

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ САРКОПЕНИИ И ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2024-216-224

УДК: 616.74-009.54: 616.36

Сергеева В.А. ^{1*}, Рунихина Н.К. ², Шульпина Н.Ю. ¹

¹ ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),
Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

* Автор, ответственный за переписку Сергеева В.А. E-mail: viktoriasergeeva@mail.ru

Резюме

ВВЕДЕНИЕ. Современная концепция саркопении предполагает рассматривать данное заболевание не только как возраст-ассоциированную деградацию мышечной ткани, сопровождающуюся снижением ее функциональности и массы, но и как результат вторичного повреждения при целом ряде хронических воспалительных и метаболических заболеваний. По разным источникам, саркопения при хронических заболеваниях печени встречается у 25–70% пациентов, с большей вероятностью у мужчин — представителей западной популяции, и обуславливает ухудшение клинических исходов и качества жизни. Понимание клинко-патогенетических взаимосвязей саркопении и заболеваний печени представляется важнейшей основой для разработки новых диагностических стратегий и переосмысления терапевтических воздействий с целью улучшить функциональный статус таких пациентов и увеличить продолжительность их жизни.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА. Проанализировать и представить данные научных источников открытого доступа о клинко-патофизиологических взаимосвязях саркопении и наиболее распространенных заболеваний печени и актуальных терапевтических подходах с целью коррекции данных нарушений.

МЕТОДЫ. Изучены зарубежные и отечественные научные публикации по данной тематике за последние 15 лет с помощью баз данных PubMed, ScienceDirect, elibrary.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Обобщение и проведенный анализ научной информации позволяют констатировать важность и актуальность данной проблематики, необходимость дальнейшего изучения повреждения мышечной ткани в рамках различных патогенетических механизмов, реализующихся при хронических заболеваниях печени. Потенциальной новой терапевтической мишенью в гепатологии может стать саркопения, причем раннее ее выявление и профилактика могут быть наиболее перспективными направлениями лечебной стратегии у пациентов с целым рядом заболеваний печени.

Ключевые слова: саркопения; патология печени; гепатит; цирроз.

Для цитирования: Сергеева В.А., Рунихина Н.К., Шульпина Н.Ю. Клинко-патофизиологические взаимосвязи саркопении и патологии печени. *Российский журнал геронтологической медицины*. 2024; 3(19): 216–224. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2024-216-224

EXPLORING THE CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL LINKS BETWEEN SARCOPENIA AND LIVER PATHOLOGY

Sergeeva V.A. ^{1*}, Runikhina N.K. ², Shulpina N.Yu. ¹

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

² Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

* Corresponding author *Sergeeva V.A.* E-mail: viktoriasergeeva@mail.ru

Abstract

The modern understanding of sarcopenia proposes considering this condition not only as an age-related reduction in muscle mass and function, but also as a result of secondary damage caused by various chronic inflammatory and metabolic conditions. Research has shown that sarcopenia affects 25–70% of patients with chronic liver diseases, particularly men in Western populations. This condition leads to a deterioration in clinical outcomes and quality of life. Therefore, understanding the clinical and pathogenic relationships between sarcopenia and liver diseases is crucial for the development of new diagnostic strategies and therapeutic interventions, aimed at improving the functional status and increasing the life expectancy of affected patients.

The purpose of this review is to analyze and present data from open access scientific sources on the clinical and pathophysiological relationships between sarcopenia and the most common liver diseases, as well as relevant therapeutic approaches to address these disorders.

METHODS. Foreign and domestic scientific publications on this topic from the past 15 years were studied using electronic libraries such as PubMed, ScienceDirect and elibrary.

CONCLUSION. The generalization and analysis of scientific information highlight the importance and relevance of this issue, emphasizing the need for further research on muscle tissue damage within the context of various pathogenic mechanisms occurring in chronic liver diseases. Sarcopenia has the potential to become a new therapeutic target in hepatology. Early detection and prevention may hold the most promising treatment strategy for patients with a range of liver diseases.

Keywords: sarcopenia; liver pathology; hepatitis; cirrhosis.

For citation: Sergeeva V.A., Runikhina N.K., Shulpina N.Yu. Exploring the Clinical and Pathophysiological Links between Sarcopenia and Liver Pathology. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 3(19): 216–224. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2024-216-224

ВВЕДЕНИЕ

Возрастные изменения скелетной мускулатуры были описаны еще Гиппократом, однако вплоть до XX века прогресса в изучении этого патологического процесса не было. Первые попытки привлечь внимание исследователей к изучению проблемы были предприняты в работе английского невролога M. Critchley, опубликованной в журнале *Lancet* в 1931 году, где возрастные изменения мышечной ткани названы автором «сенильная атрофия» [1]. В 1970 году под руководством N. Shock была выполнена серия работ, посвященных изучению возраст-ассоциированных изменений мышечной ткани [2]. Только в 1989 году американский ученый I.H. Rosenberg на конференции по вопросам старения в Нью-Мехико предложил термин «саркопения» для описания процесса возрастной потери массы скелетной мускулатуры [3]. Термин «саркопения» происходит от греч. *sarx* — тело и *penia* — потеря. Длительное время термин «саркопения» применялся исключительно в рамках гериатрии. Потребовалось еще более 20 лет, чтобы в полной мере переосмыслить и систематизировать накопленные знания в данной области. Первый консенсус по саркопении был принят Европейской рабочей группой по проблемам саркопении (European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) в 2010 году, а в 2018-м был проведен его пересмотр, результатом которого стало внесение изменений в подходы к диагностике и ведению таких пациентов, обозначились перспективы лечения саркопении. Одним из важнейших постулатов стало признание дефиниций саркопении; было предложено выделять первичную форму — присущую лицам пожилого и старческого возраста, и вторичную, которая может развиваться у людей молодого возраста, страдающих рядом хронических и эндокринных заболеваний [4]. Острота проблемы саркопении связана с ее тесным влиянием на качество и продолжительность жизни пациентов. EWGSOP предлагает определять эту патологию как прогрессирующее и генерализованное заболевание (расстройство) скелетных мышц, которое связано с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, инвалидность и смертность [4].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ САРКОПЕНИИ

Пересмотренный в 2018 году европейский консенсус по определению и диагностике саркопении обозначил доминанту данного мышечного заболевания (мышечной недостаточности) в виде снижения мышечной силы по сравнению со снижением мышечной массы для облегчения диагностики данной патологии [4]. При этом снижение мышечной массы и изменение качества самой поперечно-полосатой мускулатуры лежит в основе данных функциональных нарушений.

Как известно, нормальное функционирование мышечных белков основывается на балансе их синтеза и распада. Процессы синтеза неотъемлемо связаны с активацией сигнального пути mTOR (mammalian target of rapamycin), который в свою очередь активируется рядом факторов: физической активностью, аминокислотами с разветвленной цепью (АКРЦ) (валин, лейцин и изолейцин), тестостероном, инсулином, инсулиноподобным ростовым фактором-1 (ИФР-1) через воздействие на протеинкиназу B [5]. Процесс пролиферации мышечных сателлитных клеток для восполнения функционирующих мышечных волокон также зависит от АКРЦ, ИФР-1, запускающих процесс через ту же фосфокиназу — протеинкиназу B. Распад белков мышечной ткани связан с миоостатином — миокином, активно вырабатываемым в миоцитах, ингибирующим синтез и пролиферацию мышечной ткани, в противовес этому стимулируя протеолиз через транскрипционные факторы FOXO (forkhead box protein), связанные с убиквитинпротеосомной деградацией (УПД) и аутофагией [6].

Различные заболевания печени наряду с хронической сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, хронической почечной недостаточностью, раком и другими патологиями также рассматриваются среди причин вторичной саркопении [7, 8]. Ввиду их распространенности в популяции изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе развития повреждения мускулатуры, играет важную роль в понимании клиницистами данного континуума, а также выбора корректного пути лечения пациентов, определения прогноза на выживаемость. Диагностический

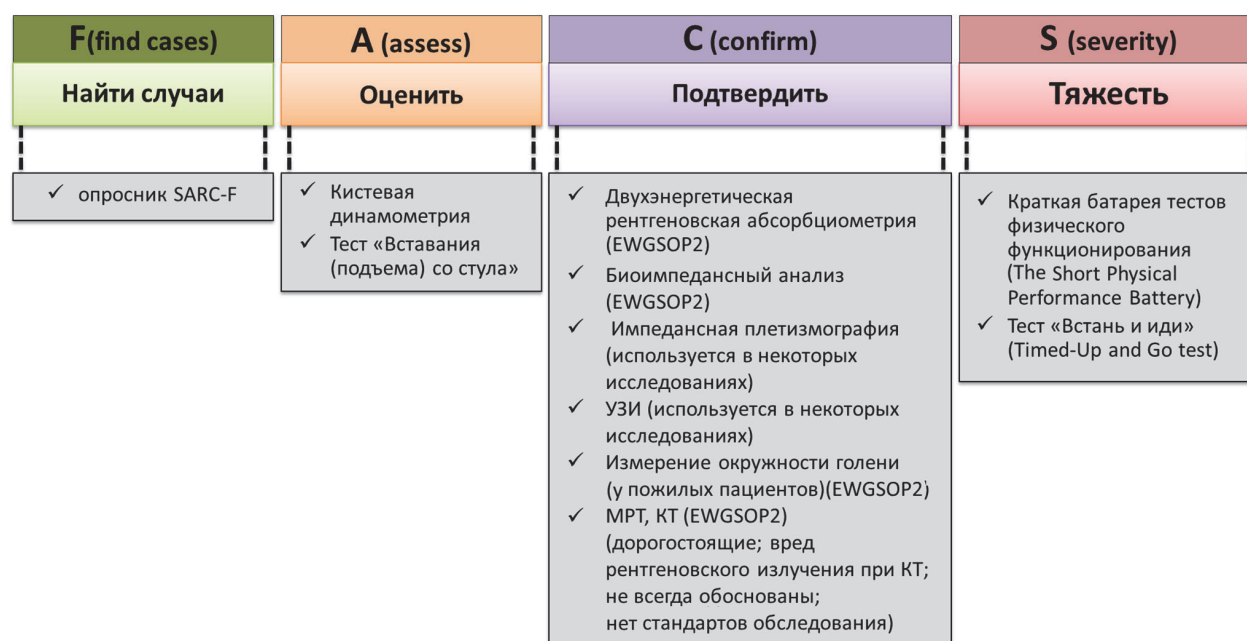


Рис. 1. Диагностический алгоритм саркопении

Сокр.: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, EWGSOP2 — пересмотренный в 2018 году консенсус Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей.

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

алгоритм саркопении при заболеваниях печени на основе анализа литературы представлен на рисунке 1. Фактически большинство исследователей придерживаются алгоритма FACS, являющегося углубленным протоколом обследования пациентов с саркопенией, после скрининга по шкале SARC-F, рекомендованной EWGSOP [4].

САРКОПЕНИЯ И ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Известно, что при заболеваниях печени развитие у пациентов мальнутриции является предвестником неблагоприятных исходов [9]. Саркопения тесно связана с мальнутрицией и длительно рассматривалась ее компонентом в рамках осложнения цирроза печени [10]. Распространенность саркопении у пациентов с циррозом печени варьирует в широких пределах, составляя, по данным литературы, от 40 до 70% [11]. Такой большой разброс статистических данных, скорее всего, обусловлен различными подходами к выявлению самой саркопении, способами ее оценки. Саркопения при циррозе встречается чаще у мужчин; мужской пол также является предиктором неблагоприятных исходов в данной клинической ситуации. Предположительно протективный эффект эстрогенов, стремительная потеря тестостерона мужчинами на фоне повреждения печени, различия в метаболизме и жировом распределении обуславливают некоторые преимущества у пациенток-женщин [12].

За последние годы произошли накопление и актуализация собранных клинических данных о саркопении при циррозе печени. В настоящее время известно, что причин развития саркопении

у пациентов с циррозом достаточно много, во многом они обусловлены осложнениями портальной гипертензии, структурными изменениями печени, гормональным дисбалансом, алиментарными факторами и повышенным распадом белка [13]. Также было установлено, что саркопения не только связана с более высокой частотой осложнений, таких как инфекции, печеночная энцефалопатия и асцит, со снижением качества жизни, но также является независимым предиктором высокой смертности у пациентов с циррозом печени [14]. Таким образом, саркопения была признана критическим осложнением цирроза, и, согласно рекомендациям Европейского общества клинического питания и метаболизма, проведение скрининга на мальнутрицию (дефицит питания) и саркопению необходимо всем пациентам с циррозами [15]. Кроме того, саркопения имеет взаимосвязи с метаболическим синдромом и фиброзом у пациентов с хроническими заболеваниями печени без цирроза [16].

Следствием структуральных изменений печени при циррозе является портальная гипертензия, которая сама по себе не запускает процессы дегенерации мышечной ткани. Однако ее последствия в виде развития компенсаторного коллатерального кровообращения, направленного на декомпрессию портальной вены, приводят к увеличению концентрации аммиака в системном кровотоке (гипераммониемия). Скелетные мышцы начинают усиленно поглощать аммиак из кровотока и накапливать его в митохондриях, что играет защитную роль в предотвращении нейротоксичности. При этом депонирование аммиака поперечно-полосатой мускулатурой может способствовать развитию саркопении [13]. Также было показано

на лабораторных животных и в ходе клинических наблюдений, что повышение содержания аммиака в мышечной ткани приводит к увеличению экспрессии миостатина — ингибитора миогенеза — и уменьшению диаметра мышечных трубок [17]. Как уже было сказано, миостатин ответственен и за снижение пролиферации мышечных клеток, что в свою очередь ведет к снижению мышечной массы у пациентов, ее функциональности и, соответственно, саркопении. Еще одним фактором, способствующим снижению синтеза мышечного белка, рассматривается митохондриальная дисфункция, которая является результатом пересыщения органелл аммиаком и перестройки их работы с последующим развитием дефицита аденозинтрифосфата (АТФ) [18]. Детоксикация аммиака в мышечных митохондриях требует образования глутамина, что в свою очередь зависит от продукции глутамата из α -кетоглутарата. Истощение глутамата в состоянии гипераммониемии требует активации глюконеогенеза — катаболизма АКРЦ, которые являются строительным материалом для повторного образования α -кетоглутарата и поддержания достаточного уровня глутамата для детоксикации аммиака, а затем для образования глутамина. Повышенное поглощение и метаболизм АКРЦ мышцами при гипераммониемии приводит к истощению их запасов, необходимых для синтеза АТФ и белка [13, 19]. Кроме этого, исследования на лабораторных животных и с участием людей продемонстрировали увеличение активных форм кислорода (АФК) и окислительного повреждения на фоне гипераммониемии [19]. Подавление антиоксидантной защиты напрямую связано с повреждением тканей и также может приводить к потере мышечной массы. Несмотря на то что в настоящее время широко изучаются различные медиаторы оси печень — мышцы, большинство исследователей считают ключевым регулятором именно гипераммониемию, так как считается, что опосредованная гипераммониемией активация миостатина является одним из наиболее значимых механизмов нарушения синтеза белка и усиления аутофагии, которые способствуют саркопении [11].

Немаловажным фактором портальной гипертензии, играющим роль в развитии саркопении, рассматривается системное воспаление. При портальной гипертензии наблюдается изменение проницаемости барьера слизистой оболочки кишечника и увеличение перемещения бактерий и продуктов их жизнедеятельности в брюшную полость (бактериальная транслокация), возрастает вероятность спонтанного бактериального перитонита и сепсиса [13]. На фоне развития портосистемных коллатералей данный риск увеличивается в связи со снижением клиренса патогенов печенью [13]. Бактериальная транслокация является драйвером активации иммунной системы с последующей выработкой провоспалительных цитокинов

(интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), концентрация которых повышена у пациентов с циррозами, и возрастает по мере развития декомпенсации [20, 21]. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) также обнаруживаются у пожилых людей с первичной саркопенией, они ответственны за атрофию мышц через активацию фактора транскрипции NF- κ B, усиление миофибрилярного протеолиза и апоптоза мышечных клеток. Снижение активности mTOR преимущественно через ИЛ-6 способствует снижению синтеза белка мышечной ткани [22]. Не следует также забывать и об анорексигенном эффекте ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6. Снижение потребления пищи за счет снижения аппетита приводит к энергетическому дефициту и снижению синтеза мышечного белка [23]. Развитие асцита, энтеропатии, мальабсорбции, снижение моторики и синдром избыточного бактериального роста у пациентов с циррозом могут негативно сказаться как на объеме потребления пищи за счет раннего насыщения в связи с давлением на брюшную полость, потери части белка вследствие парацентеза, так и на снижении усвоения белков из ЖКТ [13]. С системным воспалением, так же как и гипераммониемией, связан процесс глюконеогенеза, в ходе которого происходит расщепление жиров, а также белков мышц как альтернативного источника энергии, которая в условиях системного воспаления расходуется с увеличенной силой при развитии дефицита гликогена. По данным некоторых авторов, активация иммунной системы требует до 25% от основного обмена энергии [24]. Расход энергии в состоянии покоя, измеренный с помощью непрямой калориметрии, значительно выше у пациентов с циррозом, чем у здоровых лиц [25].

Гипогонадизм отмечается у большинства пациентов с циррозом печени. По некоторым данным, до 90% мужчин с циррозом имеют низкий уровень тестостерона, и примерно у стольких же отмечается импотенция [26]. Патогенетические механизмы данных нарушений при циррозе остаются до конца не выясненными, основную роль связывают с нарушением синтетической способности печени в условиях структурных изменений на фоне фиброзирования и цирроза, а также увеличением активности ароматазы — фермента, ответственного за превращение тестостерона в эстрадиол [27]. Предполагается, что тестостерон снижает экспрессию миостатина и сигнальные реакции, тем самым позитивно влияя на мышечную массу, однако окончательно роль его в развитии саркопении при циррозе печени до конца не прояснена [27]. На фоне цирроза и других хронических заболеваний печени также отмечается снижение концентрации ИФР-1 и повышение соматотропного гормона [24, 28]. ИФР-1 может способствовать росту мышц через активацию сигнального пути Akt/PI3K/mTORC1, что приводит к увеличению синтеза мышечного

белка, а также путем ингибирования фактора транскрипции FOXO, способствуя уменьшению мышечной атрофии [29]. Гормон роста, напротив, связан с увеличением экспрессии миостатина и активизирует деградацию мышц [30].

Предполагается, что определенную роль в развитии саркопении у пациентов с циррозом печени может играть снижение физической активности. Снижение питания, энергетический дефицит, одышка и многие другие факторы способствуют гиподинамии пациентов с циррозом и при некоторых других заболеваниях печени. Роль физической активности сейчас широко обсуждается в свете влияния на развитие мышечной дегенерации; крупные метаанализы демонстрируют значимую роль физических упражнений в качестве основы медицинской реабилитации пациентов с саркопенией [34]. Однако исследованию гиподинамии в основном были посвящены работы с участием пожилых пациентов, у которых саркопения достоверно чаще сопровождалась снижением физической активности. В условиях гиподинамии патогенетическими факторами повреждения мышечной ткани рассматривается митохондриальная дисфункция, ингибирование сигнального пути mTOR с активацией аутофагии [32].

Полипругмазия часто присутствует у пациентов с заболеваниями печени. В лечении циррозов широко используются петлевые диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов для лечения асцита. По данным нескольких исследований, использование петлевых диуретиков связано с ускорением потери мышечной массы и худшей выживаемостью пациентов с циррозом [33]. В литературе имеются противоречивые данные о влиянии спиронолактона — неселективного антагониста минералокортикоидных рецепторов на мышечную ткань. С одной стороны, влияние на альдостерон и снижение системного воспаления может играть положительную роль у пациентов с саркопенией [34]. Несмотря на это, проведенные исследования на пожилых пациентах без сердечной недостаточности не показали улучшения мышечных функций [35]. С другой стороны, можно рассмотреть и потенциально негативное воздействие спиронолактона на мышечную ткань через снижение уровня тестостерона у пациентов мужского пола. Применение неселективных альфа-, бета-блокаторов, назначаемых при циррозах для профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен, также может сопровождаться снижением тестостерона за счет блокады периферических адренергических рецепторов и угнетения постсинаптических α -адренорецепторов vasa deferens семенных пузырьков и семявыбрасывающего протока, приводящих к снижению объема секрета и гиперпролактинемии [36]. Следует отметить, что есть публикации, напротив, свидетельствующие о позитивном влиянии бета-блокаторов

на сохранение мышечной массы у пациентов с циррозом, однако они ретроспективные и включают небольшое число участников [37]. Имеются данные и о положительном влиянии приема бета-блокаторов на замедление потери мышечной массы у пациентов с раковой кахексией, хронической сердечной недостаточностью [43].

Часто возникают вопросы о саркопении при приеме пациентами статинов — ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, иногда жизненно необходимых препаратов для лечения сопутствующей дислипидемии пациентов с циррозом. Известно, что прием данных препаратов способствует повышению уровня оксида азота и подавлению активации звездчатых клеток печени, уменьшая ее фиброгенез и улучшая функцию эндотелия и внутрипеченочное сосудистое сопротивление [38]. Также продемонстрирована противовоспалительная активность статинов, связанная в конечном итоге со снижением продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α), вовлеченных в патогенез саркопении [39]. Есть клинические данные о снижении давления в системе портальной вены на фоне приема статинов в комбинации с неселективными бета-блокаторами, по крайней мере на 20% от исходного, данная положительная динамика в большей степени была ассоциирована с приемом комбинированной терапии по сравнению с монотерапией бета-блокаторами [40]. В противовес полезным свойствам статинов нередко упоминается такой побочный эффект, связанный с их приемом, как статин-индуцированная миопатия, ассоциирующаяся с генетическими факторами, которые обуславливают токсическое воздействие этих препаратов на мышцы. В большинстве случаев упоминается полиморфизм нуклеотида SLCO1B1 и генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 или транспортеры лекарственных препаратов [41]. Результатом этих эффектов является накопление статина в мышцах и реализация негативных воздействий. Еще более редким и тяжелым потенциальным побочным эффектом приема статинов может стать развитие аутоиммунной некротизирующей миопатии, отмеченной у пациентов с наличием специфических антител к ГМГ-КоА-редуктазе, требующей назначения системных стероидов (ГКС) и цитостатиков даже после отмены гиплипидемической терапии [42]. В каждом конкретном случае назначения статинов необходима комплексная оценка пациента с точки зрения наличия потенциальных факторов, способствующих развитию повреждения мышц, и определение уровня креатинкиназы. При его повышении более чем в 4 раза по сравнению с верхней границей нормы необходимо провести по возможности коррективы модифицируемых факторов и в динамике анализ повторить [41].

В лечении цирроза и гепатита, чаще алкогольной этиологии, нередко используются ГКС,

вызывающие атрофию скелетных мышц за счет стимуляции экспрессии FOXO-генов, снижение синтеза мышечного белка за счет угнетения mTOR, а также за счет стимулирования продукции мио-статина [43]. Причем данные негативные эффекты наиболее часто реализуются при продолжительном лечении препаратами [44]. В лечении заболеваний печени предпочтителен 28-дневный прием преднизолона в дозе до 40 мг с последующей отменой или 2-недельным периодом снижения дозы при отсутствии противопоказаний к таковой [45]. Достоверных данных о тяжелом негативном воздействии на мышечную ткань человека данного режима приема ГКС в литературе не представлено. Однако есть результаты 28-дневного приема ГКС в высокой дозе (2,1 мг/кг/сутки) на лабораторных мышцах, свидетельствующие о реализации всех выше описанных негативных эффектов на мышечной ткани [46].

АЛКОГОЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Распространенность саркопении у пациентов с циррозом печени варьируется в зависимости от этиологии, лежащей в основе цирроза. Наибольшая частота саркопении отмечена у больных алкогольным циррозом печени. Отмечено, что при алкогольном циррозе наблюдается повышенная мышечная аутофагия, но не протеасомная активность, поскольку этанол ингибирует убиквитин-протеасомные компоненты [47]. Алкоголь также ингибирует синтез белка скелетных мышц в экспериментальных исследованиях посредством активации мио-статина или путем прямого ингибирования mTOR без какой-либо инфильтрации воспалительными клетками [47]. Наконец, прогрессирующая потеря мышечной массы у пациентов с алкогольным циррозом может быть связана с синергетическим действием этанола и гиперамониемии у этих пациентов [48].

ГЕПАТИТ И САРКОПЕНИЯ

В большинстве литературных источников отмечается, что распространенность саркопении возрастает по мере прогрессирования фиброзирования печени [49]. Хронические вирусные гепатиты (ХВГ), преимущественно В и С, отличаются прогрессирующим течением с потенциальным развитием цирроза, при котором саркопения, как было показано ранее, имеет многофакторный генез. По результатам нескольких независимых исследований (Японского и Бразильского), частота саркопении при ХВГ без развития цирротических изменений составляет около 7% [50, 51]. Кросс-секционное исследование Национальной службы здравоохранения и питания США показало, что снижение мышечной массы предшествует развитию цирроза печени у американских пациентов с ХВГ С [52]. Механизмы развития саркопении у пациентов с ХВГ до конца не прояснены.

Учитывая потенциальную роль циркулирующих провоспалительных цитокинов в повреждении мышечной ткани, они также рассматриваются этиологическим фактором саркопении и у пациентов с ХВГ [53]. В качестве дополнительных воздействий предполагается негативная роль образа жизни пациентов, страдающих данными заболеваниями печени (курение, гиподинамия, употребление алкоголя и пр.) [16]. Прием антиретровирусной терапии ХВГ не показал явного негативного влияния на прогрессирование саркопении. В некоторых исследованиях была даже получена позитивная динамика в увеличении объема мышечной массы на фоне приема данных препаратов [54]. При оценке клинических исходов, связанных с саркопенией у пациентов с ХВГ В и С, потеря скелетных мышц считается независимым прогностическим маркером смертности у пациентов с наличием цирроза печени и связана с повышенным риском осложнений, таких как сепсис, рефрактерный асцит, печеночная энцефалопатия и спонтанный бактериальный перитонит [16]. В проведенном недавно крупном литобзоре Marta Coelho et al. подчеркивается значимость скрининговых исследований для раннего выявления саркопении у пациентов с ХВГ (как одного из важных предикторов неблагоприятных исходов) и подбора своевременного комплексного терапевтического подхода [16].

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА И САРКОПЕНИЯ

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является частым осложнением обычного течения хронических заболеваний печени, и в недавних исследованиях было показано, что саркопения является независимым прогностическим фактором, снижающим выживаемость и повышающим смертность больных с ГЦК [55]. Печеночная трансплантация рассматривается в качестве метода лечения пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности. Было показано, что саркопения неблагоприятно влияет на исходы у больных в предтрансплантационный, трансплантационный и посттрансплантационный периоды [56]. У пациентов с ГЦК и наличием саркопении перед трансплантацией выживаемость ниже; после трансплантации отмечается увеличение времени госпитализации, пребывания в палате интенсивной терапии и затяжной период интубации по сравнению с таковыми у пациентов без саркопении [56].

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САРКОПЕНИЯ

В настоящее время частота распространения в мировой популяции неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) достигает 25% и объясняется прогрессивным ростом ожирения и метаболического синдрома [57]. Однозначных данных

о частоте встречаемости саркопении у пациентов с НАЖБП в литературе нет ввиду различных диагностических подходов к выявлению саркопении, разброс составляет от 3,5 до 43%, по данным различных авторов [58]. Также в ряде работ была показана связь саркопении и прогрессирования фибротических изменений в печени при НАЖБП [59], а также неблагоприятных клинических исходов у данных пациентов в виде высокой вероятности развития остеопороза и перелома бедра в течение 10 лет [60], сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза и повышенного риска смерти от разных причин [61]. Часто в публикациях НАЖБП ассоциирована с саркопеническим ожирением — патологическим состоянием, сочетающим признаки саркопении и ожирения, что, безусловно, объясняется тем, что основной контингент пациентов с НАЖБП — это люди с ожирением, нередко морбидным. По данным многоцентрового ретроспективного исследования с участием более 23 тысяч участников частота саркопенического ожирения при НАЖБП составила 12% [62]. Среди возможных патогенетических механизмов развития саркопении при НАЖБП рассматриваются многие уже представленные механизмы: активация миостатина (потенциальная роль отдается воздействию лептина и адипонектина, ИЛ-6 и др. провоспалительным цитокинам), митохондриальная дисфункция, снижение физической активности [48]. Общая схема патогенетических взаимосвязей заболеваний печени и саркопении отражена на рис. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный литературный обзор высвечивает значимость проблемы саркопении у пациентов с различными заболеваниями печени. Очевидно, диагностика повреждения мышечной ткани в гепатологии должна быть внедрена при первичной оценке состояния больных как на уровне амбулаторного этапа консультирования, так и в стационаре. С учетом ассоциации мышечного повреждения с неблагоприятными прогнозами в рамках различных заболеваний печени предполагается раннее назначение комплексной терапии таких пациентов, включающей мероприятия, направленные на коррекцию саркопении. Дальнейшее изучение патогенетических взаимосвязей повреждения печени и мышечной ткани может пролить свет на новые терапевтические стратегии в лечении данных заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено без источников финансирования.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

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

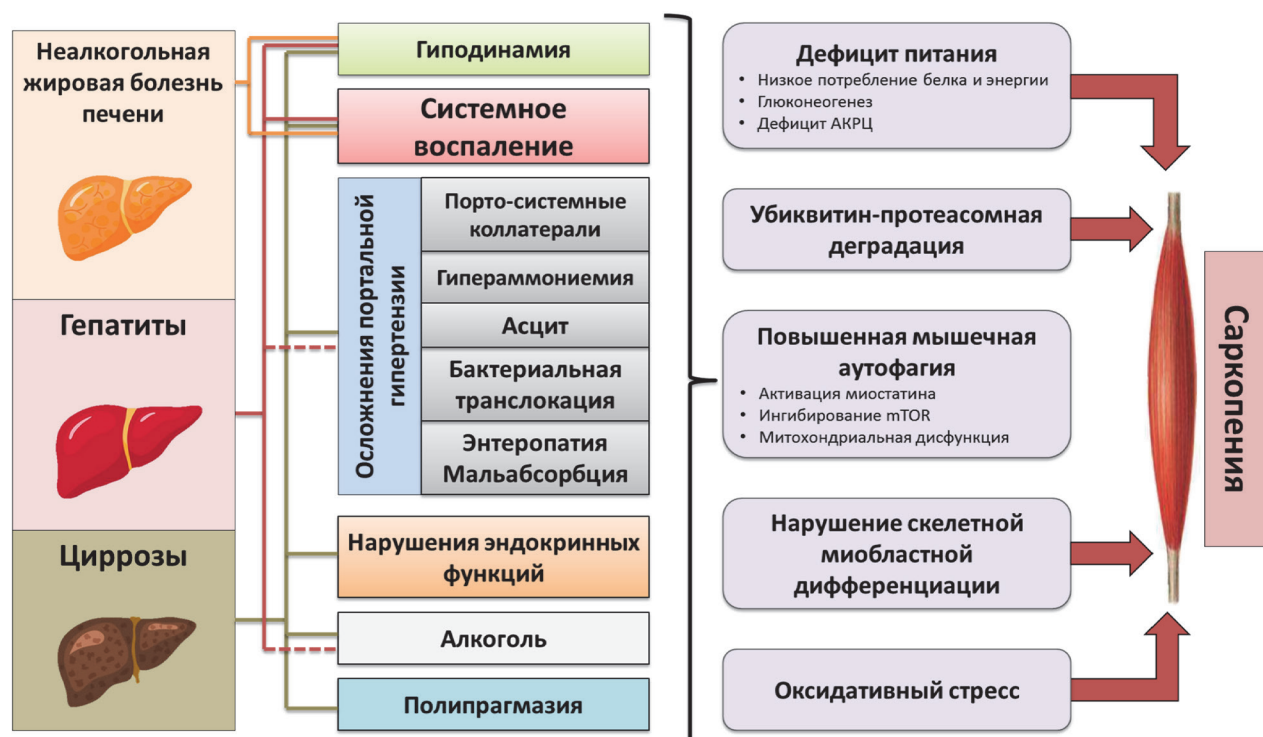


Рис. 2. Патогенетические взаимосвязи заболеваний печени и саркопении.

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

ORCID АВТОРОВ:

Сергеева В.А. — 0000-0001-8737-4264

Рунихина Н.К. — 0000-0001-5272-0454

Шульпина Н.Ю. — 0000-0003-2440-5689

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ /
REFERENCES**

- Critchley M. The neurology of old age. *Lancet*. 1934;217:1331-1337.
- Shock N.W. Physiologic aspects of aging. *J Am Diet Assoc*. 1970;56(6):491-496.
- Rosenberg I.H. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Amer J Clin Nutr*. 1989;50:1231-1233.
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48 (1): 16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
- Bonaldo P., Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis Model Mech*. 2013 Jan;6(1):25-39. doi: 10.1242/dmm.010389.
- Stitt T.N., Drujan D., Clarke B.A., et al. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell*. 2004;14(3):395-403. doi:10.1016/s1097-2765(04)00211-4.
- Сергеева В.А., Рунихина Н.К. Патогенетические и клинические взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких, саркопении и старческой астении. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024; 1 (17): 40–48. [Sergeeva V.A., Runikhina N.K. Pathogenetic and Clinical Relationships between Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Sarcopenia and Frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 1 (17): 40–48. (In Russ.)]. doi:10.37586/2686-8636-1-2024-40-48.
- Сергеева В.А., Липатова Т.Е. Саркопения, ассоциированная с COVID-19 // *Профилактическая медицина*. 2022;25(11):105-112. [Sergeeva V.A., Lipatova T.E. COVID-19 — Associated Sarcopenia. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022; 25(11):105-112. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20225111105.
- Periyalwar P., Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis* 2012;16:95–131. doi:10.1016/j.cld.2011.12.009.
- Merli M., Riggio O., Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology* 1996;23:1041–1046.
- Dasarathy S., Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*. 2016;65(6):1232-1244. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.040.
- Lowe R., Hey P., Sinclair M. The sex-specific prognostic utility of sarcopenia in cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(6):2608-2615. doi: 10.1002/jcsm.13059.
- Terbah R., Testro A., Gow P., Majumdar A., Sinclair M. Portal Hypertension in Malnutrition and Sarcopenia in Decompensated Cirrhosis-Pathogenesis, Implications and Therapeutic Opportunities. *Nutrients*. 2023;16(1):35. doi: 10.3390/nu16010035.
- Tantai X., Liu Y., Yeo Y.H., Praktinjo M., Mauro E., Hamaguchi Y., Engelmann C., Zhang P., Jeong J.Y., van Vugt J.L.A., Xiao H., Deng H., Gao X., Ye Q., Zhang J., Yang L., Cai Y., Liu Y., Liu N., Li Z., Han T., Kaido T., Sohn J.H., Strassburg C., Berg T., Trebicka J., Hsu Y.C., IJermans J.N.M., Wang J., Su G.L., Ji F., Nguyen M.H. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022;76(3):588-599. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.006.
- Plauth M., Bernal W., Dasarathy S., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2019;38(2):485-521. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.022.
- Coelho M.P.P., de Castro P.A.S.V., de Vries T.P., et al. Sarcopenia in chronic viral hepatitis: From concept to clinical relevance. *World J Hepatol*. 2023;15(5):649-665. doi:10.4254/wjh.v15.i5.649
- Qiu J., Thapaliya S., Runkana A., Yang Y., Tsien C., Mohan M.L., Narayanan A., Eghtesad B., Mozdziaik P.E., McDonald C., Stark G.R., Welle S., Naga Prasad S.V., Dasarathy S. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF-kappaB-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 18162–18167, 2013. doi:10.1073/pnas.1317049110.
- Allen S.L., Quinlan J.I., Dhaliwal A., Armstrong M.J., Elsharkawy A.M., Greig C.A., Lord J.M., Lavery G.G., Breen L. Sarcopenia in chronic liver disease: mechanisms and countermeasures. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2024;320(3):G241-G257. doi: 10.1152/ajpgi.00373.2020.
- Davuluri G., Allaway A., Thapaliya S., et al. Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplerosis and oxidative stress. *J Physiol*. 2016;594(24):7341-7360. doi:10.1113/JP272796.
- Dirchwolf M., Podhorzer A., Marino M., et al. Immune dysfunction in cirrhosis: Distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. *Cytokine*. 2016;77:14-25. doi:10.1016/j.cyt.2015.10.006.
- Girón-González J.A., Martínez-Sierra C., Rodríguez-Ramos C., Macías M.A., Rendón P., Díaz F., Fernández-Gutiérrez C., Martín-Herrera L. Implication of inflammation-related cytokines in the natural history of liver cirrhosis. *Liver Int*. 2004;24(5):437-45. doi: 10.1111/j.1478-3231.2004.0951.x.
- Kim T.N., Choi K.M. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *J Bone Metab*. 2013;20(1):1-10. doi: 10.11005/jbm.2013.20.1.1.
- Plata-Salamán C.R. Cytokines and feeding. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25 Suppl 5:S48-52. doi: 10.1038/sj.ijo.0801911.
- Ebadi M., Bhanji R.A., Mazurak V.C., Montano-Loza A.J. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol*. 2019;54(10):845-859. doi: 10.1007/s00535-019-01605-6.
- Glass C., Hipskind P., Tsien C., Malin S.K., Kasumov T., Shah S.N., Kirwan J.P., Dasarathy S. Sarcopenia and a physiologically low respiratory quotient in patients with cirrhosis: a prospective controlled study. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114(5):559-65. doi: 10.1152/jappphysiol.01042.2012.
- Мечик В.С., Ефремов Е.А., Монахов Д.В., Касатонova Е.В., Каприн А.Д. Эректильная дисфункция у пациентов с циррозом печени. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(2):104-109. [Mechik V.S., Efremov E.A., Monakhov D.V., Kasatonova E.V., Kaprin A.D. Erectile dysfunction in patients with liver cirrhosis. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(2):104-109 (In Russ.)]. doi:10.29188/2222-8543-2022-15-2-104-109.
- Liu W., Thomas S.G., Asa S.L., Gonzalez-Cadavid N., Bhasin S., Ezzat S. Myostatin is a skeletal muscle target of growth hormone anabolic action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5490-5496. doi:10.1210/jc.2003-030497.
- Dasarathy S., Mullen K.D., Dodig M., Donofrio B., McCullough A.J. Inhibition of aromatase improves nutritional status following portacaval anastomosis in male rats. *J Hepatol*. 2006;45(2):214-220. doi:10.1016/j.jhep.2006.02.016
- Stitt T.N., Drujan D., Clarke B.A., et al. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell*. 2004;14(3):395-403. doi:10.1016/s1097-2765(04)00211-4.
- Florini J.R., Ewton D.Z., Coolican S.A. Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis. *Endocr Rev*. 1996;17(5):481-517. doi:10.1210/edrv-17-5-481.
- Peterson M.D., Rhea M.R., Sen A., Gordon P.M. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2010;9(3):226-237. doi:10.1016/j.arr.2010.03.004
- Walker D.K., Dickinson J.M., Timmerman K.L., et al. Exercise, amino acids, and aging in the control of human muscle protein synthesis. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(12):2249-2258. doi:10.1249/MSS.0b013e318223b037.
- Hanai T., Shiraki M., Miwa T., et al. Effect of loop diuretics on skeletal muscle depletion in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2019;49(1):82-95. doi:10.1111/hepr.13244.

34. Burniston J.G., Saini A., Tan L.B., Goldspink D.F. Aldosterone induces myocyte apoptosis in the heart and skeletal muscles of rats in vivo. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;39(2):395-399. doi:10.1016/j.yjmcc.2005.04.001.
35. Burton L.A., Sumukadas D., Witham M.D., Struthers A.D., McMurdo M.E. Effect of spironolactone on physical performance in older people with self-reported physical disability. *Am J Med.* 2013;126(7):590-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.11.032.
36. Torre D.L., Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(5):929-51.
37. Li T.-H., Liu C.-W., Huang C.-C., Tsai Y.-L., Huang S.-F., Yang Y.-Y., Tsai C.-Y., Hou M.-C., Lin H.-C. Non-Selective Beta-Blockers Decrease Infection, Acute Kidney Injury Episodes, and Ameliorate Sarcopenic Changes in Patients with Cirrhosis: A Propensity-Score Matching Tertiary-Center Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine.* 2021; 10(11):2244. doi:10.3390/jcm10112244.
38. Kockerling D., Nathwani R., Forlano R., Manousou P., Mullish B.H., Dhar A. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol.* 2019;25(8):888-908. doi: 10.3748/wjg.v25.i8.888.
39. Pose E., Trebicka J., Mookerjee R.P., Angeli P., Ginès P. Statins: Old drugs as new therapy for liver diseases? *J Hepatol.* 2019;70(1):194-202. doi: 10.1016/j.jhep.2018.07.019.
40. Bishnu S., Ahammed S.M., Sarkar A., Hembram J., Chatterjee S., Das K., Dhali G.K., Chowdhury A., Das K. Effects of atorvastatin on portal hemodynamics and clinical outcomes in patients with cirrhosis with portal hypertension: a proof-of-concept study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(1):54-59. doi: 10.1097/MEG.0000000000001006.
41. Иськова И.А., Кляритская И.Л., Цапьяк Т.А., Кривой В.В., Максимова Е.В. Статин-индуцированная миопатия. Крымский терапевтический журнал 2021;3:64-70. [Iskova I.A., Klyaritskaya I.L., Tsapyak T.A., Krivoi V.V., Maksimova E.V. Statin-induced myopathy. *Crimean therapeutic journal* 2021;3:64-70 (In Russ.)]. doi:10.37279/2307-5236.
42. Gaway B., Tannu M., Rim J., Sperling L., Henry T.L. Statin-Induced Necrotizing Autoimmune Myopathy. *JACC Case Rep.* 2020;2(3):440-443. doi: 10.1016/j.jaccas.2019.
43. Klein G.L. The Effect of Glucocorticoids on Bone and Muscle. *Osteoporos Sarcopenia.* 2015;1(1):39-45. doi: 10.1016/j.afos.2015.07.008.
44. Benz E., Lahousse L., Arinze J.T., Wijnant S., de Ridder M., Rivadeneira F., Brusselle G., Stricker B.H. Oral corticosteroid use and sarcopenia-related traits in older people with chronic airway disease: a population-based study. *ERJ Open Res.* 2023;9(5):00492-2023. doi: 10.1183/23120541.00492-2023.
45. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69:154-81. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018.
46. Sato A.Y., Richardson D., Cregor M., et al. Glucocorticoids Induce Bone and Muscle Atrophy by Tissue-Specific Mechanisms Upstream of E3 Ubiquitin Ligases. *Endocrinology.* 2017;158(3):664-677. doi:10.1210/en.2016-1779.
47. Thapaliya S., Runkana A., McMullen M.R., Nagy L.E., McDonald C., Naga Prasad S.V., Dasarthy S. Alcohol-induced autophagy contributes to loss in skeletal muscle mass. *Autophagy.* 2014;10(4):677-90. doi: 10.4161/auto.27918.
48. Bonet-Ponce L., Saez-Atienzar S., da Casa C., et al. On the mechanism underlying ethanol-induced mitochondrial dynamic disruption and autophagy response. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(7):1400-1409. doi:10.1016/j.bbadis.2015.03.006.
49. Bhanji R.A., Montano-Loza A.J., Watt K.D. Sarcopenia in Cirrhosis: Looking Beyond the Skeletal Muscle Loss to See the Systemic Disease. *Hepatology* 2019; 70: 2193-2203. doi: 10.1002/hep.30686.
50. Hiraoka A., Michitaka K., Ueki H., Kaneto M., Aibiki T., Okudaira T., Kawakami T., Yamago H., Suga Y., Tomida H., Miyamoto Y., Azemoto N., Mori K., Miyata H., Tsubouchi E., Ninomiya T., Hirooka M., Abe M., Matsuura B., Hiasa Y. Sarcopenia and two types of presarcopenia in Japanese patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:940-947. doi: 10.1097/MEG.0000000000000661.
51. Bering T., Diniz K.G.D., Coelho M.P.P., Vieira D.A., Soares M.M.S., Kakehasi A.M., Correia M.I.T.D., Teixeira R., Queiroz D.M.M., Rocha G.A., Silva L.D. Association between pre-sarcopenia, sarcopenia, and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 255-268. doi: 10.1002/jcsm.12269.
52. Gowda C., Compher C., Amorosa V.K., Lo Re III V. Association between chronic hepatitis C virus infection and low muscle mass in US adults. *J Viral Hepat* 2014; 21: 938-943. doi: 10.1111/jvh.12273.
53. Wang T. Searching for the link between inflammaging and sarcopenia. *Ageing Res Rev* 2022; 77: 101611. doi: 10.1016/j.arr.2022.101611.
54. Kim K.H., Joo D.J., Lee Y.H., Kim B.K., Park J.Y., Kim D.Y., Ahn S.H., Han K.H., Kim S.U. Association between liver fibrosis and appendicular skeletal muscle mass during antiviral therapy in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2020; 52: 1338-1345. doi: 10.1016/j.dld.2020.07.004.
55. Yang Y.J., Kim D.J. An Overview of the Molecular Mechanisms Contributing to Musculoskeletal Disorders in Chronic Liver Disease: Osteoporosis, Sarcopenia, and Osteoporotic Sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2604. doi:10.3390/ijms22052604.
56. van Vugt J.L., Levolger S., de Bruin R.W., van Rosmalen J., Metselaar H.J., IJzermans J.N. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography-Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16(8):2277-2292. doi:10.1111/ajt.13732.
57. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Роль саркопении в развитии неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;183(11): 70–73. [Grinevich V.B., Sas E.I. The role of sarcopenia in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;183(11): 70–73. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-70-73.
58. Musio A., Perazza F., Leoni L., Stefanini B., Dajti E., Menozzi R., Petroni M.L., Colecchia A., Ravaioli F. Osteosarcopenia in NAFLD/MAFLD: An Underappreciated Clinical Problem in Chronic Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24(8):7517. doi:10.3390/ijms24087517.
59. Cai C., Song X., Chen Y., Chen X., Yu C. Relationship between relative skeletal muscle mass and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020;14(1):115-126. doi: 10.1007/s12072-019-09964-1.
60. Lee H.J., Lee D.C., Kim C.O. Association Between 10-Year Fracture Probability and Nonalcoholic Fatty Liver Disease With or Without Sarcopenia in Korean Men: A Nationwide Population-Based Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:599339. doi: 10.3389/fendo.2021.599339.
61. Sun X., Liu Z., Chen F., Du T. Sarcopenia modifies the associations of nonalcoholic fatty liver disease with all-cause and cardiovascular mortality among older adults. *Sci Rep.* 2021;11(1):15647. doi: 10.1038/s41598-021-95108-1.
62. Chun H.S., Lee M., Lee H.A., et al. Risk Stratification for Sarcopenic Obesity in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(9):2298-2307.e18. doi:10.1016/j.cgh.2022.11.031.