

# Рекомендації Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) щодо харчування хворих з хронічними захворюваннями печінки\*

## Частина 2

### Принципи харчування хворих на цироз печінки

Оскільки недостатнє харчування та саркопенія є незалежними предикторами несприятливих клінічних результатів, зокрема виживання [1–5], будь-який підхід до корекції харчування у пацієнтів з цирозом печінки має відповідати низці загальних принципів.

### Потреба в енергії та білках при цирозі печінки

Цироз печінки — це стан прискореного голодування, що виявляється швидкою пост-абсорбційною фізіологією, яка характеризується зниженням дихального коефіцієнта [6, 7]. Останнє є виявом метаболічного переходу, при якому як первинне паливо замість глюкози використовуються жирні кислоти. В стані прискореного голодування синтез білка зменшується, а глюконеогенез із амінокислот збільшується, що потребує протеолізу, який спричиняє саркопенію. Глюконеогенез — це енергозатратна процедура, яка може додатково збільшити енергетичні витрати в стані спокою (ЕВСС) у таких пацієнтів. Прискорене голодування посилює зменшення раціону харчування внаслідок дії різних чинників, зокрема дисгевзії, анорексії, хронічного захворювання, несмачної їжі з обмеженням солі, портальної гіпертензії, що призводить до порушення рухливості кишечника, зменшення поглинання поживних речовин, ентеропатії та втрати білка [8–11]. Додатковими чинниками, які спричиняють зменшення харчового раціону, є неналежне обмеження білка, котрий надходить з продуктами харчування, госпіталізація з періо-

дами голодування для проведення діагностичних і терапевтичних процедур, енцефалопатія та шлунково-кишкова кровотеча.

Надходження енергії має бути збалансованим відповідно до загальних витрат енергії (ЗВЕ), які включають ЕВСС, харчовий термогенез та витрати енергії, пов'язані з фізичною активністю. В ідеалі показник ЗВЕ вимірюють радіоізотопним методом із вживанням води з подвійною міткою або в дихальній камері, але ці методи неможливо застосувати в клінічних умовах. Фізична активність знижується у пацієнтів з декомпенсованим цирозом і досягає мінімальних значень при госпіталізації. У хворих на цироз печінки ЗВЕ становить від 28,0 до 37,5 ккал/кг на добу [8, 12–15].

У деяких дослідженнях визначали, чи пливає цироз печінки в стадії декомпенсації на ЕВСС [16]. Результати одного невеликого поздовжнього дослідження показали, що формування асцити підвищує ЕВСС [16]. Проте в перехресному дослідженні не виявили різниці за ЕВСС між пацієнтами з різним ступенем тяжкості захворювання печінки та затримкою рідини [17–19]. Фактичне значення ЕВСС може перевищувати розрахункове (гіперметаболізм). Проте гіперметаболізм не можна виявити за клінічними або лабораторними показниками [20], тяжкістю або етіологією цирозу печінки, а також за наявністю асцити [21]. Показник ЕВСС можна оцінити за допомогою прогнозних формул, але вони є неточними у хворих з тяжкими стадіями цирозу, тому за можливості його доцільно вимірювати за допомогою непрямой калориметрії [6, 7]. Доступність ручного калориметра біля ліжка — це можлива альтернатива для визначення щоденних енергетичних потреб пацієнта [22].

\* EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease // Journal of Hepatology. — 2018. — <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>.  
Продовження. Початок у № 6, 2018, с. 80–88.

У більшості досліджень підхід до харчового втручання у хворих на цироз печінки полягає в тому, щоб забезпечити принаймні 35 ккал/кг на добу. Використання фактичної маси тіла, скоригованої за асцитом (див. попередній розділ), вважають безпечним. Це може бути реалізовано шляхом адаптації харчового раціону, хоча цієї мети часто важко досягти. Результати недавнього проведеного ретроспективного дослідження засвідчили важливу роль груп служби підтримки харчування. Проведена мультидисциплінарною командою програма корекції харчування, в якій пацієнти з цирозом брали участь у навчальних сесіях щодо актуальності відповідного харчування при хронічних захворюваннях печінки, сприяла поліпшенню показників виживання та якості життя [23].

У багатьох дослідженнях оцінювали, чи допомагає часте годування запобігти прискореному голодуванню та пов'язаному з ним протеолізу. Оскільки найдовший період між прийомами їжі вночі, досліджено стратегії, спрямовані на скорочення часу нічного голодування шляхом призначення легкого прийому їжі пізно ввечері (пізня закуска), що дало змогу поліпшити метаболічний профіль та якість життя хворого, хоча послідовного поліпшення кількості м'язової маси не продемонстровано [24]. Таким чином, пацієнтам, які страждають на цироз печінки, для скорочення періоду голодування рекомендовано призначати сніданок, котрий містить білки [25], і пізню закуску [26].

Потребу в білках визначають, виходячи з мінімальної кількості білка, необхідного для підтримки балансу азоту. При алкогольному цирозі печінки балансу азоту досягають при вживанні 0,8 г/кг на добу [27]. Це було підтверджено в дослідженнях, в яких пацієнти з цирозом печінки отримували дієти зі збільшеним вмістом білка [15, 28]. Ці дослідження також показали, що пацієнти з цирозом печінки можуть вживати до 1,8 г/кг на добу [15]. У минулому дані щодо того, чи потрібно пацієнтам, які страждають на печінкову енцефалопатію (ПЕ), призначати тимчасове обмеження споживання білка для зменшення синтезу амонію та дезамінування білка до ароматичних амінокислот, були суперечливими. Проте споживання білка в нормальній або великій кількості не призводить до розвитку ПЕ [29, 30] і може навіть поліпшити психічний стан [31, 32] (див. пункт, присвячений ПЕ). Рекомендоване споживання білка у хворих з діагнозом «цироз печінки» становить 1,2–1,5 г/кг на добу для запобігання втраті м'язової маси та відновлення втраченої м'язової маси у пацієнтів із саркопенією.

Як зазначено вище, саркопенія спричиняє погіршення клінічних результатів незалежно від тяжкості захворювання печінки [8, 33]. Варіанти лікування саркопенії описано в наступному розділі.

#### **Короткі практичні дієтичні рекомендації для використання у хворих, яким призначено постільний режим або амбулаторне лікування**

- Більшість того, що ви чули/читали про взаємозв'язок між їжею та печінкою, має обмежені наукові докази. Зазвичай здорове харчування з використанням різних продуктів доцільне для всіх пацієнтів.

- Немає жодного продукту, крім алкоголю, який би фактично пошкоджував печінку та/або був протипоказаним пацієнтам з хронічними захворюваннями печінки.

- У більшості пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки харчування з вживанням адекватної кількості калорій і білків набагато важливіше, ніж уникнення конкретних видів продуктів, тому важливо, щоб у вас була добра різноманітна дієта, яка вам подобається.

- Ви маєте спробувати розділити прийоми їжі на 3 основні (сніданок, обід і вечеря) і 3 закуски (другий сніданок, полуденок, пізня закуска). Найважливішою є пізня закуска, оскільки вона покриває довгий інтервал між вечерею та сніданком.

- Ви маєте спробувати їсти якомога більше фруктів та овочів. Якщо ви відчуваєте, що це спричиняє здуття, яке змушує вас менше їсти, то повідомте про це лікарю або дієтологу.

- Слід намагатися не додавати до їжі занадто багато солі. Щоб пристосуватися, може знадобитися деякий час, але згодом стане легше. Однак якщо ви продовжуєте відчувати, що це робить вашу їжу неприємною для вживання і змушує вас їсти менше, то повідомте про це лікарю або дієтологу.

- У частини пацієнтів із захворюваннями печінки спостерігається ускладнення — ПЕ, внаслідок якого вони гірше переносять тваринний білок (м'ясо), ніж рослинний (боби, горох тощо) і молочні білки. Перш ніж змінювати споживання білка, слід завжди порадитися з лікарем або дієтологом. Не слід зменшувати загальне споживання білка, оскільки це не рекомендується при цирозі.

- Деякі пацієнти із захворюваннями печінки мають інші захворювання, наприклад, цукровий діабет або надмірну масу тіла/ожиріння, які потребують коригування харчування. Слід повідомити лікарю про всі ваші хвороби та дієтичні поради, які ви отримали від інших лікарів, медсестер або дієтологів.

## Підхід до обстеження та лікування саркопенії у хворих на цироз печінки

### Чинники, пов'язані із саркопенією у пацієнтів з цирозом печінки

Скелетні м'язи є найбільшим запасом білка в організмі. Баланс між синтезом і розпадом білків скелетних м'язів впливає на гомеостаз білка (або протеостаз), який забезпечує підтримання маси скелетних м'язів [11, 34, 35]. У дослідженнях обміну білка в організмі при цирозі печінки отримано суперечливі результати: відсутність змін, підвищення або зменшення синтезу та розпаду білка [36, 37].

Маса скелетних м'язів залежить від низки фізіологічних чинників, зокрема віку, статі та етнічної приналежності. Тяжкість та етіологія захворювання печінки також впливають на м'язову масу: холестатичні захворювання і алкогольна хвороба печінки призводять до найтяжчої втрати м'язів незалежно від тяжкості основного захворювання печінки, хоча дані щодо алкогольної

хвороби печінки суперечливі [11, 38]. Гепатоцелюлярна дисфункція та портосистемне шунтування при цирозі печінки також призводять до біохімічних і гормональних порушень, котрі спричиняють саркопенію.

Збільшення вмісту аміаку в скелетних м'язах, зниження рівня тестостерону та гормону росту, ендотоксемія, зменшення споживання дієтичних поживних речовин також призводять до саркопенії [37, 39–41]. Повідомлялося, що амінокислотні порушення при цирозі печінки, зокрема зменшення надходження амінокислот з розгалуженими бічними ланцюгами, L-лейцину і, як результат, погіршення загального синтезу білка, призводять до саркопенії [36, 42–44].

Для кращого розуміння, як проводити корекцію зменшення м'язової маси, яке прогресує, у хворих на цироз печінки, проведено дослідження молекулярних механізмів розвитку м'язової атрофії (рисунок).

Одним з молекулярних чинників, які регулюють масу скелетних м'язів, є міостатин, член су-

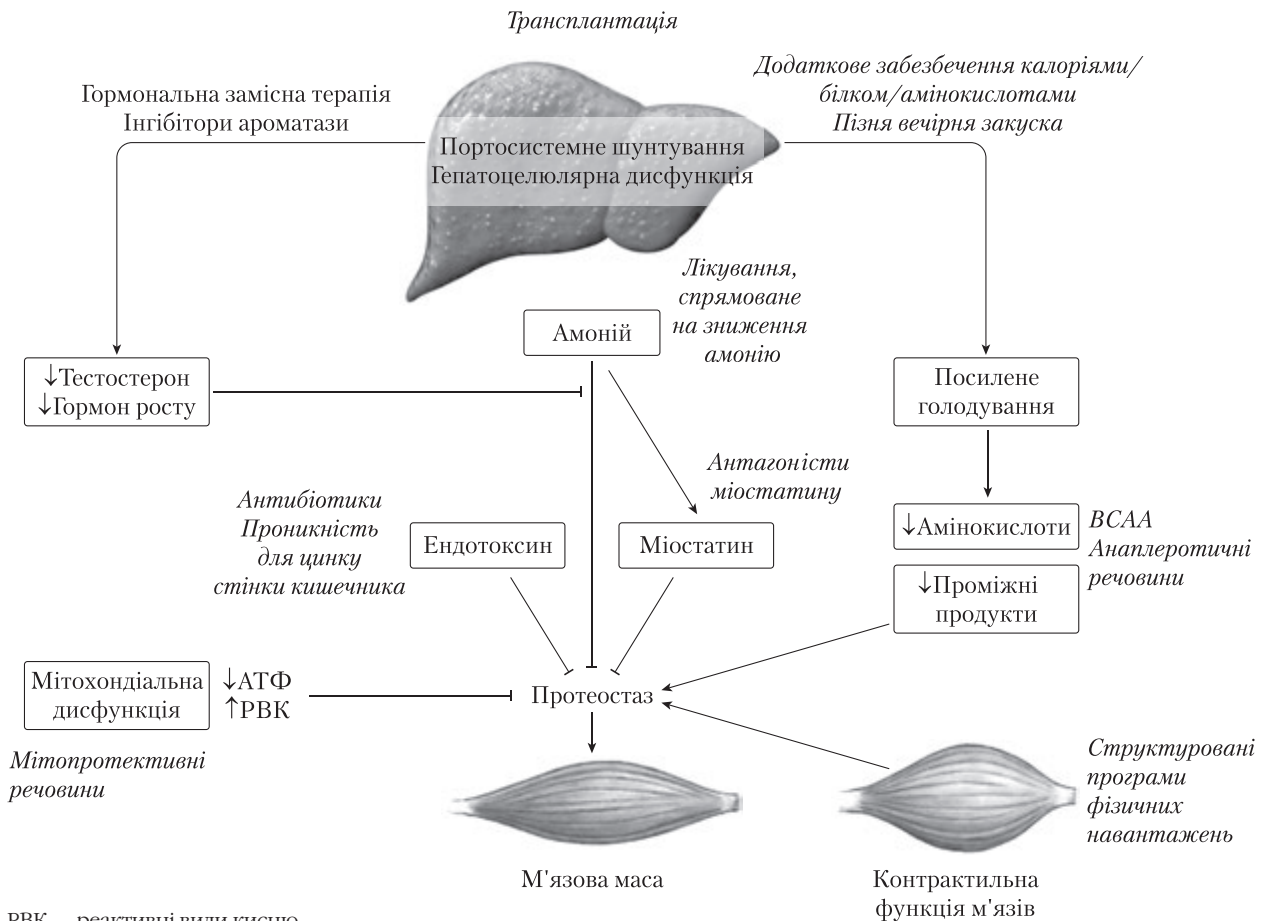


Рисунок. Механізми та потенційні мішені для корекції анаболічної резистентності та порушеного протеостазу, що призводять до саркопенії та/або неефективності стандартних добавок. Адаптовано з S. Dasarthy та співавт., 2016 [10]

персімейства TGF $\beta$ , котрий пригнічує синтез білка і потенційно збільшує протеоліз [35].

Дані досліджень на тваринних моделях, людях та клітинних системах свідчать, що при цирозі печінки експресія міостатину збільшена [43, 46, 47].

Крім порушеного синтезу білка, для втрати м'язової маси необхідний протеоліз [8, 11].

Нині вважають, що домінуючими механізмами протеолізу скелетних м'язів є убіквітин-протеасомний метаболічний шлях і автофагія [8, 48]. Продемонстровано, що в скелетних м'язах пацієнтів з цирозом печінки та у доклінічних моделях гіперамонемії спостерігається підвищення автофагії з порушенням або відсутністю змін у протеасом-опосередкованому протеолізі [43, 48, 49]. Ширше уявлення про молекулярні механізми м'язової атрофії у пацієнтів з цирозом печінки висвітлено у S. Dasarathy [8, 10].

#### **Стратегії збільшення м'язової маси при цирозі печінки**

Оцінено низку потенційних терапевтичних стратегій для поліпшення м'язової маси у пацієнтів з цирозом печінки (дієти, підвищена фізична активність і фізичні вправи [36, 50–52], гормональна замісна терапія [53], зниження вмісту аміаку) та орієнтованих на основну хворобу печінки [54–57].

#### *Харчові добавки*

Рекомендовано, щоб будь-які програми з корекції харчування відповідали загальним рекомендаціям розділу «потреба в енергії та білках при цирозі печінки» (попередній розділ). Адекватного споживання калорій і білків тяжко досягти у хворих з порушенням харчування, саркопенією і тяжким захворюванням печінки. Для вирішення цієї проблеми проведено клінічні випробування з використанням пероральних харчових добавок та амінокислот з розгалуженими бічними ланцюгами (branched chain amino acid, BCAA), які продемонстрували деякі переваги [58, 59].

У хворих з недостатністю харчування і цирозом печінки, які не в змозі досягти адекватного раціону харчування (навіть з пероральними добавками), для подолання фази недоїдання необхідно використовувати короткочасне ентеральне або парентеральне харчування.

Ентеральне годування було використано у госпіталізованих пацієнтів з недостатністю харчування, але, незважаючи на перспективність окремих досліджень, систематичні метааналізи не продемонстрували значних переваг щодо виживання [60–62]. Є суперечливі дані щодо

переваг парентеральної нутритивної підтримки у хворих на цироз печінки, але вона, ймовірно, відіграє сприятливу роль при станах з тривалими періодами поганого перорального харчування (енцефалопатія, шлунково-кишкові кровотечі, порушення рухливості кишечника та кишкова непрохідність) [63]. Застосування ентерального і парентерального харчування в періопераційний період розглянуто в окремому розділі. Існують обмежені, але послідовні дані про те, що додаткове харчування поліпшує якість життя хворого, якщо сприяє збільшенню безжирової маси тіла, хоча безпосередні дослідження щодо саркопенії нині недоступні [64].

#### *Вправи і фізична активність*

Додатково до нутритивної підтримки анаболічними стимулами, які можуть поліпшити м'язову масу і функцію, є підвищення фізичної активності та фізичні вправи. Але даних щодо довготривалого впливу при цирозі печінки немає [34, 65]. Вправи на витривалість або аеробні навантаження поліпшують функціональну здатність скелетних м'язів, але не обов'язково м'язову масу [66]. Силкові тренування сприяють збільшенню маси скелетних м'язів [66].

Проте вправи також збільшують вироблення аміаку в м'язах і порталний тиск [67, 68], що може мати несприятливі наслідки для пацієнтів з цирозом печінки. Незважаючи на ці потенційно несприятливі наслідки, повідомляється про позитивний вплив фізичної активності та фізичних вправ [51, 52]. Оскільки як втрата м'язів, так і порушення скоротливої функції є складовими саркопенії при цирозі печінки, доцільне та корисне використання комбінації силових вправ і вправ на витривалість, що підтверджено новими даними, які свідчать про користь режиму тренувань середньої інтенсивності при цирозі печінки [52].

Використання харчових добавок після фізичних вправ є корисним при фізіологічних станах, але чи є таке втручання корисним при цирозі печінки, невідомо [69, 70]. Тривалі порушення функціональної спроможності та зниження пікового споживання кисню пов'язані зі зниженням виживаності та поганими посттрансплантаційними результатами [71, 72]. Отже, заходи щодо підвищення функціональної спроможності можуть поліпшити віддалені клінічні результати при цирозі печінки [50].

#### *Інші стратегії*

Запропоновано замісну гормональну терапію з використанням гормону росту або тестостеро-

ну, але дослідження її ефективності не дали стабільно позитивних результатів [39, 40, 73, 74]. Крім того, через можливість збільшення ризику гепатоцелюлярної карциноми до використання тестостерону слід підходити обережно [53]. У низці досліджень на доклінічних моделях показано, що гіперамонемія призводить до порушення синтезу білків і посилення автофагії, що спричиняє втрату м'язової маси [47, 48].

Довгострокові стратегії зниження вмісту аміаку можуть сприяти збільшенню м'язової маси і скоротливої сили, але ці дані отримано в доклінічних дослідженнях. Вони потребують валідації в дослідженнях за участю людей [57].

### **Харчові підходи та лікування ожиріння у хворих на цироз печінки**

Два дослідження показали, що принаймні при компенсованому цирозі печінки ожиріння трапляється так само часто, як і в загальній популяції (від 20 до 35 %) [75, 76], незалежно від причин захворювання печінки. У разі цирозу, асоційованого з НАСГ, ожиріння наявне в більшості випадків. Сидячий спосіб життя дуже поширений серед пацієнтів з цирозом печінки і може розглядатися як кофактор, котрий призводить до збільшення маси тіла у цій популяції. У дослідженні HALT-C [76], за даними гістологічного дослідження, ризик прогресування або декомпенсації зростає на 14 % при збільшенні індексу маси тіла (ІМТ) на кожний квартиль, а ризик прогресування — на 35 % у пацієнтів, у яких маса тіла збільшилася на більш ніж 5 % за рік.

У рандомізованому контрольованому дослідженні, в якому порівнювали застосування тимололу та плацебо для запобігання формуванню варикозно розширених вен шлунка та стравоходу, ІМТ був асоційованим з клінічною декомпенсацією незалежно від наявності портальної гіпертензії та концентрації альбуміну в пацієнтів без варикозно розширених вен та з градієнтом печінкового венозного тиску  $\geq 6$  мм рт. ст. [75].

Дані різних досліджень дають підставу припустити, що зниження маси тіла поліпшує результати у пацієнтів з ожирінням та компенсованим цирозом печінки [50, 76, 77]. Цього досягали за допомогою програми модифікації способу життя, яка передбачала нутритивну терапію та фізичні вправи з помірною інтенсивністю під наглядом спеціаліста. У пацієнтів, залучених у дослідження HALT-C, адекватною метою вважали досягнення зменшення маси тіла  $\geq 5-10\%$ , що асоціювалося зі зниженням ризику прогресування захворювання [76]. Харчовий раціон має гарантувати як помірне обмеження калорійності,

так і достатнє споживання білка. Незважаючи на те, що якісних даних бракує, особливу увагу слід приділяти вживанню білка, необхідного для підтримки м'язової маси, через потенційний ризик загострення саркопенії під час заходів зі зменшення маси тіла.

Немає чітких даних щодо найкращого типу фізичних вправ (аеробні проти анаеробних; вправи на витривалість порівняно із силовими тренуваннями) та їх тривалості у зазначеній категорії хворих. У пацієнтів з портальною гіпертензією уникнення абдомінального тиску здається обґрунтованим, незважаючи на дані щодо безпечності вправ з обтяженням [77]. Вправи мають відповідати можливостям пацієнта. Розпочинати слід із вправ помірної інтенсивності та робити їх протягом тривалого терміну.

### **Рекомендації**

- Хворим на цироз печінки з недостатністю харчування слід проводити консультації з харчування, при можливості, міждисциплінарною командою, що допомагає пацієнтам досягати адекватної енергетичної цінності харчування та споживання білка (*клас II-2, C2*).
- Оптимальне щоденне споживання енергії не має бути нижчим за рекомендованих 35 ккал/кг фактичної маси тіла на добу (в осіб без ожиріння) (*клас II-2, B1*).
- Оптимальне добове споживання білка не має бути нижчим за рекомендованих 1,2–1,5 г/кг фактичної маси тіла на добу (*клас II-2, B1*).
- До дієтичного режиму пацієнтів з цирозом печінки в стадії декомпенсації, у яких також спостерігається недостатність харчування, слід додавати пероральну нутритивну підтримку пізно ввечері та сніданок (*клас II-1, B1*).
- У пацієнтів з цирозом печінки в стадії декомпенсації в разі неможливості досягти адекватного надходження азоту з пероральним харчуванням слід розглянути застосування добавок, які містять ВСАА, а також амінокислотних сумішей, збагачених лейцином (*клас II-1, C1*).
- Хворим з недостатністю харчування та цирозом печінки, які не в змозі досягти адекватного раціону харчування (навіть з пероральними добавками), рекомендовані періоди ентерального харчування (*клас II-1, B1*).
- Пацієнтів з цирозом печінки, за можливості, слід заохочувати уникати гіподинамії і поступово збільшувати фізичну активність для запобігання та/або поліпшення саркопенії (*клас II-1, C2*).
- У пацієнтів з ожирінням (ІМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> після корекції на затримку рідини) слід впроваджувати програму корекції харчування та спосо-

бу життя для досягнення прогресивної втрати маси тіла ( $> 5-10\%$ ) (клас II-2, C1).

- Для досягнення втрати маси тіла без залучення запасів білків у пацієнтів з ожирінням та цирозом печінки може бути використана персоналізована помірно гіпокалорійна (енергетичний дефіцит 500–800 ккал/добу) дієта з достатнім споживанням білка ( $> 1,5$  г білків/кг ідеальної маси тіла на добу) (клас II-1, C2).

Нові дослідження мають бути орієнтовані на вирішення таких питань:

1. Чи поліпшує клінічні наслідки покращення м'язової маси та/або м'язової функції (зниження ризику першої декомпенсації, асцити, інфекції та енцефалопатії, зменшення кількості госпіталізацій, терміну перебування в стаціонарі, ризику падіння, підвищення показника виживання)?

2. Чи сприяють стратегії зі зниження рівня аміаку при цирозі печінки в стадії декомпенсації відновленню м'язової втрати? Чи поліпшують вони клінічні результати?

3. Чи сприяє поступове збільшення фізичної активності відтермінуванню втрати м'язової маси і розвитку скоротливої дисфункції або їх відновленню? Який тип і тривалість вправ корисні для пацієнтів з цирозом печінки?

4. Чи потрібно використовувати добавки (лейцин, ізолейцин або інші харчові добавки) для зменшення вмісту аміаку і збільшення мітохондріальних проміжних продуктів під час тренування?

5. Як можна застосовувати терапію, спрямовану на синтез м'язового білка або порушення регуляції м'язової автофагії?

6. Як можна подолати анаболічну стійкість або впливати на основні причини анаболічної резистентності у пацієнтів з цирозом печінки?

### Мікроелементи

Загалом дефіцит вітамінів при захворюваннях печінки пов'язаний з порушенням функції печінки, зниженням резервів, прогресуванням тяжкості захворювання, неадекватним раціоном і мальабсорбцією. Дефіцит жиророзчинних вітамінів є поширеним явищем. Ретроспективне дослідження показало, що більшість пацієнтів із захворюваннями печінки, які є кандидатами для трансплантації, мають дефіцит вітамінів А і D [78].

Поширеність дефіциту вітаміну D у загальній популяції становить від 20 до 100 %, якщо оцінювати за сироватковою концентрацією 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D)  $< 20$  нг/мл, і трапляється в усіх вікових групах [79]. Зменшення вмісту вітаміну D (25(OH)D)  $< 20$  нг/мл виявлено у 64–92 % пацієнтів з хронічними захворюван-

нями печінки, переважно з холестатичними станами. Зазвичай воно обернено пропорційно корелювало з тяжкими стадіями захворювання та кількістю балів за шкалою Чайлда – П'ю [80, 81].

Хоча низький рівень вітаміну D може бути частково зумовлений зменшенням вмісту плазмових зв'язувальних білків, що спостерігається за печінковою недостатністю, існують докази, отримані при обстеженні хворих на прециротичних стадіях, які свідчать про істинний нутритивний дефіцит. Останні дані свідчать про тісну кореляцію між рівнем вітаміну D і реакцією на лікування пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, та пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою [81–83].

Виходячи з цих даних, доцільно оцінювати плазмовий рівень вітаміну D (25(OH)D) у всіх пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, особливо в осіб з тяжкими стадіями захворювання [79, 81], неалкогольною жировою хворобою печінки та холестатичними порушеннями [84].

Незважаючи на відсутність чітких рекомендацій, у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, за винятком хворих на хронічний холестаз, та рівнем вітаміну D  $< 20$  нг/мл доцільним є призначення вітаміну D до досягнення сироваткової концентрації  $> 30$  нг/мл. У пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки можуть знадобитися вищі дози [85].

В осіб із жовтяницею або з холестатичним захворюванням печінки завжди слід заперечити дефіцит вітаміну К і за потреби застосувати парентеральне введення.

Пацієнти з алкогольним та неалкогольним цирозом печінки схильні до дефіциту водорозчинних вітамінів, особливо тіаміну (В<sub>1</sub>). При автопсії у них часто спостерігаються ознаки енцефалопатії Верніке, навіть за відсутності анамнезу/клінічних ознак протягом життя [86]. При підозрі на енцефалопатію Верніке обов'язковим є парентеральне введення великих кількостей тіаміну. Дефіцит піридоксину (В<sub>6</sub>), фолієвої кислоти (В<sub>9</sub>) і кобаламіну (В<sub>12</sub>) також може швидко розвиватися при хронічних захворюваннях печінки внаслідок зменшення їх резервів у печінці [87]. Проте якісні дані щодо їх поширеності та/або необхідності в добавках обмежені. Оскільки вітамінний статус важко оцінити, а полівітамінні добавки є дешевими і позбавлені побічних ефектів, у декомпенсованих пацієнтів може бути виправданим проведення курсу пероральних полівітамінних добавок.

Гіпонатріємія нерідко трапляється у хворих на цироз печінки, найчастіше – коли споживання натрію низьке, а кількість води або залиша-

ється без змін, або збільшується [88]. Таким чином, необхідний ретельний моніторинг як споживання натрію, так і води. Коригування тяжкої гіпонатріємії слід здійснювати повільно, щоб уникнути ризику розвитку центрального понтинного мієлінолізу [89]. У пацієнтів з асцитом рекомендовано зменшити споживання натрію з харчовими продуктами [90], хоча докази щодо цього обмежені і суперечливі [91]. Споживання натрію не слід знижувати нижче за 60 ммоль/д, оскільки це робить дієту неприйнятною, потенційно погіршуючи споживання енергії та білка [92]. Слід виключити зменшення вмісту в крові кальцію, магнію та заліза, за потреби провести корекцію [93].

У хворих на цироз печінки в тканинах знижується концентрація цинку, який бере участь у патогенезі ПЕ. Однак дані щодо впливу добавок, які містять цинк, на розумову працездатність суперечливі [94–96].

Дефіцит селену був пов'язаний з тяжкістю фіброзу печінки у пацієнтів з гепатитом С. Його вважають одним з чинників, котрі спричиняють розвиток резистентності до інсуліну в цих пацієнтів [97].

У пацієнтів з цирозом печінки відзначено підвищений рівень марганцю, що може призвести до селективного його накопичення в базальних гангліях [98]. Хоча немає чіткого зв'язку між цим явищем і ПЕ, ймовірно, доцільно уникати харчових добавок, які містять марганець. Даних щодо сприятливого впливу мікронутрієнтів і вітамінних препаратів у пацієнтів з цирозом печінки немає. Проте підтверджений або клінічно запідозрений дефіцит слід лікувати відповідно до рекомендацій та загальноприйнятої практики.

### Рекомендації

- У хворих на цироз печінки слід призначати мікронутрієнти і вітаміни для лікування підтвердженого або клінічно запідозреного дефіциту (*клас II-1, C1*).

- Необхідно провести оцінку рівня вітаміну D у хворих на цироз печінки, оскільки його дефіцит дуже поширений і може негативно впливати на клінічні результати (*клас II-3, B1*).

- Слід призначати пероральні добавки вітаміну D пацієнтам з цирозом печінки, у яких рівень вітаміну D < 20 нг/мл, щоб досягти вмісту вітаміну D (25(OH)D) > 30 нг/мл (*клас II-1, B1*).

- Хворим на цироз печінки з асцитом, яким рекомендовано обмеження натрію (рекомендований прийом натрію — близько 80 ммоль на добу = 2 г натрію, що відповідає 5 г солі, яку щоденно додають до дієти, згідно з рекомендаціями

EASL), слід подбати про поліпшення смакових якостей дієти, оскільки цей режим може призвести до зменшення кількості калорій, які надходять з продуктами харчування (*клас II-2, B1*).

### Харчові способи лікування печінкової енцефалопатії

Зв'язок між недостатністю харчування та ПЕ встановлено в експерименті, який продемонстрував, що зменшення споживання енергії спричиняло втрату маси тіла і кому в собак з фістулою Екка [99]. Дослідження на людях підтвердили цей зв'язок. ПЕ виникає частіше у хворих з цирозом печінки та недостатністю харчування. Існує обернено пропорційна залежність між рівнем м'язової маси та вмісту аміаку в крові [100, 101]. Саркопенія, визначена за індексом скелетних м'язів, є незалежним чинником ризику розвитку ПЕ після розміщення стенту під час транс'югулярного внутрішньопечінкового портосистемного шунтування [102].

М'язи відіграють важливу роль у видаленні аміаку [103], збільшуючи синтез глутаміну — реакцію, яка каталізується ферментом, глутамінованою синтетазою [104]. Зазвичай це простий безпечний процес утилізації аміаку, але накопичуються докази того, що гіперамонемія може погіршити функцію м'язів і спричинити втрату м'язової маси [105], що створює хибне коло. Є також докази того, що зниження рівня аміаку може спричинити зворотний розвиток саркопенії у тварин [106]. Недавно проведене рандомізоване клінічне дослідження показало, що за допомогою харчового втручання (30–35 ккал/кг на добу, 1,0–1,5 г рослинного білка/кг на добу протягом 6 міс) вдалося поліпшити нейропсихіатричну продуктивність у пацієнтів з мінімальною ПЕ та зменшити ризик розвитку клінічної ПЕ порівняно з відсутністю харчового втручання [64].

Вимоги до енергії у пацієнтів з цирозом печінки та ПЕ є такими самими, як у пацієнтів з цирозом печінки [107]. Пацієнти з ПЕ мають уникати тривалих періодів голодування, їх слід заохочувати до розподілу калорійності та споживання білка на часті малі прийоми їжі. Бажано, щоб сніданок [25] і пізня вечірня закуска [26] містили білки (див. пункт «потреба в енергії та білках при цирозі печінки»).

Порушення обміну азоту відіграє головну роль у розвитку ПЕ. Його відновлення є ключем до лікування ПЕ. До середини ХХ ст. пацієнтам з цирозом печінки для уникнення катаболізму призначали м'ясний білок [108]. Згодом у кількох неконтрольованих дослідженнях виявили,

що зменшення споживання білка було пов'язано з кращим психічним статусом у пацієнтів з ПЕ і портосистемними шунтами [109], що призвело до широкої практики хронічного обмеження білка [110]. Нині обмеження споживання білка вважають шкідливим, за винятком коротких термінів у пацієнтів з тяжкою клінічною ПЕ і шлунково-кишковими кровотечами. Існує достатньо доказів того, що в цілому пацієнти з ПЕ переносять дієти з нормальним вмістом білка [32], а їх потреби в азоті такі самі, як і у пацієнтів з цирозом печінки *per se* [111].

Тип білка, котрий надходить з їжею, може бути важливим. Дані про те, що у собак з фістурою Екка, яких годували рибою/молочним білком, а не м'ясом, розвивалися поведінкові відхилення меншого ступеня або зовсім не виникали [112], дали підставу припустити, що пацієнтам з ПЕ може бути корисним замінити м'ясо на молочний/рослинний білок. Подальші неконтрольовані дослідження на людях показали, що молочний білок краще переноситься, ніж білок зі змішаних джерел, і що рослинний білок краще переноситься, ніж м'ясний [29, 113, 114]. Незважаючи на патофізіологічне обґрунтування використання молочних/овочевих дієт у пацієнтів з ПЕ, результати клінічних досліджень є непереконливими [115]. Крім того, виникло занепокоєння щодо переносності/смакових якостей, а отже, потенційного негативного впливу на загальну кількість спожитих калорій [107]. Це, ймовірно, залежить від особливостей основної дієти. Цікаво, що використання 14-денної казеїн-овочевої високобілкової та висококалорійної дієти сприяло поліпшенню розумової працездатності та зниженню рівня аміаку в 150 пацієнтів з клінічною ПЕ [116]. Однією з переваг овочевих раціонів може бути вміст у них волокон, а не білка, оскільки волокно має як пребіотичні, так і проносні властивості. Хоча збільшення кількості харчових волокон може бути корисним у пацієнтів з ПЕ, доступні літературні дані обмежені [117], а збільшення споживання волокон тяжко переноситься навіть у здоровій популяції.

У пацієнтів з цирозом печінки продемонстровано користь від підтримки багатодисциплінарною командою з харчування [23]. Таким чином, при лікуванні пацієнтів з ПЕ слід розглядати можливість залучення подібної міждисциплінарної групи спеціалістів.

Зниження сироваткового відношення ВСАА до ароматичних амінокислот було асоційоване з несприятливим прогнозом [118], але є обмежені докази того, що припущення щодо призна-

чення ВСАА при ПЕ є правильним. Однак добавки ВСАА, які призначають щоденно невеликими дозами, можуть сприяти забезпеченню адекватного споживання азоту пацієнтами, котрі не переносять м'ясний білок [119, 120]. Імовірно, заміна м'яса на молочно/овочевий білок з додаванням добавок ВСАА є кращою альтернативою, ніж зменшення загального споживання білка. Тривалий прийом препаратів ВСАА може також мати поживну цінність [58, 121]. Доведено, що задоволення смакових потреб є важливою проблемою. Крім того, ціни і можливість призначити ВСАА як лікарський засіб (порівняно з харчовою добавкою) значно відрізняються в різних країнах.

Показано, що застосування L-лейцину може сприяти відновленню гомеостазу м'язового білка (протеостазу), порушеного через гіперамонемію [122]. Кокранівський метааналіз включав 16 рандомізованих клінічних випробувань, в яких оцінювали пероральну або внутрішньовенну добавку ВСАА порівняно із контрольним втручанням у 827 пацієнтів з ПЕ [123]. Пероральне застосування ВСАА позитивно впливало на ПЕ. Однак пероральне або внутрішньовенне введення ВСАА не впливало на показники смертності, якості життя або статус харчування. Не отримано чітких висновків про їх поживні ефекти і переваги порівняно з дисахаридами, які не адсорбуються, та антибіотиками [124]. Внутрішньовенне застосування ВСАА для лікування епізодичної клінічно явної ПЕ не підтвержене доказами.

Пацієнтам з ПЕ III–IV ступеня, в яких пероральний прийом їжі недоцільний або неможливий, відповідно до загальноприйнятої практики у пацієнтів з неврологічною комою харчування слід забезпечити за допомогою назогастральної трубки або парентерально.

### Рекомендації

- У пацієнтів з ПЕ необхідно проводити оцінку харчового статусу і наявності саркопенії (клас II-3, B1).
- Хворим на ПЕ слід уникати обмеження білків у раціоні (клас II-1, A1).
- Оптимальний добовий прийом білка та енергії не має бути нижчим, ніж у пацієнтів з цирозом печінки (рекомендації 14 та 15) (клас II-1, A1).
- Слід заохочувати споживання овочів і молочних білків (клас II-3, B1).
- Для поліпшення нейропсихічних показників і досягнення рекомендованого споживання азоту слід розглянути можливість прийому ВСАА (клас I-1, A1).



• Кращим способом харчування є пероральний, якщо пацієнти можуть його переносити. У пацієнтів з енцефалопатією III–IV ступеня, які не

в змозі їсти, харчування слід забезпечити через назогастральну трубку (в осіб із захищеними дихальними шляхами) або парентерально (клас II-1, B1).

Підготувала О. Г. Курінна

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»

## Список літератури

- Merli M, Giusto M, Gentili F et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation // *Liver Int.* — 2010. — 30. — P. 208–214.
- Englesbe M.J., Patel S.P., He K. et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation // *J. Am. Coll. Surg.* — 2010. — 211. — P. 271–278.
- Ney M., Vandermeer B., Van Zanten S., Ma M., Gramlich L., Tandon P. Meta-analysis: oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — 37. — P. 672–679.
- Merli M., Riggio O., Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi) // *Hepatology.* — 1996. — 23. — P. 1041–1046.
- Tandon P., Raman M., Mourtzakis M., Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis // *Hepatology.* — 2017. — Vol. 65. — P. 1044–1057.
- Glass C., Hipskind P., Tsienc, Malin S.K., Kasumov T., Shah S.N. et al. Sarcopenia and a physiologically low respiratory quotient in patients with cirrhosis: a prospective controlled study // *J. Appl. Physiol.* — 1985. — 2013. — P. 559–565.
- Glass C., Hipskind P., Cole D., Lopez R., Dasarathy S. Handheld calorimeter is a valid instrument to quantify resting energy expenditure in hospitalized cirrhotic patients: a prospective study // *Nutr. Clin. Pract.* — 2012. — 27. — P. 677–688.
- Dasarathy S., Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease // *J. Hepatol.* — 2016. — 65. — P. 1232–1244.
- Dasarathy S. Nutrition and alcoholic liver disease: effects of alcoholism nutrition, effects of nutrition on alcoholic liver disease, and nutritional therapies for alcoholic liver disease // *Clin. Liver Dis.* — 2016. — 20. — P. 535–550.
- Dasarathy S. Cause and management of muscle wasting in chronic liver disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2016. — 32. — P. 159–165.
- Dasarathy J., McCullough A.J., Dasarathy S. Sarcopenia in alcoholic liver disease: clinical and molecular advances // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2017. — 41. — P. 1419–1431.
- Greco A.V., Mingrone G., Benedetti G. et al. Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis // *Hepatology.* — 1998. — 27. — P. 346–350.
- Guglielmi F.W., Panella C., Buda A. et al. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism. Multicentre prospective study by the 'Nutritional Problems in Gastroenterology' Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE) // *Dig. Liver. Dis.* — 2005. — 37. — P. 681–688.
- Riggio O., Angeloni S., Ciuffa L. et al. Malnutrition is not related to alterations in energy balance in patients with stable liver cirrhosis // *Clin. Nutr.* — 2003. — 22. — P. 553–559.
- Nielsen K., Kondrup J., Martinsen L., Dossing H., Larsson B., Stilling B. et al. Long-term oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver // *Br. J. Nutr.* — 1995. — 74. — P. 557–567.
- Dolz C., Raurich J.M., Ibanez J., Obrador A., Marse P., Gaya J. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis // *Gastroenterology.* — 1991. — 100. — P. 738–744.
- Madden A.M., Morgan M.Y. Resting energy expenditure should be measured in patients with cirrhosis, not predicted // *Hepatology.* — 1999. — 30. — P. 655–664.
- Tajika M., Kato M., Mohri H., Miwa Y., Kato T., Ohnishi H. et al. Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis // *Nutrition.* — 2002. — 18. — P. 229–234.
- Knudsen A.W., Krag A., Nordgaard-Lassen I., Frandsen E., Tofteng F., Mortensen C. et al. Effect of paracentesis on metabolic activity in patients with advanced cirrhosis and ascites // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2016. — 51. — P. 601–609.
- Muller M.J., Bottcher J., Selberg O. et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — 69. — P. 1194–1201.
- Peng S., Plank L.D., McCall J.L. et al. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 85. — P. 1257–1266.
- Hipskind P., Glass C., Charlton D., Nowak D., Dasarathy S. Do handheld calorimeters have a role in assessment of nutrition needs in hospitalized patients? A systematic review of literature // *Nutr. Clin. Pract.* — 2011. — 26. — P. 426–433.
- Iwasa M., Iwata K., Hara N., Hattori A., Ishidome M., Sekoguchi-Fujikawa N. et al. Nutrition therapy using a multidisciplinary team improves survival rates in patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* — 2013. — 29. — P. 1418–1421.
- Tsienc, D., McCullough A.J., Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — 27. — P. 430–441.
- Vaisman N., Katzman H., Carmiel-Haggai M., Lusthaus M., Niv E. Breakfast improves cognitive function in cirrhotic patients with cognitive impairment // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — 92. — P. 137–140.
- Plank L.D., Gane E.J., Peng S. et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial // *Hepatology.* — 2008. — 48. — P. 557–566.
- Nielsen K., Kondrup J., Martinsen L., Stilling B., Wikman B. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis // *Br. J. Nutr.* — 1993. — 69. — P. 665–679.
- Swart G.R., van den Berg J.W., van Vuure J.K., Rietveld T., Wattenimena D.L., Frenkel M. Minimum protein requirements in liver cirrhosis determined by nitrogen balance measurements at three levels of protein intake // *Clin. Nutr.* — 1989. — 8. — P. 329–336.
- Fenton J.C., Knight E.J., Humpherson P.L. Milk-and-cheese diet in portal systemic encephalopathy // *Lancet.* — 1966. — 287. — P. 164–166.
- Bianchi G.P., Marchesini G., Fabbri A. et al. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison // *J. Intern. Med.* — 1993. — 233. — P. 385–392.
- Gheorghe L., Iacob R., Vadan R., Iacob S., Gheorghe C. Improvement of hepatic encephalopathy using a modified high-calorie high-protein diet // *Rom. J. Gastroenterol.* — 2005. — 14. — P. 231–238.
- Cordoba J., Lopez-Hellin J., Planas M. et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study // *J. Hepatol.* — 2004. — 41. — P. 38–43.
- Carey E.J., Lai J.C., Wang C.W. et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease // *Liver Transpl.* — 2017. — Vol. 23. — P. 625–633.
- Rennie M.J., Tipton K.D. Protein and amino acid metabolism during and after exercise and the effects of nutrition // *Ann. Rev. Nutr.* — 2000. — 20. — P. 457–483.
- Periyalwar P., Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses // *Clin. Liver Dis.* — 2012. — 16. — P. 95–131.
- Dasarathy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* — 2012. — N 3. — P. 225–237.
- Tessari P. Protein metabolism in liver cirrhosis: from albumin to muscle myofibrils // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2003. — 6. — P. 79–85.

38. DiCecco S.R., Wieners E.J., Wiesner R.H., Southorn P.A., Plevak D.J., Krom R.A. Assessment of nutritional status of patients with end-stage liverdisease undergoing liver transplantation // *Mayo Clin. Proc.* — 1989. — 64. — P. 95–102.
39. Sinclair M., Grossmann M., Hoermann R., Angus P.W., Gow P.J. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: a randomised controlled trial // *J. Hepatol.* — 2016. — 65. — P. 906–913.
40. Assy N., Hochberg Z., Amit T. et al. Growth hormone-stimulated insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein-3 in liver cirrhosis // *J. Hepatol.* — 1997. — 27. — P. 796–802.
41. Chen H.W., Dunn M.A. Muscle at risk: the multiple impacts of ammonia on sarcopenia and frailty in cirrhosis // *Clin. Transl. Gastroenterol.* — 2016. — 7. — P. e170.
42. Dam G., Ott P., Aagaard N.K., Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis // *Metab. Brain Dis.* — 2013. — 28. — P. 217–220.
43. Tsiens C., Davuluri G., Singh D. et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis // *Hepatology.* — 2015. — 61. — P. 2018–2029.
44. Nishikawa H., Enomoto H., Ishii A. et al. Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* — 2017. — 8. — P. 915–925.
45. Holecek M. Branched-chain amino acid supplementation in treatment of liver cirrhosis: Updated views on how to attenuate their harmful effect on cataplerosis and ammonia formation // *Nutrition.* — 2017. — 41. — P. 80–85.
46. Dasarthy S., McCullough A.J., Muc S. et al. Sarcopenia associated with portosystemic shunting is reversed by follistatin // *J. Hepatol.* — 2011. — 54. — P. 915–921.
47. Qiu J., Thapaliya S., Runkana A. et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- $\kappa$ B-mediated mechanism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2013. — 110. — P. 18162–18167.
48. Qiu J., Tsiens C., Thapalaya S. et al. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 303. — P. E983–E993.
49. Thapaliya S., Runkana A., McMullen M.R. et al. Alcohol-induced autophagy contributes to loss in skeletal muscle mass // *Autophagy.* — 2014. — 10. — P. 677–690.
50. Zenith L., Meena N., Ramadi A. et al. Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — 12. — P. e1922.
51. Berzigotti A., Saran U., Dufour J.F. Physical activity and liver diseases // *Hepatology.* — 2016. — 63. — P. 1026–1040.
52. Berzigotti A., Albillos A., Villanueva C. et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: the SportDiet study // *Hepatology.* — 2017. — 65. — P. 1293–1305.
53. Nagasue N., Yukaya H., Chang Y.C. et al. Active uptake of testosterone by androgen receptors of hepatocellular carcinoma in humans // *Cancer.* — 1986. — 57. — P. 2162–2167.
54. Gorostiaga E.M., Navarro-Amezqueta I., Calbet J.A. et al. Blood ammonia and lactate as markers of muscle metabolites during leg press exercise // *J. Strength Cond. Res.* — 2014. — 28. — P. 2775–2785.
55. Takeda K., Takemasa T. Expression of ammonia transporters Rhbg and Rhcg in mouse skeletal muscle and the effect of 6-week training on these proteins // *Physiol. Rep.* — 2015. — P. 3.
56. McDaniel J., Davuluri G., Hill E.A. et al. Hyperammonemia results in reduced muscle function independent of muscle mass // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2016. — 310. — P. G163–G170.
57. Kumar A., Davuluri G., Silva R.N.E. et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis // *Hepatology.* — 2017. — 65. — P. 2045–2058.
58. Nakaya Y., Harada N., Kakui S. et al. Severe catabolic state after prolonged fasting in cirrhotic patients: effect of oral branched-chain amino acid-enriched nutrient mixture // *J. Gastroenterol.* — 2002. — 37. — P. 531–536.
59. Yoshida T., Muto Y., Moriwaki H., Yamato M. Effect of long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules on the prognosis of liver cirrhosis // *Gastroenterol. Jpn.* — 1989. — 24. — P. 692–698.
60. Fialla A.D., Israelsen M., Hamberg O. et al. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis // *Liver Int.* — 2015. — Vol. 35. — P. 2072–2078.
61. Koretz R.L., Avenell A., Lipman T.O. Nutritional support for liver disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — CD008344.
62. Antar R., Wong P., Ghali P. A meta-analysis of nutritional supplementation for management of hospitalized alcoholic hepatitis // *Can. J. Gastroenterol.* — 2012. — 26. — P. 463–467.
63. Plauth M., Cabre E., Campillo B. et al. ESPEN guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology // *Clin. Nutr.* — 2009. — 28. — P. 436–444.
64. Maharshi S., Sharma B.C., Sachdeva S., Srivastava S., Sharma P. Efficacy of nutritional therapy for patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy in a randomized trial // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — 14. — P. 454–460.
65. Liao C.D., Tsao J.Y., Wu Y.T. et al. Effects of protein supplementation combined with resistance exercise on body composition and physical function in older adults: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2017. — 106. — P. 1078–1091.
66. Baar K. Training for endurance and strength: lessons from cell signaling // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 2006. — 38. — P. 1939–1944.
67. Dietrich R., Bachmann C., Lauterburg B.H. Exercise-induced hyperammonemia in patients with compensated chronic liver disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1990. — 25. — P. 329–334.
68. Garcia-Pagan J.C., Santos C., Barbera J.A., Luca A., Roca J., Rodriguez-Roisin R. et al. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension // *Gastroenterology.* — 1996. — 111. — P. 1300–1306.
69. Schoenfeld B.J., Aragon A.A., Krieger J.W. The effect of protein timing on muscle strength and hypertrophy: a meta-analysis // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* — 2013. — 10. — P. 53.
70. Beale D.J. et al. Evidence inconclusive — comment on article by Schoenfeld // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* — 2016. — 13. — P. 37.
71. Jones J.C., Coombes J.S., Macdonald G.A. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis // *Liver Transpl.* — 2012. — 18. — P. 146–151.
72. Dharancy S., Lemyze M., Boleslawski E. et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates // *Transplantation.* — 2008. — 86. — P. 1077–1083.
73. Matsumoto R., Fukuoka H., Iguchi G. et al. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency // *Growth Horm. IGF. Res.* — 2014. — 24. — P. 174–179.
74. Sinclair M., Gow P.J., Grossmann M., Angus P.W. Review article: sarcopenia in cirrhosis—etiology, implications and potential therapeutic interventions // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2016. — 43. — P. 765–777.
75. Berzigotti A., Garcia-Tsao G., Bosch J. et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 54. — P. 555–561.
76. Everhart J.E., Lok A.S., Kim H.Y. et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial // *Gastroenterology.* — 2009. — 137. — P. 549–557.
77. Macias-Rodriguez R.U., Ibarra-Lomeli H., Ruiz-Margain A. et al. Changes in hepatic venous pressure gradient induced by physical exercise in cirrhosis: results of a pilot randomized open clinical trial // *Clin. Transl. Gastroenterol.* — 2016. — 7. — P. e180.
78. Venu M., Martin E., Saeian K., Gawrich S. High prevalence of vitamin D deficiency and vitamin D deficiency in patients evaluated for liver transplantation // *Liver Transpl.* — 2013. — 19. — P. 627–633.
79. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96. — P. 1911–1930.
80. Trautwein C., Possienke M., Schlitt H.J. et al. Bone density and metabolism in patients with viral hepatitis and cholestatic liver diseases before and after liver transplantation // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — 95. — P. 2343–2351.

81. Stokes C.S., Volmer D.A., Grunhage F., Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease // *Liver Int.* — 2013. — 33. — P. 338–352.
82. Barchetta I., Angelico F., Del Ben M. et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25 (OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes // *BMC Med.* — 2011. — 9. — P. 85.
83. Petta S., Camma C., Scazzone C. et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C // *Hepatology.* — 2010. — 51. — P. 1158–1167.
84. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases // *J. Hepatol.* — 2009. — 51. — P. 237–267.
85. Dasarathy J., Varghese R., Feldman A. et al. Patients with non-alcoholic fatty liver disease have a low response rate to vitamin D supplementation // *J. Nutr.* — 2017.
86. Kril J.J., Butterworth R.F. Diencephalic and cerebellar pathology in alcoholic and nonalcoholic patients with end-stage liver disease // *Hepatology.* — 1997. — 26. — P. 837–841.
87. Bemeur C., Butterworth R.F. Nutrition in the management of cirrhosis and its neurological complications // *J. Clin. Exp. Hepatol.* — 2014. — 4. — P. 141–150.
88. Cosgray R.E., Hanna V., Davidhizar R.E., Smith J. The water-intoxicated patient // *Arch. Psychiatr. Nurs.* — 1990. — 4. — P. 308–312.
89. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Norenberg M.D. Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis // *Science.* — 1981. — 211. — P. 1068–1070.
90. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis // *J. Hepatol.* — 2010. — 53. — P. 397–417.
91. Gu X.B., Yang X.J., Zhu H.Y., Xu B.Y. Effect of a diet with unrestricted sodium on ascites in patients with hepatic cirrhosis // *Gut Liver.* — 2012. — 6. — P. 355–361.
92. Morando F., Rosi S., Gola E. et al. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study // *Liver Int.* — 2015. — 35. — P. 1508–1515.
93. Huskisson E., Maggini S., Ruf M. The influence of micronutrients on cognitive function and performance // *J. Int. Med. Res.* — 2007. — 35. — P. 1–19.
94. Bresci G., Parisi G., Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment // *Eur. J. Med.* — 1993. — 2. — P. 414–416.
95. Takuma Y., Nouse K., Makino Y., Hayashi M., Takahashi H. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — 32. — P. 1080–1090.
96. Katayama K., Saito M., Kawaguchi T. et al. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial // *Nutrition.* — 2014. — 30. — P. 1409–1414.
97. Himoto T., Yoneyama H., Kurokohchi K. et al. Elenium deficiency is associated with insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease // *Nutr. Res.* — 2011. — 31. — P. 829–835.
98. Inoue E., Hori S., Narumi Y., Fujita M., Kuriyama K., Kadota T. et al. Portal systemic encephalopathy: presence of basal ganglia lesions with high signal intensity on MR images // *Radiology.* — 1991. — 179. — P. 551–555.
99. Thompson J., Schafer D., Haun J., Schafer G. Adequate diet prevents hepatic coma in dogs with Eck fistulas // *Surg. Gynecol. Obstetr.* — 1986. — 162. — P. 126–130.
100. Kalaitzakis E., Olsson R., Henfridsson P. et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis // *Liver Int.* — 2007. — 27. — P. 1194–1201.
101. Merli M., Giusto M., Lucidi C. et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study // *Metab. Brain Dis.* — 2013. — 28. — P. 281–284.
102. Nardelli S., Lattanzi B., Torrisi S. et al. Sarcopenia is a risk factor for development of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — 15. — P. 934–936.
103. Olde Damink S.W., Jalan R., Deutz N.E. et al. The kidney plays a major role in the hyperammonemia seen after simulated or actual GI bleeding in patients with cirrhosis // *Hepatology.* — 2003. — 37. — P. 1277–1285.
104. Chatauret N., Desjardins P., Zwingmann C. et al. Direct molecular and spectroscopic evidence for increased ammonium removal capacity of skeletal muscle in acute liver failure // *J. Hepatol.* — 2006. — 44. — P. 1083–1088.
105. McDaniel J., Davuluri G., Hill E.A. et al. Hyperammonemia results in reduced muscle function independent of muscle mass // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* — 2016. — 310. — P. G163–G170.
106. Kumar A., Davuluri G., Engelen M.P. et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis // *Hepatology.* — 2017. — 65. — P. 2045–2058.
107. Amodio P., Bemeur C., Butterworth R. et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus // *Hepatology.* — 2013. — 58. — P. 325–336.
108. Schwartz R., Phillips G.B., Seegmiller J.E., Gabuzda G.J. Jr., Davidson C.S. Dietary protein in the genesis of hepatic coma // *N. Engl. J. Med.* — 1954. — 251. — P. 685–689.
109. Summerskill W., Wolfe S.J., Davidson C.S. The management of hepatic coma in relation to protein withdrawal and certain specific measures // *Am. J. Med.* — 1957. — 23. — P. 59–76.
110. Soulsby C.T., Morgan M.Y. Dietary management of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: survey of current practice in United Kingdom // *BMJ.* — 1999. — 318. — P. 1391.
111. Campollo O., Sprengers D., Dam G. et al. Protein tolerance to standard and high protein meals in patients with liver cirrhosis. World // *J. Hepatol.* — 2017. — 9. — P. 667–676.
112. Condon R.E. Effect of dietary protein on symptoms and survival in dogs with an Eck fistula // *Am. J. Surg.* — 1971. — 121. — P. 107–114.
113. Bessman A.N., Mirick G.S. Blood ammonia levels following the ingestion of casein and whole blood // *J. Clin. Invest.* — 1958. — 37. — P. 990–998.
114. Greenberger N.J., Carley J., Schenker S. et al. Effect of vegetable and animal protein diets in chronic hepatic encephalopathy // *Dig. Dis. Sci.* — 1977. — 22. — P. 845–855.
115. Amodio P., Caregaro L., Patten E. et al. Vegetarian diets in hepatic encephalopathy: facts or fantasies? // *Dig. Liver Dis.* — 2001. — 33. — P. 492–500.
116. Montano-Loza A.J., Meza-Junco J., Prado C.M. et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — N 10. — P. 166–173, 173 e161.
117. Uribe M., Dibildox M., Malpica S. et al. Beneficial effect of vegetable protein diet supplemented with psyllium plantago in patients with hepatic encephalopathy and diabetes mellitus // *Gastroenterology.* — 1985. — 88. — P. 901–907.
118. Kawaguchi T., Izumi N., Charlton M.R., Sata M. Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease // *Hepatology.* — 2011. — 54. — P. 1063–1070.
119. Holecsek M. Three targets of branched-chain amino acid supplementation in the treatment of liver disease // *Nutrition.* — 2010. — 26. — P. 482–490.
120. Dam G., Ott P., Aagaard N.K., Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis // *Metab. Brain Dis.* — 2013. — 28. — P. 217–220.
121. Marchesini G., Bianchi G., Merli M. et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial // *Gastroenterology.* — 2003. — 124. — P. 1792–1801.
122. Davuluri G., Krokowski D., Guan B.J. et al. Metabolic adaptation of skeletal muscle to hyperammonemia drives the beneficial effects of l-leucine in cirrhosis // *J. Hepatol.* — 2016. — 65. — P. 929–937.
123. Gluud L.L., Dam G., Les I. et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015. — CD001939.
124. Gluud L.L., Dam G., Les I. et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. — 5. — CD001939.