении и противодействии влиянию гипераммониемии на мозг [46].

Более того, добавка креатина может помочь при усталости (физической и когнитивной), которая является изнурительным симптомом у пациентов с хроническими заболеваниями [47]. Наконец, более интересным и, несомненно, многообещающим аспектом является роль добавок креатина при саркопении в профилактике и лечении этого важного состояния, связанного с плохими исходами и прогнозом [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркопении при хронических заболеваниях печени является сложной и многофакторной патологией с различными сопутствующими факторами. В настоящее время активно изучаются аспекты влияния пищевых добавок, физических упражнений и фармакологических подходов в ведении данной категории больных. Несмотря на положительные результаты, существует необходимость в разработке потенциальных вариантов лечения, включающих подбор наиболее рациональных физических упражнений, блокады рецепторного пути «миостатин — активин», а также гормональной и регенеративной терапии и их комбинации для предотвращения и обращения вспять уже развившейся саркопении. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Rosenberg I. H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. Clin Geriatr Med. 2011; 27: 337-339. DOI: 10.1016/j.cger.2011.03.003.
2. Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. Age Ageing. 2010; 39: 412-423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
3. Shafiee G., Keshthkar A., Soltani A., et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. J Diabetes Metab Disord. 2017; 16: 21. DOI: 10.1186/s40200-017-0302-x.
4. Habig G., Smaltz C., Halegoua-DeMarzio D. Presence and Implications of Sarcopenia in Non-alcoholic Steatohepatitis. Metabolites. 2021; 11 (4): 242. DOI: 10.3390/metabo11040242.
5. Choe H. J., Lee H., Lee D., et al. Different effects of low muscle mass on the risk of non-alcoholic fatty liver disease and hepatic fibrosis in a prospective cohort. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023; 14 (1): 260-269. DOI: 10.1002/jcsm.13125.
6. Golabi P., Gerber L., Paik J. M., et al. Contribution of sarcopenia and physical inactivity to mortality in people with non-alcoholic fatty liver disease. JHEP Rep. 2020; 2 (6): 100171. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100171.

7. Gonzalez A., Valero-Breton M., Huerta-Salgado C., et al. Impact of exercise training on the sarcopenia criteria in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Transl Myol.* 2021; 31 (1): 9630. DOI: 10.4081/ejtm.2021.9630.
8. Kim Y. Emerging Treatment Options for Sarcopenia in Chronic Liver Disease. *Life (Basel).* 2021; 11 (3): 250. DOI: 10.3390/life11030250.
9. Pasco J. A., Sui S. X., West E. C., et al. Fatty Liver Index and Skeletal Muscle Density. *Calcif Tissue Int.* 2022; 110 (6): 649-657. DOI: 10.1007/s00223-021-00939-9.
10. Kirk B., Mooney K., Cousins R., et al. Effects of exercise and whey protein on muscle mass, fat mass, myoelectrical muscle fatigue and health-related quality of life in older adults: A secondary analysis of the Liverpool Hope University — Sarcopenia Ageing Trial (LHU-SAT). *Eur J Appl Physiol.* 2020; 120 (2): 493-503. DOI: 10.1007/s00421-019-04293-5.
11. Román E., Torrades M. T., Nadal M. J., et al. Randomized Pilot Study: Effects of an Exercise Programme and Leucine Supplementation in Patients with Cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 2014; 59: 1966-1975. DOI: 10.1007/s10620-014-3086-6.
12. Vingren J. L., Kraemer W. J., Ratamess N. A., et al. Testosterone physiology in resistance exercise and training: The up-stream regulatory elements. *Sports Med.* 2010; 40 (12): 1037-1053. DOI: 10.2165/11536910-000000000-00000.
13. Rigor J., Vasconcelos R., Lopes R., et al. Association of Muscle Strength with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Korean Adults. *Minerva Gastroenterol (Torino).* 2023; 69 (3): 374-381. DOI: 10.3390/ijerph19031675.
14. Kang S. H., Yoon E. L. Sarcopenic Obesity, the Possible Culprit for Nonalcoholic Fatty Liver Disease or Fibrosis. *Gut Liver.* 2023; 17 (1): 8-9. DOI: 10.5009/gnl220543.
15. Hornberger T. A., Chu W. K., Mak Y. W., et al. The role of phospholipase d and phosphatidic acid in the mechanical activation of motor signaling in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103 (12): 4741-4746. DOI: 10.1073/pnas.0600678103.
16. Yi Y., Wang C., Ding Y., et al. Diet was less significant than physical activity in the prognosis of people with sarcopenia and metabolic dysfunction-associated fatty liver diseases: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1101892. DOI: 10.3389/fendo.2023.1101892.
17. Zembura M., Matusik P. Sarcopenic Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 914740. DOI: 10.3389/fendo.2022.914740.
18. Carey E. J., Steidley D. E., Aqel B. A., et al. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2010; 16: 1373-1378. DOI: 10.1097/LVT.0000000000000071.
19. Landi F., Cesari M., Calvani R., et al. The "Sarcopenia and physical frailty in older people: Multi-component treatment strategies" (Sprintt) randomized controlled trial: Design and methods. *Aging Clin Exp Res.* 2017; 29 (1): 89-100. DOI: 10.1007/s40520-016-0715-2.
20. Lee S. J., Lehar A., Meir J. U., et al. Targeting myostatin/activin A protects against skeletal muscle and bone loss during spaceflight. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117: 23942-23951. DOI: 10.1073/pnas.2014716117.
21. Becker C., Lord S. R., Studenski S. A., et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: A proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *Lancet. Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 948-957. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00298-3.
22. Woodhouse L., Gandhi R., Warden S. J., et al. A Phase 2 Randomized Study Investigating the Efficacy and Safety of Myostatin Antibody LY2495655 versus Placebo in Patients Undergoing Elective Total Hip Arthroplasty. *J. Frailty Aging* 2016; 5: 62-70. DOI: 10.14283/jfa.2016.81.
23. Hong Y., Lee J. H., Jeong K. W., et al. Amelioration of muscle wasting by glucagon-like peptide-1 receptor agonist in muscle atrophy J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019; 10 (4): 903-918. DOI: 10.1002/jcsm.12434.
24. Campbell C., McMillan H. J., Mah J. K., et al. Myostatin inhibitor ACE-031 treatment of ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy: Results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Muscle Nerve.* 2017; 55: 458-464. DOI: 10.1002/mus.25268.
25. Pearsall R. S., Davies M. V., Cannell M., et al. Follistatin-based ligand trap ACE-083 induces localized hypertrophy of skeletal muscle with functional improvement in models of neuromuscular disease. *Sci. Rep.* 2019; 9: 11392. DOI: 10.1038/s41598-019-47818-w.
26. Glasser C. E., Gartner M. R., Wilson D., et al. Locally acting ACE-083 increases muscle volume in healthy volunteers. *Muscle Nerve.* 2018; 57: 921-926. DOI: 10.1002/mus.26113.
27. Lach-Trifilieff E., Minetti G. C., Sheppard K., et al. An antibody blocking activin type II receptors induces strong skeletal muscle hypertrophy and protects from atrophy. *Mol. Cell. Biol.* 2014; 34: 606-618. DOI: 10.1128/MCB.01307-13.
28. Rooks D., Praestgaard J., Hariry S., et al. Treatment of Sarcopenia with Bimagrumab: Results from a Phase II, Randomized, Controlled, Proof-of-Concept Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017; 65: 1988-1995. DOI: 10.1111/jgs.14927.
29. Polkey M. I., Praestgaard J., Berwick A., et al. Activin Type II Receptor Blockade for Treatment of Muscle Depletion in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199: 313-320. DOI: 10.1164/rccm.201802-0286OC.
30. Hanna M. G., Badrising U. A., Benveniste O., et al. Safety and efficacy of intravenous bimagrumab in inclusion body myositis (RESILIENT): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 834-844. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30200-5.
31. Rooks D., Swan T., Goswami B., et al. Bimagrumab vs Optimized Standard of Care for Treatment of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open.* 2020; 3: e2020836. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.20836.
32. Kabadi U. M. The association of hepatic glycogen depletion with hyperammonemia in cirrhosis. *Hepatology.* 1987; 7: 821-824. DOI: 10.1002/hep.1840070505.
33. Anand A. C. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2017; 7: 340-357. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.11.001.
34. Enguita M., Razquin N., Pamplona, et al. The cirrhotic liver is depleted of docosahexaenoic acid (DHA), a key modulator of NF-kappaB and TGFbeta

- pathways in hepatic stellate cells. *Cell Death Dis.* 2019; 10: 14. DOI: 10.1038/s41419-018-1243-0.
35. Bischoff S. C., Bernal W., Dasarathy S., et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin. Nutr.* 2020; 39: 3533-3562. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.001.
36. Tsien C. D., McCullough A. J., Dasarathy S. Late evening snack: Exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 27: 430-441. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06951.x.
37. Norman K., Kirchner H., Freudenreich M., et al. Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease—A randomized controlled trial. *Clin. Nutr.* 2008; 27: 48-56. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.08.011.
38. Park J. G., Tak W. Y., Park S. Y., et al. Effects of Branched-Chain Amino Acid (BCAA) Supplementation on the Progression of Advanced Liver Disease: A Korean Nationwide, Multicenter, Prospective, Observational, Cohort Study. *Nutrients.* 2020; 12 (5): 1429. DOI: 10.3390/nu12051429.
39. Thomsen K. L., Eriksen P. L., Kerbert A. J., et al. Role of ammonia in NAFLD: An unusual suspect. *JHEP Rep.* 2023; 5 (7): 100780. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100780.
40. Mishra S., Welch N., Karthikeyan M., et al. Dysregulated cellular redox status during hyperammonemia causes mitochondrial dysfunction and senescence by inhibiting sirtuin-mediated deacetylation. *Aging Cell.* 2023; 22 (7): e13852. DOI: 10.1111/ace1.13852.
41. Butterworth R. F., Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig. Dis.* 2019; 37 (1): 63-68. DOI: 10.1159/000491429.
42. Pichon C., Nachit M., Gillard J., et al. Impact of L-ornithine L-aspartate on non-alcoholic steatohepatitis-associated hyperammonemia and muscle alterations. *Front Nutr.* 2022; 9: 1051157. DOI: 10.3389/fnut.2022.1051157.
43. Hey P., Gow P., Testro A. G., et al. Nutraceuticals for the treatment of sarcopenia in chronic liver disease. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2021; 41: 13-22. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.11.015.
44. VAN Cutsem J., Roelands B., Pluym B., et al. Can Creatine Combat the Mental Fatigue-Associated Decrease in Visuomotor Skills? *Med. Sci. Sports Exerc.* 2020; 52: 120-130. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002122.
45. Antonio J., Candow D. G., Forbes S. C., et al. Common Questions and Misconceptions about Creatine Supplementation: What Does the Scientific Evidence Really Show? *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2021; 18: 13. DOI: 10.1186/s12970-021-00412-w.
46. Bhanji R. A., Moctezuma-Velazquez C., Duarte-Rojo A., et al. Myosteatosis and Sarcopenia Are Associated with Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *Hepatol. Int.* 2018; 12: 377-386. DOI: 10.1007/s12072-018-9875-9.
47. Forbes S. C., Candow D. G., Ostojic S. M., et al. Meta-Analysis Examining the Importance of Creatine Ingestion Strategies on Lean Tissue Mass and Strength in Older Adults. *Nutrients.* 2021; 13: 1912. DOI: 10.3390/nu13061912.
48. Casciola R., Leoni L., Cuffari B., et al. Creatine Supplementation to Improve Sarcopenia in Chronic Liver Disease: Facts and Perspectives. *Nutrients.* 2023; 15 (4): 863. DOI: 10.3390/nu15040863.

Сведения об авторах:

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; v_akhmedov@mail.ru

Исаева Анна Сергеевна, к.м.н., доцент, кафедры медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; annisa1@yandex.ru

Мариненко Вячеслав Сергеевич, терапевт, аспирант кафедры госпитальной терапии и последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический университет»; Россия, 385000, Майкоп, ул. Первомайская, 191; kaf_goster@mkgtu.ru

Information about the authors:

Vadim A. Akhmedov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petra Nekrasova str., Omsk, 644037, Russia; v_akhmedov@mail.ru

Anna S. Isaeva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petra Nekrasova str., Omsk, 644037, Russia; annisa1@yandex.ru

Vyacheslav S. Marinenko, internist, PhD student of the Department of Hospital Therapy and Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University; 191 Pervomayskaya str., Maikop, 385000, Russia; kaf_goster@mkgtu.ru

Поступила/Received 10.07.2024

Поступила после рецензирования/Revised 16.08.2024

Принята в печать/Accepted 19.08.2024