

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

МОЦЮК ВІТАЛІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 613.24+616.74:616.36-004:621.3.088.6

ДИСЕРТАЦІЯ

**МАЛЬНУТРИЦЯ ТА САРКОПЕНІЯ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ: ПО-
ШИРЕНІСТЬ, ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ, МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ**

222 – «Медицина»

22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ (підписано ЕП) ____ В.М. Моцюк

Науковий керівник: Пентюк Наталія Олександрівна, доктор медичних наук,
професор

Вінниця – 2023

АНОТАЦІЯ

Моцюк В.М. Мальнутриція та саркопенія у хворих на цироз печінки: поширеність, прогностичне значення, можливості корекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2023.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального завдання сучасної медицини, що полягає в підвищенні ефективності діагностики ускладнень цирозу печінки (ЦП) на основі дослідження поширеності, клінічного та прогностичного значення мальнутриції та саркопенії та удосконалення підходів до їх оцінки.

В основу роботи покладено проспективне комплексне дослідження (клінічне, лабораторне, радіологічне, застосування спеціалізованих шкал та інструментів), яке дозволило з'ясувати поширеність мальнутриції та саркопенії у хворих на ЦП, визначити їх зв'язок з важкістю ЦП та виживаністю хворих; шляхом вивчення клінічного і прогностичного значення різних інструментів оцінки нутритивного стану та стану скелетних м'язів визначені надійні методи діагностики мальнутриції та саркопенії при ЦП; встановлений зв'язок серологічних маркерів кишкової мікробної транслокації, системного запалення, рівня циркулюючих міокінів з нутритивним станом, станом скелетних м'язів та виживаністю хворих на декомпенсований ЦП; визначений вплив рекомендованої поточними настановами консервативної терапії на нутритивний стан і стан скелетних м'язів хворих на декомпенсований ЦП.

161 пацієнт з цирозом печінки (ЦП) вірусної, алкогольної та вірусно-алкогольної етіології (58 жінок та 103 чоловіків; вік $55,2 \pm 11,6$ років) був включений в проспективне (2019 – 2022 роки) дослідження. ЦП класу А за Child-Turcotte-Pugh (СТР) мали 23, класу В – 57, класу С – 81 пацієнтів. Середній бал MELD (Model For End-Stage Liver Disease) склав $26,1 \pm 9,9$. Протягом періоду спостереження (медіана 489 (інтерквартильний проміжок 293 – 639) діб) 50 пацієнтів померли від ускладнень ЦП.

У представленій роботі вперше у хворих на ЦП проведено порівняльне дослідження діагностичної та прогностичної цінності п'ятьох інструментів оцінки нутритивного стану. Встановлено, що шкала сукупного суб'єктивного оцінювання стану пацієнта PG-SGA та шкала контролю нутритивного стану CONUT є надійними інструментами діагностики мальнутриції у хворих на ЦП і мають достатню прогностичну цінність у передбаченні летального наслідку захворювання (AUC 0,775 та 0,771, відповідно, $p < 0,001$). Значення $PG-SGA \geq 13$ та $CONUT \geq 7$ дозволяють прогнозувати довгострокову смертність хворих. PG-SGA та CONUT не поступаються шкалі CTP (AUC 0,741, $p < 0,001$) та перевищують шкалу MELD (AUC 0,645, $p < 0,001$) у прогнозуванні смертності. Інструмент скринінгу мальнутриції при захворюваннях печінки LDUST, критерії глобальної лідерської ініціативи з мальнутриції GLIM та індекс ризику мальнутриції NRI мають слабку діагностичну узгодженість з PG-SGA та CONUT (k Cohen's $< 0,600$, $p < 0,001$) і поступаються останнім у прогностичній цінності (AUC 0,641, 0,622 та 0,672, відповідно, $p < 0,001$).

Помірна або важка мальнутриція реєструється у 59,6 та 55,9 % хворих на ЦП згідно PG-SGA та CONUT, відповідно. Частота мальнутриції зростає по мірі збільшення важкості ЦП: від 4,3 та 13,0 % у хворих класу А до 86,4 та 95,0 % у хворих класу С, згідно PG-SGA та CONUT, відповідно. Пацієнти з мальнутрицією частіше мають алкогольну етіологію захворювання і вищий бал CTP та MELD. Частота масивного і рефрактерного асцити, гідротораксу, маніфестної печінкової енцефалопатії, гепаторенального синдрому, виразної гіпоальбумінемії у пацієнтів з нутритивною недостатністю є достовірно вищою, ніж у пацієнтів із задовільним нутритивним станом. В аналізі Каплана-Мейєра вперше продемонстровано, що довгострокова виживаність хворих на ЦП з важкою мальнутрицією за PG-SGA і помірною або важкою мальнутрицією за CONUT є достовірно меншою (Log Rank $p < 0,001$ та $p < 0,008$, відповідно). В багатовимірному регресійному аналізі Кокса встановлено, що важка мальнутриція за PG-SGA і помірна або важка мальнутриція за CONUT є незалежними від інших ускладнень предикторами смертності хворих на ЦП (HR 2,394, $p < 0,02$ та HR 3,690, $p < 0,005$, відповідно).

У дослідженні вперше визначені референтні значення трьох радіологічних показників маси скелетних м'язів (індексу скелетних м'язів SMI, індексу поперекового м'язу PMI і товщини поперекового м'язу TPMT) в українській популяції та проведена порівняльна оцінка їх діагностичної та прогностичної цінності у хворих на ЦП. Аналіз отриманих за допомогою комп'ютерної томографії зображень поперечного зрізу на L3 рівні у 216 умовно здорових осіб (105 чоловіків, 111 жінок, вік $50,9 \pm 1,47$ років), засвідчив, що значення $SMI \leq 52,2$ та $\leq 39,3$ cm^2/m^2 , $PMI \leq 6,44$ та $\leq 3,49$ cm^2/m^2 , $TPMT \leq 11,1$ та $\leq 7,42$ mm/m у чоловіків та жінок української популяції, відповідно, слід розцінювати як саркопенію.

У хворих на ЦП встановлено, що SMI, PMI та TPMT є самостійними об'єктивними маркерами саркопенії, мають значну діагностичну узгодженість (k Cohen's $0,649 - 0,734$, $p < 0,001$) і високу прогностичну цінність (AUC $0,745 - 0,871$, $p < 0,002$) у передбаченні летального наслідку захворювання. Застосування усіх трьох індексів дозволяє виявляти більшу кількість хворих зі зниженою масою скелетних м'язів. Значення $SMI \leq 49,1$ та $38,4$ cm^2/m^2 , $PMI \leq 5,99$ та $3,30$ cm^2/m^2 та $TPMT \leq 11,0$ та $6,70$ mm/m у чоловіків та жінок української популяції дозволяють прогнозувати смертність хворих на ЦП. Антропометричні показники обвід м'язів плеча і сила стискання кисті мають низьку діагностичну та прогностичну цінність у хворих на ЦП.

Саркопенія є частим ускладненням ЦП та виявляється у $63,9$ % хворих, саркопенія в поєднанні з динапенією – у $27,7$ % хворих. $89,9$ % хворих на ЦП з мальнутрицією та $34,4$ % хворих із задовільним нутритивним станом мають низькі показники маси скелетних м'язів. Частота саркопенії достовірно зростає по мірі збільшення важкості ЦП та складає $4,3$, $54,9$ та $89,0$ % у хворих класів А, В та С, відповідно. Саркопенічні пацієнти мають достовірно вищу частоту масивного асцити, гідротораксу, маніфестної печінкової енцефалопатії, виразної гіпоальбумінемії, вищий бал СТР та MELD. Довгострокова виживаність хворих з низькими значеннями SMI, PMI та TPMT є достовірно меншою (Log Rank $p < 0,001$), ніж у пацієнтів із збереженою масою скелетних м'язів. Вперше було продемонстровано, що саркопенія, визначена за встановленими референтними значеннями SMI, PMI та TPMT в українській популяції, є незалежним від інших ускладнень предиктором смертності хворих на ЦП (HR $2,664$, $2,193$

та 2,214, відповідно, $p < 0,05$). Зниження хоча б одного з трьох показників маси скелетних м'язів асоціюється з найбільшим відносним ризиком смерті (HR 3,653, $p < 0,025$).

Розвиток мальнутриції та саркопенії у хворих на декомпенсований ЦП асоціюється з посиленням явищ кишкової мікробної транслокації та системного запалення. Сироваткові рівні ліпополісахарид-зв'язуючого протеїну, інтерлейкіну-6 та С-реактивного протеїну помірно корелюють зі шкалою PG-SGA ($r = 0,549, 0,434$ та $0,453$, відповідно, $p < 0,005$) та SMI ($r = -0,517, -0,518, -0,468$, відповідно, $p < 0,005$), проте слабо корелюють з шкалою СТР ($r = 0,365, 0,275$ та $0,329$, відповідно, $p < 0,05$), ступенем асцити, печінкової енцефалопатії та альбуміном сироватки крові. Підвищені рівні маркерів кишкової мікробної транслокації та системного запалення в сироватці крові мають прийнятну цінність у прогнозуванні важкої нутритивної недостатності (AUC $> 0,670$, $p < 0,02$) і саркопенії (AUC $> 0,740$, $p < 0,005$). Високі рівні ліпополісахарид-зв'язуючого протеїну ($> 33,4$ нг/мл), інтерлейкіну-6 ($> 7,68$ пг/мл) і С-реактивного протеїну ($> 5,52$ мг/л) асоціюються зі зменшенням довгострокової виживаності хворих на декомпенсований ЦП (Log Rank $p < 0,005$).

Встановлено, що сироваткові рівні міокінів міостатину й ірисину є потенційними прогностичними біомаркерами мальнутриції та саркопенії у хворих на декомпенсований ЦП. Підвищення рівня міостатину в сироватці крові асоціюється зі зниженням показників маси скелетних м'язів SMI, PMI, TPMT ($r = -0,644$ та $-0,608, -0,547$ у чоловіків та $-0,601, -0,505$ та $-0,545$ у жінок, відповідно, $p < 0,001$) і саркопенією (AUC $0,834$ та $0,827$ у чоловіків та жінок, відповідно, $p < 0,01$). Зниження рівня ірисину в сироватці крові більшою мірою асоціюється зі зростанням балу PG-SGA ($r = -0,615$, $p < 0,005$) і важкою мальнутрицією (AUC $0,830$, $p < 0,001$). Виживаність хворих з умовно високими рівнями міостатину ($> 5,25$ та $3,55$ нг/мл у чоловіків та жінок) та низькими рівнями ірисину ($< 1,72$ нг/мл) є достовірно меншою (Log Rank $p < 0,02$).

Рекомендована поточними настановами консервативна терапія декомпенсованого ЦП асоціюється з покращенням нутритивного стану, зниженням рівня ліпополісахарид-зв'язуючого протеїну, інтерлейкіну-6, підвищенням рівня ірисину в сироватці крові ($p < 0,05$), однак не впливає на показники маси і сили скелетних м'язів та вміст міостатину в крові протягом 1 місяця лікування.

Ключові слова: цироз печінки, мальнутриція, саркопенія, виживання, гепатити В та С, алкогольна хвороба печінки, шкала сукупного суб'єктивного оцінювання стану пацієнта (PG-SGA), індекс скелетних м'язів, поперековий м'яз, інтерлейкін-6, С-реактивний білок, кишкова мікробна транслокація, ліпополісахарид-зв'язуючий протеїн, міостатин, ірисин.

ANNOTATION

Motsiuk V.M. Malnutrition and sarcopenia in patients with liver cirrhosis: prevalence, prognostic value, correction possibilities. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the speciality 222 "Medicine". – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2023.

The dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to the current task of modern medicine, which consists of increasing the effectiveness of diagnosis of liver cirrhosis (LC) complications based on the study of the prevalence, clinical and prognostic value of malnutrition and sarcopenia, and improvement of their assessment.

A prospective complex study (clinical, laboratory, radiological, use of specialized scores and tools) was the basis of the work. It allowed us to determine the prevalence of malnutrition and sarcopenia in LC patients, their relationship with the LC severity, and survival. Reliable methods of malnutrition and sarcopenia diagnosis in LC patients were determined by studying the clinical and prognostic value of various instruments for nutritional status and skeletal muscle assessment. The relationship between serum myokines, markers of bowel microbiota translocation, systemic inflammation and nutritional status, skeletal muscle status, and survival of LC decompensated patients was established. The effect of conservative treatment recommended by up-to-date guidelines on the nutritional status and skeletal muscle status of LC decompensated patients was determined.

Between 2019 and 2021, 161 LC patients of viral, alcohol-related, and viral-alcohol-related etiology (58 women and 103 men; mean age $55,2 \pm 11,6$ years) were involved in a prospective study. According to the Child-Turcotte-Pugh score (CTP), there were 23 patients with CTP class A, 57 with CTP class B, and 81 with CTP class C. The mean Model For End-Stage Liver Disease (MELD) score was $26,1 \pm 9,9$. During the follow-up period (median 489 (interquartile range 293 – 639) days), 50 patients died from LC complications.

In the presented work, a comparative study of the five diagnostic and prognostic tools for nutritional status assessment was originally conducted in LC patients. It was established that the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and Controlling Nutritional Status (CONUT) score are reliable diagnostic instruments for LC patients with

malnutrition and have acceptable prognostic value in predicting death (AUC 0,775 and 0,771, respectively, $p < 0,001$). PG-SGA ≥ 13 and CONUT ≥ 7 can predict the long-term mortality. PG-SGA and CONUT were not inferior to the CTP score (AUC 0,741, $p < 0,001$) and exceeded the MELD score (AUC 0,645, $p < 0,001$) in predicting mortality. The Liver Disease Undernutrition Screening Tool (LDUST), the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria and the Nutritional Risk Index (NRI) had a poor diagnostic agreement with PG-SGA and CONUT scores (Cohen's $k < 0,600$, $p < 0,001$) and yielded to the latter in predictive value (AUC 0,641, 0,622 and 0,672, respectively, $p < 0,001$).

Moderate or severe malnutrition was present in 59,6 and 55,9 % of LC patients according to PG-SGA and CONUT, respectively. The prevalence of malnutrition increased as the LC severity increased: from 4,3 and 13,0 % in class CTP class A to 86,4 and 95,0 % in class CTP class C patients, according to PG-SGA and CONUT, respectively. Malnourished patients more often had an alcohol-related etiology of the disease and higher CTP and MELD scores. The frequency of massive and refractory ascites, hydrothorax, overt hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, and pronounced hypoalbuminemia in patients with malnutrition was significantly higher than in well-nourished patients. Kaplan-Meier analysis for the first time demonstrated that the long-term survival of LC patients with severe malnutrition (PG-SGA) and moderate or severe malnutrition (CONUT) was significantly lower (Log Rank $p < 0,001$ and $p < 0,008$, respectively). In the multivariate Cox regression analysis, it was established that severe malnutrition (PG-SGA) and moderate or severe malnutrition (CONUT) were independent predictors of mortality in LC patients (HR 2,394, $p < 0,02$ and HR 3,690, $p < 0,005$, respectively).

The reference ranges of three radiological parameters of skeletal muscle mass (skeletal muscle index SMI, psoas muscle index PMI, and transversal psoas muscle thickness TPMT) in the Ukrainian population were originally determined, and a comparative evaluation of their diagnostic and prognostic value in LC patients was performed. The analysis of cross-sectional images obtained by computed tomography at the L3 in 216 conditionally healthy individuals (105 men, 111 women, mean age $50,9 \pm 1,47$ years) showed that $SMI \leq 52,2$ and $\leq 39,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $PMI \leq 6,44$ and $\leq 3,49 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $TPMT \leq 11,1$ and $\leq 7,42 \text{ mm}/\text{m}$ in men and women of the Ukrainian population, respectively, should be considered sarcopenia.

It was found that SMI, PMI, and TPMT are independent objective markers of sarcopenia in LC patients. These parameters had a significant diagnostic agreement (Cohen's k 0,649 – 0,734, $p < 0.001$) and high prognostic value (AUC 0,745 – 0,871, $p < 0,002$) in death prediction. The use of all three indices can identify a larger number of patients with reduced skeletal muscle mass. $SMI \leq 49,1$ and $38,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $PMI \leq 5,99$ and $3,30 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ and $TPMT \leq 11,0$ and $6,70 \text{ mm}/\text{m}$ in men and women of the Ukrainian population can predict mortality in LC patients. Anthropometric measurements of mid-arm muscle circumference and hand grip strength have low diagnostic and prognostic value in LC patients.

Sarcopenia is a prevalent LC complication and was found in 63,9 % of patients, and sarcopenia in combination with dynapenia – in 27,7 % of patients. 89,9 % of LC malnourished patients and 34,4 % of LC well-nourished patients had low skeletal muscle mass. The prevalence of sarcopenia increased significantly as the LC severity increased – 4,3, 54,9, and 89,0 % in patients of CTP class A, B, and C, respectively. Sarcopenic patients had a significantly higher prevalence of massive ascites, hydrothorax, overt hepatic encephalopathy, pronounced hypoalbuminemia, and higher CTP and MELD scores. The long-term survival of patients with low SMI, PMI, and TPMT was significantly lower (Log Rank $p < 0.001$) than that of patients with preserved skeletal muscle mass. Originally, it was demonstrated that sarcopenia, determined by our established reference ranges of SMI, PMI, and TPMT in the Ukrainian population, was an independent predictor of mortality in LC patients (HR 2,664, 2,193 and 2,214, respectively, $p < 0,05$). A decrease in at least one of the three skeletal muscle mass parameters was associated with the greatest relative risk of death (HR 3,653, $p < 0,025$).

The development of malnutrition and sarcopenia in LC decompensated patients was associated with bowel microbiota translocation and systemic inflammation. Serum lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein were moderately correlated with the PG-SGA score ($r = 0,549, 0,434$ and $0,453$, respectively, $p < 0.005$) and SMI ($r = -0,517, -0,518, -0,468$, respectively, $p < 0,005$), but weakly correlated with the CTP score ($r = 0,365, 0,275$ and $0,329$, respectively, $p < 0,05$), the grade of ascites, hepatic encephalopathy and serum albumin. Increased serum markers of bowel microbiota translocation and systemic inflammation had an acceptable predictive value in malnutrition (AUC >

0,670, $p < 0,002$) and sarcopenia (AUC $> 0,740$, $p < 0,005$). High serum lipopolysaccharide-binding protein ($> 33,4$ ng/ml), interleukin-6 ($> 7,68$ pg/ml), and C-reactive protein ($> 5,52$ mg/l) were associated with reduced long-term survival of LC decompensated patients (Log Rank $p < 0,005$).

It was established that serum myokines myostatin and irisin were potential prognostic biomarkers of malnutrition and sarcopenia in LC decompensated patients. An increase in serum myostatin was associated with a decrease in skeletal muscle mass indices SMI, PMI, TPMT ($r = -0,644$ and $-0,608$, $-0,547$ and $-0,601$, $-0,505$ and $-0,545$ in men and women, respectively, $p < 0,001$) and sarcopenia (AUC $0,834$ and $0,827$ in men and women, respectively, $p < 0,01$). A decrease in serum irisin was more associated with an increase in the PG-SGA score ($r = -0,615$, $p < 0,005$) and severe malnutrition (AUC $0,830$, $p < 0,001$). Survival of patients with conditionally high serum myostatin ($> 5,25$ and $3,55$ ng/ml in men and women) and low serum irisin ($< 1,72$ ng/ml) was significantly lower (Log Rank $p < 0,02$).

The conservative 1-month treatment of decompensated LC patients recommended by up-to-date guidelines was associated with nutritional status improvement, a decrease in serum lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6, and an increase in serum irisin ($p < 0,05$), but did not affect skeletal muscle mass and strength parameters and serum myostatin.

Keywords: liver cirrhosis, malnutrition, sarcopenia, survival, hepatitis B and C, alcohol-related liver disease, Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), skeletal muscle index, psoas muscle, interleukin-6, C-reactive protein, bowel microbiota translocation, lipopolysaccharide-binding protein, myostatin, irisin.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Пентюк, Н.О., Моцюк, В.М., Феррі, А.С. (2021). Адаптація та валідація україномовної версії шкали оцінки нутритивного стану Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) у хворих на цироз печінки. *Сучасна гастроентерологія*, 1, 58-66.
2. Моцюк, В.М., Пентюк, Н.О. (2021). Діагностичне та прогностичне значення показників товщини та площі поперекового м'язу у хворих на цироз печінки, ускладнений саркопенією. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(4), 551-558.
3. Motsiuk, V. M., Pentiuk, N. O. (2022). Radiological psoas muscle parameters as a reliable tool for detection of sarcopenia and prediction of short-term survival in liver cirrhosis. *Reports of Morphology*, 28(3), 5-13.
4. Моцюк, В.М., Пентюк, Н.О. (2022). Вплив бактеріальної транслокації та системного запалення на нутритивний стан, стан скелетних м'язів і виживання хворих на цироз печінки. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(4), 592-599.
5. Motsiuk, V. M., Pentiuk, N. O. (2023). Serum myostatin and irisin as predictive biomarkers of sarcopenia, malnutrition and mortality in patients with decompensated liver cirrhosis. *Reports of Morphology*, 29(2), 18-25.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Motsiuk, V.M., & Pentiuk, N.O. (2020). *Sarcopenia in patients with liver cirrhosis: prevalence and relation to severity of disease*. Biomedical Perspectives II: Abstract book of International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists, Sumy (page 63).
7. Моцюк, В.М., Пентюк, Н.О., & Пентюк, Л.О. (2020). *Клінічне значення шкали контролю нутритивного стану CONUT у хворих на цироз печінки*. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту

гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», Дніпро, Гастроентерологія, 54(4), С. 108.

8. Пентюк, Н.О., Моцюк, В.М., Марлова, А.С., & Томашкевич, Г.І. (2020). *Адаптація й валіди́зація україномовної версії опитувальника LDUST у хворих на цироз печінки.*

Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», Дніпро, Гастроентерологія, 54(4), С. 109.

9. Моцюк, В.М., & Пентюк, Н.О. (2023). Прогностичне значення шкали контролю нутритивного стану CONUT у хворих на цироз печінки. Тези опубліковані в матеріалах XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2023», Вінниця (стор. 617).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. Pentiuk, N.O., Motsiuk, V.M. (2022). Evaluation of nutritional status in patients with liver cirrhosis. Validity and prognostic value of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. (published online).

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

- ASPEN – American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Американське товариство парентерального та ентерального харчування
- CONUT – COntrolling NUTritional status, шкала контролю нутритивного стану
- CRP – C-reactive protein, C-реактивний протеїн
- CTP – шкала Child-Turcotte-Pugh
- EASL – European Association for the Study of the Liver, Європейська асоціація з вивчення захворювань печінки
- ESPEN – European Society of Clinical Nutrition and Metabolism, Європейське товариство клінічного харчування і метаболізму
- EWGSOP – European Working Group on Sarcopenia in Older People, Європейська робоча група з саркопенії у людей похилого віку
- GLIM – Global Leadership Initiative on Malnutrition, критерії Глобальної лідерської ініціативи з мальнутриції
- HBV – вірус гепатиту В
- HCV – вірус гепатиту С
- IL-6 – Interleukin-6, інтерлейкін-6
- LBP – Lipopolysaccharide-Binding Protein, ліпополісахарид-зв'язуючий протеїн
- LDUST – Liver Disease Undernutrition Screening Tool, інструмент скринінгу мальнутриції при захворюваннях печінки
- MELD – шкала Model For End-Stage Liver Disease
- MNA-SF – Mini Nutritional Assessment Short Form
- MST – Malnutrition Screening Tool
- MUST – Malnutrition Universal Screening Test
- NRI – Nutritional Risk Index, індекс ризику мальнутриції
- NRS 2002 – Nutritional Risk Screening 2002
- NUTRIC Score – Nutrition Risk in the Critically Ill

PG-SGA – Patient-Generated Subjective Global Assessment, шкала сукупного суб'єктивного оцінювання стану пацієнта

PMI – Psoas Muscle Index, індекс поперекового м'язу

RFH-NPT – The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool

SGA – Subjective Global Assessment, сукупна суб'єктивна оцінка

SMI – Skeletal Muscle Index, індекс скелетних м'язів

TPMT – Transversal Psoas Muscle Thickness, товщина поперекового м'язу

ГХПН – гостра-на-хронічну печінкова недостатність

ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ІМТ – індекс маси тіла

КТ – комп'ютерна томографія

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ПГ – портальна гіпертензія

РНК – рибонуклеїнова кислота

ХЗП – хронічні захворювання печінки

ЦП – цироз печінки

ЗМІСТ

	стор.
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	15
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1 МАЛЬНУТРИЦІЯ ТА САРКОПЕНІЯ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	25
1.1. Сучасні уявлення про перебіг та траєкторії декомпенсації ци- розу печінки	25
1.2. Мальнутриція та саркопенія у хворих на цироз печінки. Па- тофізіологія та клінічне значення	30
1.3. Досягнення у діагностиці та лікуванні мальнутриції та сар- копенії при цирозі печінки	38
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	46
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	46
2.2. Методи оцінки нутритивного стану хворих на цироз печінки	51
2.2.1. Шкала сукупного суб'єктивного оцінювання стану пацієнта	51
2.2.2. Інструмент скринінгу мальнутриції при захворюваннях пе- чінки	58
2.2.3. Критерії Глобальної лідерської ініціативи з мальнутриції	59
2.2.4. Шкала контролю нутритивного стану	60
2.2.5. Індекс ризику мальнутриції	61
2.3. Методи оцінки стану скелетних м'язів у хворих на цироз пе- чінки	61
2.3.1. Радіологічні показники маси скелетних м'язів	61
2.3.2. Антропометричні показники маси скелетних м'язів	65

2.4. Визначення вмісту маркерів кишкової мікробної транслокації, системного запалення та міокінів в сироватці крові хворих на цироз печінки	66
2.5. Методи лікування хворих	66
2.6. Методи статистичного аналізу даних	67
РОЗДІЛ 3 НУТРИТИВНА НЕДОСТАТНІСТЬ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ. ПОШИРЕНІСТЬ, ЗВ'ЯЗОК З ВАЖКІСТЮ ОСНОВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ВИЖИВАННЯМ ХВОРИХ	70
3.1. Діагностичне та прогностичне значення клініко-анамнестичних та клініко-лабораторних інструментів оцінки нутритивного стану хворих на цироз печінки. Поширеність мальнутриції у хворих на цироз печінки	70
3.2. Зв'язок мальнутриції з важкістю портальної гіпертензії та гепатоцелюлярної недостатності	80
3.3. Вплив мальнутриції на виживання хворих на цироз печінки	84
РОЗДІЛ 4 САРКОПЕНІЯ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ. ПОШИРЕНІСТЬ, ЗВ'ЯЗОК З НУТРИТИВНИМ СТАНОМ, ВАЖКІСТЮ ОСНОВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ВИЖИВАННЯМ ХВОРИХ	93
4.1. Антропометричні та радіологічні показники структурно-функціонального стану скелетних м'язів та їх діагностична і прогностична цінність у хворих на цироз печінки	94
4.2. Зв'язок саркопенії з нутритивним станом, важкістю портальної гіпертензії та гепатоцелюлярної недостатності у хворих на цироз печінки	101
4.3. Вплив саркопенії на виживання хворих на цироз печінки	105

РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, МІКРОБНОЇ ТРАНСЛОКАЦІЇ ТА ДИСБАЛАНСУ МІОКІНІВ НА НУТРИТИ- ВНИЙ СТАН, СТАН СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ ТА ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ НА ДЕКОМПЕНСОВАНИЙ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ	112
5.1. Зв'язок сироваткових маркерів кишкової мікробної трансло- кації та системного запалення з нутритивним станом, станом скелет- них м'язів та виживаністю хворих на декомпенсований цироз печінки	113
5.2. Зв'язок сироваткових рівнів міостатину та ірисину з нутри- тивним станом, станом скелетних м'язів та виживаністю хворих на декомпенсований цироз печінки	121
5.3. Вплив консервативної терапії на нутритивний стан та стан скелетних м'язів у хворих на декомпенсований цироз печінки	128
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	134
ВИСНОВКИ	156
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	159
ДОДАТКИ	197

ВСТУП

Актуальність. Хронічні захворювання печінки (ХЗП) є пріоритетною проблемою світової системи охорони здоров'я [105]. Понад 1,5 мільярда осіб страждають на ХЗП, а близько 2 мільйонів з них помирають щорічно [190]. Цироз печінки (ЦП) є фінальною стадією ХЗП будь-якої етіології та обумовлює більше 1,03 мільйона смертей щороку. Смертність хворих на ЦП є вп'ятеро вищою, ніж у загальній популяції, а декомпенсація ЦП удвічі збільшує ризик смерті [98]. Епідеміологічні дослідження прогнозують подвоєння нових випадків ЦП в наступні 20 років, головним чином через збільшення захворюваності на алкогольну і неалкогольну жирову хворобу печінки [99].

Природний перебіг ЦП сьогодні розглядається як динамічний процес погіршення печінкової недостатності, портальної гіпертензії та розвитку асоційованих із ними ускладнень, – жовтяниці, асцити, кровотечі, енцефалопатії, ураження нирок, інфекційних ускладнень і поліорганної дисфункції. Однорічна смертність при компенсованому ЦП складає 3,4 %, при декомпенсованому ЦП – 67 %, що дозволяє розглядати фазу декомпенсації як термінальне захворювання печінки, якщо не виконується трансплантація [72, 255]. Поточні терапевтичні стратегії лікування, на жаль, не дозволяють ефективно протидіяти декомпенсації захворювання і знизити смертність хворих. Цілком очевидно, що певні механізми прогресування ЦП і несприятливі прогностичні чинники залишаються не визначеними, що стримує розробку нових лікувальних підходів.

Дослідження останніх років засвідчили, що мальнутриція та її основний клінічний наслідок саркопенія є поширеними ускладненнями ЦП та, імовірно, пов'язані з несприятливим прогнозом [242]. Причини і механізми виникнення мальнутриції та саркопенії при ЦП недостатньо вивчені. Зменшення споживання енергії внаслідок дієтичних обмежень, анорексії, зміни смаку, порушення травлення і всмоктування внаслідок портальної гіпертензії та холестазу, гіперамоніємія, глибокі зміни обміну білків, жирів, вуглеводів внаслідок печінкової недостатності, кишкова мікробна транслокація, системне запалення, порушення міокінової та адипокінової регуляції можуть

бути причетні до розвитку нутритивної недостатності та атрофії скелетних м'язів при ЦП [19, 248].

Нещодавно було показано, що мальнутриція та саркопенія асоціюються з вищою частотою печінкової енцефалопатії, інфекційних ускладнень, збільшенням тривалості госпіталізації, витрат на лікування, зменшенням посттрансплантаційної виживаності хворих [158, 56, 160]. Сьогодні достеменно не відомо, чи мають мальнутриція та саркопенія незалежний від інших ускладнень вплив на довгострокову виживаність хворих, і чи веде поліпшення нутритивного стану, стану скелетних м'язів до покращення прогнозу при ЦП.

В клінічній практиці мальнутриція та саркопенія є недооціненими, недіагностованими, а, отже, і нелікованими ускладненнями ЦП [184]. Існуючі сьогодні інструменти оцінки нутритивного стану, що використовуються в загальній популяції, наразі не валідизовані у хворих на ЦП, а їх діагностичне та прогностичне значення не визначене [235, 243]. Відсутній консенсус і щодо оптимальних методів діагностики саркопенії при ЦП і референтних величин м'язової маси у різних етнічних групах [172]. Невідомо, чи можуть сироваткові маркери кишкової мікробної транслокації, системного запалення, циркулюючі міокіни слугувати біомаркерами мальнутриції та саркопенії та мати самостійну прогностичну цінність у хворих на ЦП.

Вважаємо, що розкриття ролі мальнутриції та саркопенії у прогресуванні ЦП та удосконалення підходів до їх діагностики і лікування становить значний науковий і практичний інтерес та є актуальною проблемою сучасної медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження здійснене відповідно до планів наукових досліджень Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики внутрішньої медицини «Особливості діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів у разі їх поєднання: фармакоепідеміологічні, фармакоеконімічні аспекти, показники якості життя» (номер державної реєстрації 0115U006745) і «Оптимізація курації хворих з розповсюдженими захворюваннями внутрішніх органів з урахуванням генетичних, функціональних, метаболічних

чинників, психічного статусу, параметрів якості життя та фармакоекономічних показників» (номер державної реєстрації 0121U108280).

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики ускладнень цирозу печінки на основі дослідження поширеності, клінічного і прогностичного значення мальнутриції та саркопенії та удосконалення підходів до їх оцінки.

Завдання дослідження:

1. Оцінити діагностичну і прогностичну цінність шкали сукупного суб'єктивного оцінювання стану пацієнта PG-SGA, шкали контролю нутритивного стану CONUT, інструменту скринінгу мальнутриції при захворюваннях печінки LDUST, критеріїв глобальної лідерської ініціативи з мальнутриції GLIM та індексу ризику мальнутриції NRI як інструментів оцінки нутритивного стану у хворих на ЦП.

2. Встановити поширеність мальнутриції у хворих на ЦП, визначити її зв'язок з важкістю портальної гіпертензії, печінкової недостатності та вплив на довгострокову виживаність хворих.

3. Оцінити діагностичну та прогностичну цінність радіологічних (індекс скелетних м'язів SMI, індекс поперекового м'язу PMI, товщина поперекового м'язу TPMT) та антропометричних (обвід м'язів плеча, сила стискання кисті) показників стану скелетних м'язів як інструментів діагностики саркопенії у хворих на ЦП.

4. Встановити поширеність саркопенії у хворих на ЦП, визначити її зв'язок з важкістю портальної гіпертензії, печінкової недостатності та вплив на довгострокову виживаність хворих.

5. Оцінити зв'язок серологічних маркерів кишкової мікробної транслокації, системного запалення, рівня циркулюючих міокінів з нутритивним станом, структурно-функціональним станом скелетних м'язів та виживанням хворих на декомпенсований ЦП.

6. Оцінити вплив рекомендованої поточними настановами консервативної терапії декомпенсованого ЦП на показники нутритивного стану, маси і сили скелетних м'язів, маркерів запалення, мікробної транслокації та міокінів сироватки крові.

Об'єкт дослідження: мальнутриція та саркопенія у хворих на ЦП.

Предмет дослідження: показники нутритивного стану, структурно-функціонального стану скелетних м'язів, серологічні маркери кишкової мікробної транслокації, системного запалення, циркулюючі міокіни та їх зв'язок з важкістю ЦП та виживаністю хворих; ефективність корекції мальнутриції та саркопенії у хворих на ЦП.

Наукова новизна одержаних результатів. У представленій роботі вперше проведено порівняльне дослідження діагностичної та прогностичної цінності ряду клініко-анамнестичних (LDUST, GLIM, PG-SGA) та клініко-лабораторних (CONUT, NRI) інструментів оцінки нутритивного стану хворих на ЦП. Встановлено, що PG-SGA та CONUT є надійними інструментами діагностики мальнутриції при ЦП і з високою імовірністю дозволяють передбачати виникнення фатальних ускладнень захворювання. PG-SGA та CONUT не поступаються шкалі CTP та перевищують шкалу MELD у прогнозуванні смертності. LDUST, GLIM та NRI мають слабку діагностичну узгодженість з PG-SGA та CONUT та поступаються останнім у здатності передбачати настання летального випадку.

Встановлено, що мальнутриція є поширеним ускладненням ЦП і виявляється у переважній більшості хворих на декомпенсований ЦП. При цьому збільшення частоти та важкості нутритивної недостатності достовірно асоціюється зі збільшенням важкості портальної гіпертензії та печінкової дисфункції. В аналізі Каплана-Мейєра вперше було продемонстровано, що довгострокова виживаність хворих з важкою мальнутрицією за PG-SGA та помірною або важкою мальнутрицією за CONUT є достовірно меншою. Вперше було доведено, що нутритивна недостатність, визначена вказаними інструментами оцінки, є незалежним від інших ускладнень предиктором смертності хворих на ЦП.

В роботі вперше були визначені референтні значення трьох радіологічних показників маси скелетних м'язів в українській популяції та проведена порівняльна оцінка їх діагностичної та прогностичної цінності у хворих на ЦП. Встановлено, що індекс скелетних м'язів SMI, індекс поперекового м'язу PMI та товщина поперекового м'язу TPMT є самостійними об'єктивними маркерами саркопенії при ЦП, мають значну діагностичну узгодженість та з високою імовірністю передбачають виникнення фатальних ускладнень захворювання. Доведено, що саркопенія є частим ускладненням ЦП,

виявляється у переважної більшості хворих з мальнутрицією, однак і у третини хворих із задовільним нутритивним станом. Зниження маси скелетних м'язів при ЦП достовірно асоціюється зі збільшенням частоти і важкості основних ускладнень захворювання та погіршенням довгострокової виживаності хворих на ЦП. Вперше було продемонстровано, що саркопенія, визначена за встановленими нами точками відсікання SMI, PMI та TRMT в українській популяції, є незалежним предиктором смертності хворих на ЦП.

Новими є дані щодо діагностичної та прогностичної цінності циркулюючих рівнів міокінів у хворих на ЦП. Було продемонстровано, що зниження рівня ірисину в сироватці крові тісно пов'язано з формуванням нутритивної недостатності, тоді як підвищення рівня міостатину – з втратою маси скелетних м'язів. В аналізі Каплана-Мейєра встановлено, що низький рівень ірисину і високий рівень міостатину в сироватці крові асоціюється з достовірним зменшенням довгострокової виживаності хворих на ЦП.

Практичне значення отриманих результатів.

Одержані результати щодо ролі мальнутриції та саркопенії у прогресуванні ЦП та їх впливу на виживання пацієнтів суттєво поглиблюють існуючі уявлення про патогенетичні механізми декомпенсації ЦП, дозволяють ідентифікувати пацієнтів високого ризику і створюють умови до диференційованого ведення хворих на ЦП. Показано, що мальнутриція та саркопенія є частими ускладненнями ЦП і виявляються у переважної більшості хворих на декомпенсований ЦП. Доведено, що нутритивна недостатність та втрата маси скелетних м'язів мають незалежний від інших ускладнень ЦП несприятливий вплив на виживання хворих.

На основі вивчення діагностичної та прогностичної цінності низки інструментів оцінки нутритивного стану продемонстровано, що PG-SGA та CONUT є валідними інструментами діагностики мальнутриції при ЦП, а значення $PG-SGA \geq 13$ та $CONUT \geq 7$ з високою імовірністю дозволяють прогнозувати виникнення фатальних ускладнень ЦП. Створена україномовна версія PG-SGA. Інструменти діагностики мальнутриції LDUST, GLIM та NRI мають обмежену діагностичну та прогностичну цінність у хворих на ЦП.

Було встановлено, що референтними значеннями радіологічних показників маси скелетних м'язів в українській популяції є $SMI > 52,2$ та $> 39,3$ cm^2/m^2 , $PMI > 6,44$ та $> 3,49$ cm^2/m^2 , $TRMT > 11,1$ та $> 7,42$ mm/m , у чоловіків та жінок, відповідно, а зниження цих показників слід розцінювати як саркопенію. Розміри поперекового м'язу PMI та $TRMT$ є простими та надійними маркерами саркопенії та мають самостійну прогностичну цінність у хворих на ЦП. Оптимальні точки відсікання для прогнозування летального випадку у хворих на ЦП чоловіків та жінок української популяції складають: $SMI \leq 49,1$ та $\leq 38,4$ cm^2/m^2 ; $PMI \leq 5,99$ та $\leq 3,30$ cm^2/m^2 ; $TRMT \leq 11,0$ та $\leq 6,70$ mm/m , відповідно. Антропометричні показники (обвід м'язів плеча і сила стискання кисті) мають обмежену діагностичну та прогностичну цінність у хворих на ЦП.

Підвищені сироваткові рівні маркера кишкової мікробної транслокації ліпополісахарид-зв'язуючого протеїну ($> 33,4$ ng/ml), маркерів системного запалення інтерлейкіну-6 ($> 7,68$ pg/ml) і С-реактивного протеїну ($> 5,52$ mg/l), катаболічного міокіну міостатину ($> 5,25 / 3,55$ ng/ml у чоловіків / жінок) та зниження рівня анаболічного міокіну ірисину ($< 1,72$ ng/ml) асоціюються з виникненням мальнутриції, саркопенії та погіршенням виживаності хворих на ЦП. Рекомендована поточними настановами терапія декомпенсованого ЦП протягом одного місяця сприяє покращенню нутритивного стану хворих, зниженню рівнів ліпополісахарид-зв'язуючого протеїну, інтерлейкіну-6, підвищенню рівня ірисину в сироватці крові, проте не впливає на показники маси та сили скелетних м'язів та вміст міостатину в крові.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою науковою працею автора. Внесок автора є основним і полягає у виборі дизайну і методів дослідження, формуванні мети і завдань дослідження, визначенні контингенту обстежених хворих, проведенні клінічних та аналізі даних інструментальних досліджень, здійсненні інформаційно-патентного пошуку і аналізу літератури, статистичному аналізі отриманих даних, узагальненні результатів дослідження, оформленні дисертації. Вибір теми дослідження і формулювання висновків здійснено за участю наукового керівника, д. мед. н., професора Пентюк Н.О. Біохімічні дослідження виконані за консультативною допомогою професора Заїчко Н.В. у науково-дослідній клініко-

діагностичній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. В роботі не були запозичені ідеї та розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладені та обговорені на міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Biomedical Perspectives II» (Суми, 2020); науково-практичній конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (Дніпро, 2020); науково-практичній конференції «Терапія 2020: Досягнення в діагностиці і лікуванні» (Вінниця, 2020); науково-практичній конференції «Терапія 2023: Досягнення і перспективи» (Вінниця, 2023); XX науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023» (Вінниця, 2023).

Публікації. Оpubліковано 10 наукових праць. 5 статей опубліковано в наукових фахових журналах України. 1 статтю опубліковано в науковому фаховому журналі Польщі (відноситься до міжнародної наукометричної бази Scopus). 4 тез опубліковано у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 210 сторінках. Робота складається з анотації, переліку умовних скорочень, змісту, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку літературних джерел (278 викладені латиницею і 9 – кирилицею) та додатків. Робота ілюстрована 25 рисунками та 68 таблицями.

РОЗДІЛ 1

МАЛЬНУТРИЦІЯ ТА САРКОПЕНІЯ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні уявлення про перебіг та траєкторії декомпенсації цирозу печінки

ХЗП є глобальною проблемою охорони здоров'я [105]. На ХЗП страждають щонайменше 1,5 мільярда людей у світі, близько 2 мільйонів із них помирають щорічно [190]. ХЗП посідають п'яте місце серед основних причин смерті населення та третє місце серед причин смерті в медичних закладах [205]. ЦП є фіналом ХЗП, який виникає на тлі некрозапалення та фіброгенезу та характеризується дегенерацією і некрозом гепатоцитів, заміщенням паренхіми фіброзною тканиною, формуванням вузлів регенерації, спотворенням архітекτονіки, що веде до зростання портального тиску та втрати функції печінки [285]. Однорічна смертність при компенсованому ЦП складає 3,4 %, тоді як при декомпенсованому ЦП перевищує 67 % [255]. З огляду на це декомпенсований ЦП фактично є термінальним захворюванням, яке закінчується летально, якщо не виконується трансплантація [72].

Незважаючи на значний прогрес в діагностиці та лікуванні ХЗП, захворюваність на ЦП та смертність продовжують зростати. За даними Global Burden of Disease, рівень захворюваності у світі у 2015 році був на 13 % вищим, ніж у 2000 році, і становив 20,7/100000 населення. Розрахункова захворюваність на ЦП в Європі була ще вищою – 26,0/100000 [268]. У 1980 році внаслідок ЦП померло 676 тис осіб, у 2010 році – більше 1 млн осіб [48]. Очікується, що число нових випадків ЦП до 2040 року подвоїться, головним чином через збільшення захворюваності на алкогольну хворобу та неалкогольну жирову хворобу печінки [99]. Смертність хворих на ЦП вп'ятеро перевищує смертність в загальній популяції, а виникнення декомпенсації подвоює цей ризик [98]. Смертність від ЦП є зіставною з такою при провідних онкологічних захворюваннях та становить 46,9/1000 проти 41,1/1000 людино-років, відповідно [62]. Ефективні стратегії лікування ЦП та попередження його декомпенсації наразі відсутні. Значною

мірою це обумовлено тим, що механізми прогресування захворювання недостатньо вивчені. Тому дослідження патофізіологічних процесів декомпенсації, ідентифікація несприятливих факторів та коморбідностей є критично важливими для визначення нових терапевтичних цілей.

Отримані в останні роки клінічні дані змінили усталене уявлення про природний перебіг та дозволили сформувавши нову концепцію розвитку ЦП [73]. Збільшення важкості та стадійності перебігу ЦП обумовлені прогресуванням ключових патофізіологічних процесів: фіброзу та структурної перебудови печінки, портальної гіпертензії (ПГ), транслокації бактерій та їх компонентів з кишечника в кровоплин, системного запалення, порушення спланхнічної та системної гемодинаміки, поліорганної дисфункції [73, 131]. Сьогодні розрізняють дві стадії ЦП – компенсований та декомпенсований ЦП, які відрізняються не лише відсутністю або наявністю ускладнень (кровотечі з вен стравоходу, асцит, жовтяниця, енцефалопатія), якістю життя, але і прогнозом [72]. Середня виживаність хворих на компенсований ЦП сягає 12 років, виживаність хворих на декомпенсований ЦП – лише 2 - 4 роки [214, 74]. Фіналом перебігу компенсованого ЦП є декомпенсація, фіналом перебігу декомпенсованого ЦП – смерть пацієнтів [73, 7, 214].

Компенсований ЦП включає три клінічних стани, які розвиваються послідовно та обумовлені збільшенням тиску у ворітній вені. Стадія 0 характеризується відсутністю ендоскопічних ознак варикозу стравоходу, низьким градієнтом венозного тиску в печінці (5 – 10 мм рт. ст.), невисокою жорсткістю паренхіми печінки (15 – 20 кПа). Стадія 1 характеризується зростанням градієнту тиску більше 10 мм рт. ст. та збільшенням жорсткості печінки більше 20 кПа. Стадія 2 маніфестує розширенням вен стравоходу [73]. Пацієнти з компенсованим ЦП мають відносно сприятливий прогноз, а п'ятирічна виживаність в 1 та 2 стадії складає, відповідно, 98,5 та 90 % [214].

Поява перших ускладнень знаменує настання декомпенсації і з цього часу ЦП стає системним захворюванням [34]. Момент декомпенсації є «вододілом» перебігу ЦП, оскільки перші ускладнення акселерують виникнення наступних декомпенсаційних подій, а згодом і поліорганної дисфункції, недостатності та смерті [93]. Першими декомпенсаційними подіями найчастіше є асцит, кровотечі, печінкова енцефалопатія

та жовтяниця [132, 74]. Подальші стадії визначаються типом ускладнень та їх та поєднанням. Розвиток кровотечі з вен стравоходу характеризує 3 стадію, інше негеморагічне ускладнення – 4 стадію, друге ускладнення або одразу кілька ускладнень – 5 стадію декомпенсованого ЦП. Тип та кількість декомпенсаційних подій мають безпосередній вплив на прогноз: 5-річна виживаність хворих у 3, 4 та 5 стадії складає, відповідно, 80, 70 та 18 % [74]. Стадія 6, пізня декомпенсація, характеризується резистентним асцитом, нирковою недостатністю, інфекційними ускладненнями, стійкою енцефалопатією, дисфункцією інших органів та однорічною виживаністю в межах 20 – 40 % [73]. Будь який етап декомпенсації ЦП може ускладнитись виникненням особливого клінічного синдрому, що дістав назву гострої-на-хронічну печінкової недостатності (ГХПН) та проявляється поліорганною недостатністю та піврічною смертністю від 38 до 96 % [27].

Значні зусилля були зосереджені на вивченні траєкторій декомпенсації ЦП. Це стало можливим завдяки великим проспективним дослідженням CANONIC та PREDICT, які включили, відповідно, 1343 та 1273 європейських пацієнтів з гостро декомпенсованим ЦП [193, 250, 251, 131]. Було встановлено, що хворі з гострою декомпенсацією ЦП є клінічно та прогностично неоднорідними та відносяться до двох фенотипів. Пацієнти першого фенотипу не мають ознак ГХПН та складають близько 70 % хворих з гостро декомпенсованим ЦП. Захворювання у них розвивається за трьома траєкторіями: стабільний декомпенсований ЦП, нестабільний декомпенсований ЦП та пре-ГХПН [131, 249, 250]. Для стабільного декомпенсованого ЦП характерні низька частота ускладнень, висока частота рекомпенсації та річна смертність до 10 %. Нестабільний декомпенсований ЦП характеризується важкою ПГ, більшою частотою ускладнень та повторними госпіталізаціями, а річна смертність сягає 36 %. Обидва субфенотипи стабільного та нестабільного декомпенсованого ЦП характеризуються низьким рівнем системного запалення та низьким ризиком позапечінкової органної недостатності. Субфенотип пре-ГХПН розвивається на тлі важкого системного запалення та характеризується розвитком ГХПН протягом 3 місяців та однорічною смертністю 67 % [131, 249, 250].

Пацієнти другого фенотипу складають близько 30 % хворих на гостро декомпенсований ЦП та мають ознаки ГХПН [131, 249, 250]. ГХПН є вкрай важким ускладненням ЦП, яке виникає на тлі важкого системного запалення та проявляється органічною недостатністю з відмовою одного або кількох із шести органів/систем (печінки, нирок, мозку, дихальної системи, кровообігу, згортання крові) та 28-денною смертністю в межах 22 – 77 % [92].

Донедавна ускладнення ЦП розглядалися лише як наслідки прогресуючої ПГ та вторинних розладів гемодинаміки [42]. Відомо, що активний колатеральний ангиогенез та зростання венозного тиску обумовлює розширення вен стравоходу, шлунка та прямої кишки з їх подальшим розривом та виникненням кровотеч. Прямими наслідками ПГ є асцит та гіперспленізм. Порушення функції печінки, портосистемне шунтування крові та гіперамоніємія є підґрунтям для розвитку печінкової енцефалопатії. Найбільшої виразності ці ускладнення сягають у пацієнтів з нестабільним декомпенсованим ЦП [127].

ПГ є головним драйвером порушень гемодинаміки при декомпенсації ЦП [129, 127]. Зростання тиску в ворітній вені спричиняє рефлекторну мезентеріальну та системну вазодилатацію та обумовлює розвиток гіпердинамічного кровообігу. Останній проявляється збільшенням частоти серцевих скорочень, серцевого викиду та зниженням системного периферичного опору. Така вазодилатація становить загрозу ефективній волемії та веде до периферичної гіпоперфузії, від якої в першу чергу страждають нирки. Зменшення ефективної волемії спричиняє компенсаторну активацію симпатoadреналової, ренін-ангіотензин-альдостеронової та аргінін-вазопресинової систем. В подальшому надмірна активація констрикторних систем приводить до гіпоперфузії окремих судинних басейнів, зокрема ниркового, що стає передумовою для виникнення першої позапечінкової недостатності – гепаторенального синдрому [185]. Іншими наслідками гемодинамічних порушень є затримка натрію та води, розвиток асцитично-набрякового, гепатопульмонального синдромів, зниження чутливості серця і судин до вазоконстрикторних стимулів [185]. Розвиток серцевої дисфункції, циротичної кардіопатії, унеможлиблює подальше збільшення серцевого викиду для підтримання потреб системної циркуляції [128].

Вагомим внеском у розуміння механізмів декомпенсації ЦП стала ідентифікація медіаторів гемодинамічних порушень. Встановлено, що продукція ендотелієм судин таких газових трансмітерів, як оксид азоту, моноксид карбону, гідрогенсульфіду, а також ендоканабіноїдів опосередковує мезентеріальну та системну вазодилатацію, гіпердинамічну циркуляцію та порушення органної перфузії при декомпенсованому ЦП [39, 185]. Тривалий час причини гіперпродукції вазоактивних медіаторів залишались незрозумілими, поки не були отримані принципово нові дані щодо ролі продуктів мікробної транслокації, медіаторів клітинної смерті та системного запалення в патогенезі декомпенсації ЦП [64].

Мікробна транслокація являє собою надходження мікроорганізмів або їх компонентів (ліпополісахаридів грам-негативних бактерій, флагеліну, бактеріальних та вірусних ДНК/РНК) через слизову оболонку кишечника до системного кровоплину [91]. Підґрунтям кишкової мікробної транслокації є якісні зміни кишкового мікріоому та надмірний бактеріальний ріст, які виникають уже на ранніх етапах ХЗП, а також порушення іннервації, набряк епітелію кишківника, які виникають на стадії ПГ [219, 14]. Асоційований з патогенами молекулярний патерн (pathogen-associated molecular patterns), що потрапляє в мезентеріальний та системний кровоплин внаслідок мікробної транслокації, є потужним тригером системної запальної відповіді. Іншим тригером запалення є асоційований з пошкодженням клітин молекулярний патерн (danger-associated molecular patterns), що виділяється внаслідок запалення, некрозу та апоптозу клітин печінки. Обидва патерни взаємодіють з відповідними рецепторами, що запускає каскад системної запальної відповіді, вивільнення активних форм кисню, оксиду азоту, вазодилатуючих і прозапальних медіаторів [64, 20, 34, 91].

Останні дослідження доводять, що системне запалення є потужним, синергічним з іншими механізмами, чинником прогресування ЦП [20, 91]. Системне запалення опосередковано, через оксид азоту, посилює спланхічну вазодилатацію, компенсаторну вазоконстрикцію та розлади системної та органної гемодинаміки [279]. Системне запалення обумовлює імунопатологічне пошкодження органів і тканин та сприяє виникненню органної дисфункції, а, в подальшому, поліорганної недостатності [279, 114]. Найбільш несприятливі ефекти системного запалення, імовірно, стосуються змін

метаболізму. Оскільки запалення є енергоємним процесом, відбувається перерозподіл нутриєнтів (глюкози, амінокислот, ліпідів) на потреби імунної системи, пріоритезація «метаболічного палива» для запальних реакцій і депривація доступу до поживних речовин іншими, неімунними органами та тканинами. Зниження споживання нутриєнтів периферичними органами ще більше поглиблює поліорганну дисфункцію [20, 91].

Таким чином, прогрес в розумінні патофізіології декомпенсації ЦП змінив установлене уявлення про ЦП як «захворювання одного органу» на уявлення про «системне захворювання». Трансплантація залишається недоступною для більшості пацієнтів. Поточна стратегія лікування базується на попередженні декомпенсації (етіотропна терапія, неселективні бета-блокатори) та лікуванні ускладнень (діуретики, вазопресори, гіпоамоніємічні засоби) та, на жаль, не дозволяє ефективно протидіяти прогресуванню ЦП і знизити смертність. Нещодавно були отримані нові дані щодо значної поширеності нутритивної та м'язової недостатності при ЦП та їх потенційного впливу на виживання хворих. Значний науковий інтерес сьогодні прикутий до проблеми мальнутриції та саркопенії при ЦП, механізмів їх виникнення, методів діагностики, прогностичного значення та потенційного лікування.

1.2. Мальнутриція та саркопенія у хворих на цироз печінки. Патофізіологія та клінічне значення

Європейська асоціація з вивчення захворювань печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) та Європейське товариство клінічного харчування і метаболізму (European Society of Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) визначає мальнутрицію як пов'язаний з живленням розлад, що виникає внаслідок недостатнього споживання або засвоєння їжі, призводить до зміни складу тіла та клітинної маси, зниження фізичних, ментальних функцій, погіршення клінічних наслідків захворювання. Мальнутриція є наслідком недоїдання або катаболізму, спричинених запальним станом, притаманним гострим або хронічним захворюванням [95, 53]. Визначальною ознакою мальнутриції є виснаження скелетних м'язів, яке може супроводжуватись або не супроводжуватись виснаженням жирової клітковини [245].

Поширеність нутритивної недостатності при ЦП варіює від 5 до 92 %. Такі розбіжності, з одного боку, свідчать про складність діагностики у даної категорії хворих, з іншого боку, – про недостатню обізнаність клініцистів [248]. В німецькому дослідженні Gundling F. et al. (2009) було показано, що лише 20 % гастроентерологів мали знання про поширеність, симптоми і клінічне значення мальнутриції при ЦП [109]. Через 10 років в американському дослідженні Patel A. et al. (2019) було показано, що мальнутриція рутинно діагностується у 6 – 12 % стаціонарних хворих на ЦП, тоді як повторна оцінка даних пацієнта значно збільшує частоту її виявлення [209].

Аналіз 16 досліджень, проведений Shin S. et al. (2021), засвідчив, що 36,4 (10 – 80,3) % усіх хворих на ХЗП, 39,9 (13,3 – 80,3) % хворих на компенсовані ХЗП та 44,1 (26,7 – 93,6) % на декомпенсований ЦП мали мальнутрицію, а розбіжності у частоті виявлення пов'язані з різними інструментами оцінки, етіологією та важкістю ХЗП [235]. Нутритивна недостатність супроводжує ЦП будь якої етіології, однак є повідомлення про її більшу частоту у пацієнтів з алкогольним ЦП [186, 235]. Не дивлячись на значну поширеність мальнутриції, рутинна практика все ще зосереджена на «традиційних» ускладненнях, частота яких є суттєво меншою, – печінковій енцефалопатії (40 %), кровотечі з вен стравоходу (5 – 15 %), рефрактерному асциті (5 – 10 %), спонтанному бактеріальному перитоніті (1,5 – 3 %) [57].

В останні роки отримані переконливі дані про негативний вплив мальнутриції на перебіг ЦП, ефективність лікування, в тому числі і трансплантації. Це дозволило розглядати мальнутрицію як прогноз-модифікуюче ускладнення, недооцінка якого може мати безпосередній вплив на виживання. Раніше було показано, що мальнутриція асоціюється із збільшенням важкості ЦП, зниженням імунної функції, зменшенням м'язової маси та фізичної активності, зниженням якості життя, поганим загоєнням ран [169]. Пізніше було доведено, що мальнутриція пов'язана з вищою частотою інфекційних ускладнень, важкістю печінкової енцефалопатії, збільшенням тривалості госпіталізацій та витрат на лікування, зменшенням посттрансплантаційної виживаності [41, 271, 221, 60, 167, 160, 56, 26].

Саркопенія є основним проявом мальнутриції. Перші діагностичні критерії були запропоновані Європейською робочою групою з саркопенії у людей похилого віку

(European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP). Згідно EWGSOP (2010), саркопенія є синдромом, що характеризується прогресуючою, генералізованою втратою м'язової маси та сили, а також ризиком несприятливих наслідків, таких як фізична інвалідність, низька якість життя і смерть. Діагноз саркопенії було рекомендовано встановлювати у випадку поєднання двох критеріїв: зниженої маси та зниженої функції (сили або продуктивності) скелетних м'язів [68]. Отримані на той час докази несприятливого впливу саркопенії на здоров'я сприяли її внесенню до Міжнародної статистичної класифікації хвороб за кодом М 62.84. Накопичені в наступні роки дані щодо клінічної та прогностичної значущості первинної (внаслідок старіння) та вторинної (внаслідок гострих або хронічних захворювань) саркопенії привели до оновлення критеріїв діагностики. За EWGSOP2 (2018) головною ознакою саркопенії слід вважати знижену силу скелетних м'язів. Ізольоване зниження сили м'язів рекомендовано розцінювати як ймовірну саркопенію, зниження сили і маси – як власне саркопенію, зниження сили, маси і фізичної продуктивності – як важку саркопенію [69].

Значний інтерес щодо проблеми вторинної саркопенії виявив важливі фенотипові особливості виснаження скелетних м'язів у хворих на ХЗП. Було помічено, що у пацієнтів з ХЗП та зниженою масою скелетних м'язів сила м'язів тривалий час залишається незмінною. Ці спостереження були підтверджені в дослідженні Traub J. et al. (2020). Порівняння валідності критеріїв EWGSOP (2010) та EWGSOP2 (2018) засвідчило, що при ЦП м'язова сила залишається збереженою навіть при значному зниженні м'язової маси. Тому використання критеріїв EWGSOP2 (2018) приводить до значної недооцінки саркопенії при ЦП [247]. З огляду на це останні міжнародні настанови рекомендують вважати знижену масу основним критерієм саркопенії при ЦП [158]. Залежно від методів оцінки м'язової маси та категорії хворих, поширеність саркопенії при ЦП варіює від 30 до 70 % [77, 95].

Вперше несприятливий вплив саркопенії на виживання хворих на ЦП, які очікували на трансплантацію, був виявлений Montano-Loza A. J. et al. (2012), що стало підставою для дискусії про пріоритетність пересадки печінки у хворих з саркопенією [188]. У 2016 метааналіз кількох досліджень, які включили хворих з листа очікування трансплантації, підтвердив, що саркопенічні хворі мають більший ризик смерті [237].

Було показано, що саркопенія асоціюється з вищим ризиком посттрансплантаційних ускладнень (інфекції, сепсис, потреба в гемотрансфузії), тривалим періодом інтенсивної, стаціонарної терапії та реабілітації, меншою річною виживаністю [138, 189]. Виявилось, що вдала трансплантація печінки усуває основні ускладнення ЦП, але не втрату м'язової маси [75, 253]. Саркопенія *de novo* виникає у значної частини пацієнтів, які до трансплантації мали збережену масу м'язів [36].

Патофізіологічні механізми виникнення мальнутриції та саркопенії при ЦП є складними та до кінця незрозумілими. Отримані дані дозволяють вважати, що при ЦП страждають усі домени нутритивного стану: споживання їжі, травлення, всмоктування, підтримання обміну речовин. Найбільш очевидним фактором розвитку мальнутриції та саркопенії є зменшення споживання нутриєнтів, що виникає внаслідок анорексії, зміни або спотворенням смаку, нудоти, болю у животі, відчуття переповнення, раннього насичення [243, 263, 180]. Дефіцит споживання обтяжується пропусками їжі під час госпіталізацій, перед діагностичними процедурами, внаслідок печінкової енцефалопатії та низької фізичної активності [85, 57, 158].

Імовірною причиною анорексії при ЦП є дисбаланс гормонів, що регулюють відчуття голоду та насичення [180, 57]. Було показано, що хворі на ЦП мають знижені концентрації орексигенного гормону греліну та підвищені концентрації анорексигенних гормонів лептину та пептиду YY [141, 22, 258]. Системне запалення та гіперпродукція прозапальних цитокінів з анорексигенними властивостями (фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін- 1β , інтерлейкін-6 (IL-6)), можуть бути ще однією причиною зменшення споживання їжі [180, 57]. Гіперцитокінемія асоціюється з іншими небажаними ефектами, – лихоманкою, зміною смаку, відразою до солодкої їжі, зростанням енерговитрат [200, 262]. Ольфакторний дефіцит та дисгевзія чинять додатковий внесок у зменшення споживання їжі. Їх причинами найчастіше є нейротоксини, асоційовані з портосистемним шунтуванням, дефіцит вітаміну А або цинку [96, 116, 227].

Дієтичні обмеження є ще однією причиною малого споживання їжі. Останні настанови рекомендують помірне обмеження солі пацієнтам з асцитом і не рекомендують обмеження білка навіть при епізодах маніфестної печінкової енцефалопатії. На жаль, медичний персонал і оточення пацієнтів продовжують рекомендувати дієту з

обмеженням білка, жирів та інших нутриєнтів [89, 237]. Печінкова енцефалопатія сприяє анорексії, утрудненому жуванню і ковтанню, тривалій сомноленції, а отже, і старвації, недоступності їжі [49]. Обмеження солі і несмачність їжі асоціюються з 20 % зменшенням споживання енергії у хворих на ЦП [191]. Причинами обмеження споживання їжі є поганий апетит (27 %), раннє насичення (30 %), переповнення живота (25 %), низько-сольова дієта (21 %) та соціальні міфи про дієту (17 %) [233].

Асцит є провідним симптомом декомпенсованого ЦП та впливає на споживання їжі, оскільки обмежує ємність шлунка, спричиняє постпрандіальний дискомфорт та відчуття раннього насичення. Повторні парацентези та вилучення асцитичної рідини, багатой білком, вуглеводами та жирами, поглиблюють дефіцит нутриєнтів [238, 57]. Порушення іннервації шлунка та кишечника, гастропарез, зниження моторики мають додатковий вклад в виникнення абдомінального болю, нудоти, здуття живота та зменшення споживання їжі [140, 57].

Порушення травлення і всмоктування є важливими причинами мальнутриції та саркопенії при ЦП [231]. Мальабсорбція та мальдигестія пов'язані з панкреатичною недостатністю у хворих з алкогольним ураженням печінки, холестазом, індукованою медикаментами (лактолоза, антибіотики, діуретики, холестирамін) діареєю, гастропатією та ентеропатією ПГ [243, 237, 12, 88]. Сама ПГ веде до шунтування багатой поживними речовинами крові з кишечника в обхід печінки і невключення нутриєнтів в метаболічний процес. Зниження синтезу ліпопротеїнів в печінці впливає на транспорт та метаболізм ліпідів [231]. Нестача жовчі в кишечнику за умов холестазу сприяє зниженню всмоктування жирів та вітамінів [180, 57]. Доведено, що пацієнти з ЦП мають дефіцит фолату, тіаміну, цинку, селену, магнію, вітамінів D та E [8, 5, 257, 118, 158].

Додатковий внесок в розвиток мальнутриції та саркопенії має синдром надмірного бактеріального росту, який виявляється у більшості хворих на декомпенсований ЦП, характеризується колонізацією тонкої кишки бактеріями з товстої кишки та проявляється болем, діареєю, здуттям та переповненням живота [104]. Вважають, що надмірний бактеріальний ріст веде до порушення функції мікроросинок, зниження продукції травних ферментів, дисфункції інтестинального бар'єру, порушення абсорбції та метаболізму нутриєнтів, порушення моторики [274].

Літературні дані свідчать, що у хворих на ЦП мають місце глибокі зміни метаболізму, які характеризуються збільшенням енерговитрат, порушенням обміну білків, вуглеводів і жирів, зниженням синтезу ендогенних субстратів й інсулінорезистентністю [57, 248]. У половини хворих на ЦП відбувається посилення глюконеогенезу, катаболізму білка, зниження глікогенолізу, що веде до значного виснаження запасів білка і жиру [248, 231]. Активація глюконеогенезу з амінокислот, як альтернативного джерела енергії, імовірно обумовлена зниженням здатності гепатоцитів накопичувати, синтезувати і розщеплювати глікоген. Це веде до споживання амінокислот, в тому числі і з м'язів, для продукції глюкози. Пацієнти з ЦП часто пропускають прийоми їжі і мають тривалі періоди старвації. В таких умовах потреби у глюкозі можуть бути задоволені за рахунок протеолізу, вивільнення амінокислот і глюконеогенезу [57]. Показано, що нічна старвація пацієнтів з ЦП за швидкістю катаболізму жирів та білків подібна до дво- або тридобового голодування здорових осіб [180].

Зниження синтезу і посилення катаболізму білків, імовірно, є провідною причиною атрофії скелетних м'язів [38]. Було встановлено, що при декомпенсованому ЦП формується дисбаланс амінокислотного пулу крові: знижуються рівні амінокислот з розгалуженим ланцюгом (валін, лейцин, ізолейцин) та підвищуються рівні ароматичних амінокислот (тирозин, фенілаланін, триптофан). Амінокислоти з розгалуженим ланцюгом катаболізуються скелетними м'язами, тому їх сироватковий рівень при ЦП знижується. Ароматичні амінокислоти катаболізуються в печінці, тому при ЦП з явищами портосистемного шунтування та гепатоцелюлярної дисфункції їх рівень зростає. Виснаження амінокислот з розгалуженим ланцюгом сприяє подальшому зниженню синтезу і підвищенню катаболізму білків у м'язах [207, 49, 38].

Ще одним імовірним механізмом розвитку мальнутриції та саркопенії при ЦП є гіперметаболізм і збільшення енерговитрат [231]. Було показано, що 15 – 34 % хворих на ЦП мають гіперметаболізм і демонструють суттєве збільшення витрат енергії у спокої [180]. Причини цього явища залишаються незрозумілими. Існує думка, що системна вазодилатація, гіпердинамічна циркуляція, збільшення внутрішньосудинного об'єму крові, і навіть підтримання температури асцитичної рідини вимагають

більших витрат енергії. Додатковими тригерами можуть бути активація симпатoadреналової системи і гіперкатехоламінемія, запалення, інфекційні ускладнення [180, 57, 248].

Донедавна вважалось, що саркопенія при ЦП є прямим наслідком мальнутриції. Проте були отримані докази безпосереднього негативного впливу ЦП на стан скелетних м'язів з одного боку та негативного впливу саркопенії на важкість ЦП з іншого боку [158]. В контексті переходу сучасної медицини від «органоцентричного» до системного бачення патофізіологічних процесів виникла гіпотеза про двонаправлений зв'язок, який дістав назву «вісь печінка – м'язи». Сьогодні значні зусилля зосереджені на розкритті інтимних механізмів взаємодії між печінкою та скелетними м'язами та ідентифікації медіаторів, які реалізують цю взаємодію [117].

Найбільш дослідженим чинником атрофії скелетних м'язів, безпосередньо пов'язаним з ЦП, є гіперамоніємія [159]. Утилізація аміаку шляхом уреагенезу є провідною функцією печінки. Печінкова недостатність та портосистемне шунтування ведуть до порушення детоксикації аміаку, який утворюється під дією глютамінази ентероцитів при метаболізмі амінокислот та пуриновому обміні [83, 159]. Додатковими чинниками гіперамоніємії є дисбіоз кишечника, уреазопозитивні бактеріальні інфекції, шлунково-кишкова кровотеча, запори [154]. Отримані докази того, що накопичення аміаку в скелетних м'язах активує програму молекулярних змін, яка веде до втрати маси м'язів. З іншого боку, м'язова тканина бере участь в утилізації аміаку, тому виснаження м'язів посилює гіперамоніємію, формуючи хибне коло [159].

Цитотоксична дія аміаку на нейрони і астроцити добре відома, однак його вплив на скелетну мускулатуру був виявлений нещодавно. З'ясувалось, що накопичення аміаку у м'язах веде до посилення експресії інгібіторів м'язового росту, мітохондріальної дисфункції та посилення автофагії [102]. Надлишок аміаку активує експресію міостатину та знижує активацію транскрипційного фактору NF-κB, що веде до порушення синтезу білка та посилення автофагії. Міостатин пригнічує проліферацію та диференціювання сателітних (стовбурових) клітин м'язів, зменшуючи таким чином можливість регенерації [76, 159, 260]. Гіперамоніємія потенційно сприяє зменшенню синтезу білка шляхом втручання в цикл трикарбонових кислот. У нормі у циклі

трикарбонових кислот глутамат і глутамін перетворюється на аміак та альфа-кетоглутарат. Однак при ЦП та гіперамоніємії проміжні сполуки циклу видаляються, що призводить до зниження доступності альфа-кетоглутарату, зниження синтезу аденозинтрифосфату та білка. Ще одним ефектом гіперамоніємії є гіперпродукція активних форм кисню, що веде до пошкодження м'язів [117, 154].

Потенційними медіаторами печінково-м'язової вісі є тестостерон і гормон росту. У чоловіків з ЦП знижується синтез тестостерону, підвищується активність ароматази в печінці, яка перетворює його на естроген [145]. Оскільки тестостерон пригнічує експресію міостатину, низький рівень тестостерону сприяє саркопенії [154]. Зниження концентрації гормону росту веде до посилення експресії міостатину [77, 102].

Дослідження останніх років засвідчують, що скелетні м'язи мають властивості ендокринного органу, оскільки синтезують і виділяють низку сигнальних пептидів, міокінів, які реалізують свою дію аутокринним, паракринним або ендокринним способом. З'ясувалось, що міокіни залучені в регуляцію витрат енергії, метаболізму вуглеводів та ліпідів, функції печінки, чутливості до інсуліну, запалення та імунних реакцій [29]. Міокіни утворюються при фізичному навантаженні, регулюють м'язову силу і масу, забезпечують зв'язок між скелетними м'язами й іншими органами, включаючи кістки, жирову тканину, судини, печінку, мозок [232]. До міокінів, які позитивно регулюють диференціювання і ріст м'язів, відносять фолістатин, кістковий морфогенний протеїн, ірисин, апелін, декорин, до негативних регуляторів – міостатин, трансформуючий фактор росту- β , активіни, фактор диференціації росту-11 [102]. Припускають, що порушення утворення міокінів та негативний баланс між диференціацією, проліферацією і відновленням міоцитів негативно впливає на стан м'язів. Показано, що розвиток первинної саркопенії асоціюється із зменшенням продукції міокінів, що промотують ріст і диференціацію скелетних м'язів (апелін, декорин, ірисин) і підвищенням продукції міостатину, який спричиняє катаболізм і атрофію м'язів [157]. Сьогодні дані щодо ролі міокінів у патогенезі саркопенії при ЦП обмежені.

1.3. Досягнення у діагностиці та лікуванні мальнутриції та саркопенії при цирозі печінки

Консенсус Академії харчування та дієтології та Американського товариства парентерального та ентерального харчування (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN) декларує, що мальнутриція залишається недооціненим, недодіагностованим, а, отже, і нелікованим захворюванням, яке знижує якість життя, збільшує захворюваність, тривалість перебування в лікарні, смертність та витрати на охорону здоров'я. Раннє виявлення мальнутриції є фундаментальною передумовою забезпечення адекватної харчової підтримки, запобігання або лікування мальнутриції та її несприятливих наслідків [184].

Останні клінічні настанови наголошують на необхідності скринінгу мальнутриції та подальшої детальної оцінки нутритивного стану у хворих на ЦП [95, 158]. В реальній клінічній практиці порушений нутритивний стан недооцінюється. Мальнутриція може бути прихованою у випадку затримки рідини, асцити, ожиріння. Інструменти нутритивної оцінки, що використовуються у клінічних дослідженнях, мають обмеження при практичному застосуванні, а діагностична узгодженість між різними інструментами є низькою [235, 243]. Не дивлячись значну кількість інструментів скринінгу та розширеної оцінки нутритивного стану, більшість із них не валідизовані у хворих на ЦП. Національне використання багатьох інструментів є неможливим через відсутність перекладу, семантичної та культуральної адаптації.

Інструменти скринінгу нутритивного стану покликані виявляти пацієнтів з мальнутрицією або з ризиком мальнутриції та визначати доцільність розширеної оцінки нутритивного стану [215]. Такі інструменти повинні бути чутливими, специфічними, відтворюваними, швидкими у використанні в рутинній практиці, валідизованими для певної категорії хворих та виявляти основні домени мальнутриції (ненавмисну втрату маси, неповноцінне харчування, знижену фізичну активність та метаболічний стрес, спричинений основним захворюванням) [230]. В табл. В.1. (Додаток В) наведені доступні сьогодні інструменти скринінгу нутритивного стану, зазначені їх переваги та обмеження у хворих на ЦП. Як видно з табл. В.1., інструмент NRS-2002 може бути використаний у госпіталізованих хворих на ЦП, MUST – у амбулаторних хворих,

MNA-SF – у стабільних хворих похилого віку, NUTRIC Score – у критичних хворих на ЦП. Лише два інструменти є валідизованими (тобто дійсно виявляють ризик мальнутриції) у хворих на ЦП: RFH-NPT та LDUST. Однак їх прогностична цінність вивчена недостатньо.

Розширена оцінка нутритивного стану покликана оцінити усі його домени, виявити нутритивну недостатність та визначити її важкість. Найбільш вивченим у дослідженнях та у клінічній практиці інструментом є Сукупна суб'єктивна оцінка (Subjective Global Assessment, SGA), створена Detsky A. S. et al. (1987) [82]. SGA включає суб'єктивну частину, яка заповнюється пацієнтом та стосується зміни маси тіла, споживання їжі, симптомів, що впливають на споживання їжі, активності та функціонування, а також об'єктивну частину, яка заповнюється медичним персоналом та стосується стану скелетних м'язів, підшкірної клітковини, затримки рідини. SGA класифікує хворих на категорії задовільного нутритивного стану, помірної та важкої мальнутриції та є базовим методом оцінки нутритивного стану у пацієнтів похилого віку та онкологічних пацієнтів [52]. Нещодавно було показано, що важка мальнутриція за SGA асоціюється з поганим виживанням хворих на ЦП [63, 103], в той час як нормальний нутритивний стан – з меншим ризиком сепсису [271, 183, 208].

Пізніше SGA був адаптований Ottery F. et al. (1996). Новий інструмент дістав назву Шкала сукупного суб'єктивного оцінювання стану пацієнта (Patient-Generated Subjective Global Assessment, PG-SGA) [206]. На відміну від SGA, новий інструмент забезпечував не лише категоріальну, але і безперервну, числову оцінку. Така адаптація дозволила використовувати початковий інструмент для скринінгу, кількісної оцінки, моніторингу нутритивного стану, визначення обсягу необхідного нутритивного втручання [130]. PG-SGA є методом вибору у онкологічних хворих, однак валідність PG-SGA у хворих на ЦП та його прогностична цінність не досліджені. Дотепер для України були не доступні перекладені та адаптовані версії SGA та PG-SGA.

У 2012 році ASPEN запропонувала нові критерії мальнутриції, що включають недостатнє споживання енергії, втрату ваги, м'язової маси, підшкірної жирової клітковини, затримку рідини і знижений функціональний стан [265]. Критерії дозволяли визначати важкість мальнутриції у контекстах гострого, хронічного захворювання або

зниженого споживання їжі без супутнього запалення. Було показано, що запропонований Інструмент оцінки мальнутриції у дорослих (Adult Malnutrition Characteristics Tool) корелює зі смертністю, тривалістю госпіталізації і витратами на лікування багатьох груп хворих [184]. Валідність цього інструменту при ЦП не вивчалась.

У 2019 році консенсус чотирьох лідерських асоціацій з харчування та метаболізму (Американської, Європейської, Латиноамериканської та Азійської) запропонував нові уніфіковані критерії діагностики мальнутриції, що дістали назву Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) [53]. Інструмент GLIM оцінює три фенотипові критерії (втрата ваги $> 5\%$ за останні 6 місяців, низький індекс маси тіла (ІМТ), зменшення м'язової маси) і два етіологічних критерії (зменшене споживання або засвоєння їжі, метаболічний стрес, викликаний захворюванням). Наявність принаймні одного фенотипового і одного етіологічного критерію свідчить про мальнутрицію. Валідність, діагностична та прогностична цінність критеріїв GLIM у різних когортах хворих інтенсивно вивчаються. Надійних даних щодо прийнятності GLIM у хворих на ЦП наразі недостатньо, але Miwa T. et al. (2022) та Yang W. et al. (2023) показали, що мальнутриція, оцінена за GLIM, є предиктором позагоспітальної й госпітальної смертності, тривалості госпіталізації у хворих на ЦП [182, 273]. Таким чином, сьогодні не визначений «золотий стандарт» оцінки нутритивного стану при ЦП. Оптимальний інструмент оцінки повинен не лише виявляти мальнутрицію як таку, але і прогнозувати перебіг ЦП залежно від нутритивного стану, ідентифікувати пацієнтів високого ризику, визначати потребу у нутритивному втручанні.

Саркопенія є провідною ознакою мальнутриції й імовірним чинником несприятливого прогнозу. Не зважаючи на значний науковий інтерес до проблеми, що виник в останні роки, наразі не існує «ідеального» методу визначення маси скелетних м'язів при ЦП. Складність оцінки м'язів при ЦП обумовлена неоднорідністю популяції пацієнтів (стабільні, декомпенсовані, критично хворі, пацієнти з ожирінням тощо), а також точністю, відтворюваністю, доступністю, вартістю методів оцінки маси, функції й продуктивності скелетних м'язів.

Антропометрія середньої третини плеча є класичним методом оцінки складу тіла. Вважається, що обвід м'язів плеча і шкірна складка трицепсу відображають загальну

масу м'язової та жирової тканини, відповідно. Недоліками антропометрії є неточність і низька відтворюваність вимірювань, можливий вплив набрякового синдрому, слабка кореляція з візуалізаційними показниками маси м'язів та жирової тканини плеча [135], а також недостатнє прогностичне значення у хворих на ЦП [275].

Біоелектричний імпедансний аналіз – неінвазивний метод оцінки складу тіла, що дозволяє непрямо вимірювати жирову та безжирову (м'язову) масу, оцінюючи загальну кількість води в організмі. Оскільки затримка рідини при декомпенсованому ЦП може спотворювати результати, використання біоімпедансного аналізу для діагностики саркопенії при ЦП є сумнівним [161].

Двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія дозволяє вимірювати мінеральну щільність кісткової тканини, жирову і безжирову масу тіла. Основним обмеженням цього методу при ЦП є неможливість коректної оцінки у випадку асцити, набряків і ненормального рівня калію у крові. Літературні дані щодо цінності рентгенівської абсорбціометрії при ЦП обмежені. В дослідженні Belarmino G. et al. (2018) показано, що апендикулярний індекс скелетних м'язів був пов'язаний з виживаністю чоловіків з ЦП [32]. В той же час Sinclair M. et al. (2019) встановили, що абсорбціометрія виявляє вдвічі менше випадків саркопенії у чоловіків, ніж комп'ютерна томографія [236].

Основним методом оцінки сили скелетних м'язів є сила стискання кисті, яка являє собою середнє значення трьох послідовних вимірювань на недомінантній руці. Оптимальні точки відсікання дискутуються, та, імовірно, залежать від віку та етнічної приналежності. EWGSOP2 (2018) рекомендує силу стискання кисті менше 27 та 16 кг у чоловіків і жінок, відповідно, розцінювати як знижену [69]. Недостатні точність та відтворюваність вимірювань можуть бути обумовлені варіабельністю зусилля пацієнта, явищами печінкової енцефалопатії, супутніми захворюваннями опорно-рухової системи. Даних щодо прогностичної цінності цього показника при ЦП недостатньо. У кількох роботах було показано, що зниження сили стискання кисті асоціюється із зменшенням виживання хворих на декомпенсований ЦП [110, 63].

Найбільш надійним методом діагностики саркопенії є візуалізація скелетних м'язів за допомогою комп'ютерної (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ). У 2004 році Shen W., et al. встановили, що площа м'язової тканини на поперечних

МРТ зрізах на рівні L3 тісно корелює із загальною масою скелетних м'язів [234]. Ця топографічна ділянка включає зріз поперекового м'язу, параспінальних м'язів та м'язів черевної стінки. Було доведено, що візуалізація м'язової тканини не залежить від введення контрасту, затримки рідини, асцити, гепато- та спленомегалії. На відміну від м'язів кінцівок, м'язи поперечного зрізу на рівні L3 є відносно незалежними від фізичної активності [77]. Останні досягнення в аналізі радіологічних даних та розробка спеціального програмного забезпечення (в тому числі, free software) дозволили спростити та стандартизувати оцінку скелетної мускулатури [107, 172]. Щорічна КТ у хворих на ЦП є рутинною процедурою, спрямованою на оцінку важкості ПГ, її ускладнень, печінкового онкогенезу, тому візуалізація скелетних м'язів не пов'язана з додатковим променевим навантаженням [172].

Індекс скелетних м'язів (Skeletal Muscle Index, SMI), що являє собою скориговану до зросту площу поперечного зрізу скелетних м'язів на рівні L3, є найбільш дослідженим радіологічним показником м'язової маси у пацієнтів з онкопатологією, термінальними захворюваннями печінки. Прогностична цінність SMI була продемонстрована у пацієнтів з ЦП та гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) [187, 173, 177]. Консенсус щодо референтних величин SMI досі відсутній. Перші точки відсікання (cut-off value) були отримані у пацієнтів північноамериканської популяції з ожирінням [217] та раком [198] і склали $\leq 52,4$ та $\leq 38,5$ cm^2/m^2 у чоловіків та жінок, відповідно. Пізніше Carey E. J. et al. (2017), показали, що зниження SMI менше 50 cm^2/m^2 у чоловіків і 39 cm^2/m^2 у жінок асоціюється із збільшенням смертності хворих на ЦП, які очікували на трансплантацію в кількох північноамериканських центрах [50]. В подальшому з'ясувалось, що рівень SMI має суттєву етнічну варіабельність. Зокрема, нижня межа референтних значень SMI у турецьких чоловіків і жінок склала, відповідно, $\leq 38,7$ та $\leq 27,8$ cm^2/m^2 , у корейських – $\leq 56,2$ та $\leq 53,6$ cm^2/m^2 [24, 146]. Референтні значення SMI в українській популяції були не відомі.

Використання SMI в реальних клінічних умовах потребує резерву часу для мануального розмежування м'язів, кваліфікації радіолога, наявності спеціалізованого програмного забезпечення [172]. Альтернативним місцем оцінки є поперековий м'яз, який легко ідентифікується, може бути точно окреслений, а вимірювання його

розмірів не потребує програмного забезпечення. У кількох дослідженнях встановлено, що зменшення нормалізованих до зросту товщини поперекового м'язу (Transversal Psoas Muscle Thickness, TPMT) та площі поперекового м'язу (Psoas Muscle Index, PMI) асоціюються з низьким виживанням хворих на рак [11, 163, 124] і ЦП [24, 108, 211]. Переконливих даних щодо діагностичної і прогностичної цінності TPMT та PMI ще не отримано. Не визначені і референтні значення TPMT і PMI для української популяції, а також їх межові значення, які асоціюються з низьким виживанням хворих на ЦП.

Доведена сьогодні вагома прогностична роль саркопенії при ЦП спонукає до пошуку та впровадження в клінічну практику чутливих та специфічних методів моніторингу стану скелетних м'язів: оцінки прогресування або регресу м'язової недостатності під впливом терапії. Результати окремих досліджень дозволяють припускати, що молекули запалення, циркулюючі міокіни, адипокіни, амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, продукти метаболізму м'язової тканини можуть слугувати біомаркерами саркопенії [112, 23]. Зокрема da Costa Teixeira L. A. et al. (2023) показали, що сироваткові рівні мозкового нейротрофічного фактору, інтерлейкіну-8 та розчинних рецепторів до фактору некрозу пухлин- α можуть бути допоміжним засобом у діагностиці та оцінці важкості первинної саркопенії у літніх жінок [70]. В дослідженні Choi K. et al. (2020) було встановлено, що сироваткові рівні міостатину, фолістатину та інтерлейкіну-6 корелювали з саркопенією та виживаністю пацієнтів з ГЦК [61]. Подальші дослідження необхідні, щоб встановити, чи можуть медіатори запалення, росту/деградації м'язової тканини мати самостійну діагностичну та прогностичну цінність у хворих на ЦП та саркопенію.

Критичний аналіз літератури засвідчує асоціацію мальнутриції та саркопенії з несприятливим прогнозом при ЦП. Сьогодні ми не маємо відповіді на запитання, чи веде поліпшення нутритивного стану, стану скелетних м'язів до покращення виживаності хворих на ЦП. Раніше Tsien C., (2013) в ретроспективному дослідженні продемонстрували обнадійливі дані щодо зниження смертності у пацієнтів з регресом саркопенії після операції транс'югулярного портосистемного шунтування, порівняно з пацієнтами, у яких саркопенія зберігалась [254]. Великі рандомізовані клінічні

дослідження позитивного впливу корекції саркопенії у хворих на ХЗП не проводились, тому наразі не існує лікарських засобів, схвалених для лікування м'язової недостатності при ЦП.

Поточна стратегія нутритивної підтримки хворих на ЦП включає висококалорійне (35 – 40 ккал/ кг на добу) часте харчування, додаткові прийоми їжі (пізній сніданок та пізня вечеря) для зменшення періоду старвації, збільшення білка в раціоні до 1,5 г/кг/добу, суплементация амінокислот з розгалуженим ланцюгом, корекція дефіциту вітамінів та мікронутриєнтів, корекція гіпоамоніємії, фізичні вправи [77, 95, 242]. В кількох роботах було продемонстровано, що нутритивна підтримка та збільшення фізичної активності сприяють збільшенню м'язової маси та якості життя, але, на жаль, не впливають на виживаність хворих на ЦП [19, 10]. Корекція гіперамоніємії за допомогою лактулози, рифаксиміну, можливо, L-орнітину-L-аспартату, амінокислот з розгалуженим ланцюгом, а також збільшення утилізації аміаку в м'язах за допомогою проникного для клітин кетоглутарату гіпотетично може покращити стан скелетних м'язів при ЦП [153, 19, 10]. Однак поки що немає опублікованих клінічних досліджень, які б показали ефективність цих засобів у запобіганні або регресі саркопенії [242]. Sinclair, M. et al. (2016) показали, що замісна терапія тестостероном у хворих на декомпенсований ЦП асоціюється із збільшенням м'язової маси, мінеральної щільності кісток та статистично недостовірним зниженням смертності. Тому надійних доказів позитивного впливу замісної анаболічної терапії наразі немає [237]. Останні експериментальні дослідження презентують обнадійливі дані щодо позитивного впливу фізіологічних інгібіторів міостатину, антитіл до міостатину, інсуліноподібного фактора росту-1 на стан скелетної мускулатури. Потрібні подальші експериментальні і клінічні дослідження, перш ніж ці методи лікування можна буде використовувати в клінічній практиці [242, 143, 102].

Таким чином, мальнутриція та саркопенія є вагомими ускладненнями ЦП, що імовірно, асоціюються з несприятливим прогнозом. Не дивлячись на певні досягнення у вивченні клінічного значення та механізмів розвитку цих ускладнень, сьогодні відсутні оптимальні підходи до оцінки та моніторингу нутритивного стану, стану

скелетних м'язів при ЦП. Залишають невизначеними і заходи профілактики та лікування мальнутриції та саркопенії при ЦП.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

В поперечне та проспективне дослідження поширеності, прогностичного значення мальнутриції та саркопенії у хворих на ЦП було залучено 161 хворого, 58 жінок і 103 чоловіків (вік $55,2 \pm 11,6$ років), які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» протягом 2019 – 2021 років. Критерії включення та виключення наведені в табл. 2.1. Діагностику ЦП та його основних ускладнень, ведення та лікування хворих проводили, керуючись поточними національними і європейськими рекомендаціями [9, 18, 93, 94, 95]. Подальше спостереження тривало до червня 2022 року, медіана спостереження склала 489 (інтерквартильний проміжок 293 – 639) днів. Протягом цього часу жоден пацієнт не був втрачений для спостереження, а 50 (31,1 %) пацієнтів померли внаслідок ускладнень ЦП.

Усі пацієнти були інформовані щодо мети дослідження та надали письмову згоду до моменту включення. Комітет з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (Протокол № 8 від 17.10.2019) встановив, що дослідження не суперечить біоетичним стандартам Гельсінської Декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.) та законодавству України.

Етіологічна характеристика хворих наведена на рис. 2.1. Інфекцію, спричинену вірусом гепатиту С (HCV) підтверджували наявністю антитіл до антигену вірусу гепатиту С (анти-HCV) та рибонуклеїнової кислоти вірусу гепатиту С (HCV-RNA) в сироватці крові. Противірусну терапію в анамнезі мали 9 пацієнтів, у 6 випадках мала місце стійка вірусологічна відповідь. Інфекцію, спричинену вірусом гепатиту В (HBV) підтверджували наявністю поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HbsAg), Е-антигену вірусу гепатиту В / антитіл до Е-антигену вірусу гепатиту В (HBeAg / анти-HBe) та дезоксирибонуклеїнової кислоти вірусу гепатиту В (HBV-DNA) в сироватці крові. Противірусну терапію в анамнезі мали 3 пацієнтів.

Критерії участі в дослідженні.

Критерії включення
1. Інформована згода хворого. 2. Вік 18 – 70 років. 3. Діагностований ЦП вірусної, алкогольної, вірусно-алкогольної етіології.
Критерії виключення
1. Небажання брати участь в дослідженні. 2. Вік менше 18 або більше 70 років. 3. ЦП іншої, крім вірусної або алкогольної, етіології. 4. Наявність або клінічна підозра на виникнення гострої-на-хронічну печінкової недостатності, спонтанного бактеріального перитоніту, інших бактеріальних інфекцій, кровотечі, гострого пошкодження нирок. 5. Інші захворювання та патологічні стани, які можуть спричинити мальнутрицію та саркопенію: <ul style="list-style-type: none"> • онкопатологія • захворювання травної системи: атрофічний гастрит, хронічний панкреатит із зовнішньо-секреторною недостатністю, ентеропатії, запальні захворювання кишечника • хронічна хвороба нирок III – V стадії • цукровий діабет 1 та 2 типу • інфекція, спричинена вірусом імунодефіциту людини • хронічне обструктивне захворювання легень • застійна серцева недостатність • значимі захворювання периферичної та центральної нервової системи з неврологічним дефіцитом; психічні розлади з порушенням вживання їжі • захворювання суглобів з порушенням функції суглобів, остеопороз, тривала іммобілізація, автоімунні захворювання • хронічна лихоманка або прийом глюкокортикоїдів • важка респіраторна інфекція SARS-CoV-2

Алкогольну етіологію встановлювали за фактом споживання алкоголю в токсичних дозах та відсутності ознак вірусного, автоімунного, біліарного та іншого ураження печінки [94]. Розлади психіки та поведінки внаслідок вживання алкоголю були діагностовані у 14 пацієнтів.

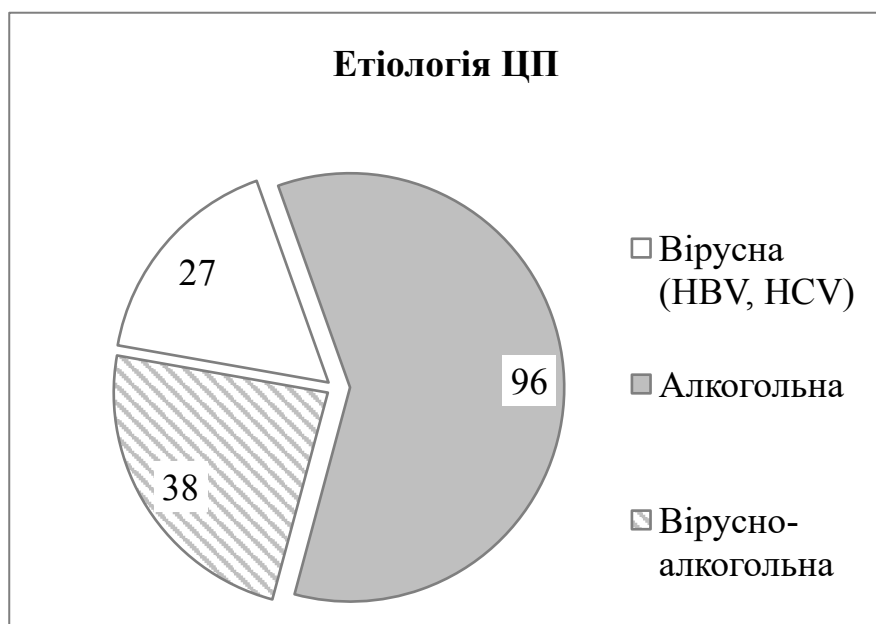


Рис. 2.1. Етіологія ЦП у обстежених хворих, n = 161.

Важкість ЦП оцінювали за шкалою Child-Turcotte-Pugh (СТР) та шкалою Model For End-Stage Liver Disease (MELD) [93, 224]. Діагноз компенсованого та декомпенсованого ЦП встановлювали за класифікацією D'Amico G. et al. (2018) [73]. ЦП класу А за СТР був діагностований у 23, класу В – у 57, класу С – у 81 хворих. Бал за шкалою MELD коливався від 11 до 39 та в середньому складав $26,10 \pm 9,86$. Клінічна характеристика хворих та частота основних ускладнень ЦП наведена в табл. 2.2.

Обстежені хворі скаржились на загальну слабкість (98,8 %), важкість в правому або лівому підребер'ї (74,5 %), зниження апетиту (82,6 %), збільшення живота в розмірах (88,2 %), набряки нижніх кінцівок (25,5 %), задишку (73,3 %), кровоточивість з носу та ясен (37,9 %), порушення сну (23,6 %), зниження фізичної активності (79,5 %). Усім хворим було виконане повне фізикальне обстеження. Лабораторне обстеження включало загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, групу крові та резус-фактор, загальний білок, альбумін, електроліти, загальний та прямий білірубін, ліпіди, активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, γ -глутамілтранспептидази, креатинін сироватки крові, глюкозу крові, протромбіновий тест (міжнародне нормалізоване відношення, МНВ).

Таблиця 2.2.

Клінічна характеристика хворих на ЦП (M ± SD, %).

Показники	Хворі на ЦП, n = 161	Клас А, n = 23	Клас В, n = 57	Клас С, n = 81
Вік, роки	55,3 ± 11,6	57,6 ± 9,10	58,4 ± 11,7	52,6 ± 11,7 *#
Жінки, n (%)	58 (36,0)	12 (52,2)	17 (29,8)	29 (35,8)
Чоловіки, n (%)	103 (64,0)	11 (37,9)	40 (70,2)	52 (64,2)
Етіологія ЦП, n (%):				
○ Вірусна (HBV, HCV)	27 (16,8)	8 (34,8)	11 (19,3)	8 (9,88) *
○ Алкогольна	96 (59,6)	9 (39,1)	29 (50,9)	58 (71,6) *#
○ Вірусно-алкогольна	38 (23,6)	6 (26,0)	17 (29,8)	15 (18,5)
СТР, бали	3,37 ± 2,32	5,69 ± 0,47	8,16 ± 0,70*	11,32 ± 1,35*#
MELD, бали	26,11 ± 9,86	11,49 ± 3,25	22,81 ± 5,65*	31,52 ± 6,20*#
Асцит, n (%):				
○ всього хворих	135 (83,9)	14 (60,9)	45 (78,9)	76 (93,8) *
○ 1 ступеня	67 (41,6)	14 (60,9)	30 (66,7)	19 (23,5) #
○ 2 - 3 ступеня	68 (42,2)	0 (0)	15 (26,3)	57 (70,4) *#
○ рефрактерний	40 (24,8)	0 (0)	0 (0)	40 (49,4) *#
Печінкова енцефалопатія, n (%)				
○ II стадія	28 (17,4)	0 (0)	0 (0)	28 (34,6) *#
○ III стадія	10 (6,21)	0 (0)	0 (0)	10 (12,4) *#
○ IV стадія	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Гепаторенальний синдром 2-го типу, n (%)	25 (15,5)	0 (0)	1 (1,75)	24 (29,6) *#
Гідроторакс, n (%)	31 (19,3)	0 (0)	0 (0)	31 (38,3) *#
Померло протягом періоду спостереження, n (%)	50 (31,1)	1 (4,35)	12 (21,1) *	37 (45,7) *#

Примітки: * – $p < 0,05$ щодо групи Клас А; # – $p < 0,05$ щодо групи Клас В; діагностику печінкової енцефалопатії проводили за критеріями West Haven [18, 175].

Як видно з табл. 2.3., прогресування ЦП від класу А до класу С супроводжувалось погіршенням показників стану печінки: зростанням рівнів загального білірубину, трансаміназ сироватки крові, зниженням загального холестерину та альбуміну сироватки крові, зростанням МНВ. Вміст гемоглобіну крові та кількість тромбоцитів у хворих на ЦП класу С достовірно знижувались. Креатинін сироватки крові та

швидкість клубочкової фільтрації у пацієнтів з ЦП класів А, В та С достовірно не відрізнялись.

Таблиця 2.3.

Основні показники функціонального стану печінки, нирок та гемограми у обстежених хворих (M ± SD; Me (P₂₅ – P₇₅)).

Показники	Хворі на ЦП, n = 161	Клас А, n = 23	Клас В, n = 57	Клас С, n = 81
Загальний білірубін сироватки крові, мкмоль/л	43,0 (24 – 76)	18,1 (15,6 – 22,5)	38,2 (22,8 – 55,0)*	67,2 (42,1 – 120)*#
Прямий білірубін сироватки крові, мкмоль/л	12 (7,0 – 31,0)	3,50 (2,40 – 7,10)	10,8 (6,00 – 18,0)*	24,0 (12,0 – 57,6)*#
Аланінамінотрансфераза сироватки крові, мкмоль/л*год	0,74 ± 0,53	0,50 ± 0,19	0,74 ± 0,47*	0,80 ± 0,62*
Аспаратамінотрансфераза сироватки крові, мкмоль/л*год	0,67 ± 0,52	0,44 ± 0,12	0,65 ± 0,45*	0,76 ± 0,62*
Загальний холестерин сироватки крові, мкмоль/л	4,12 ± 0,91	5,06 ± 0,92	4,48 ± 0,78*	3,60 ± 0,63*#
Протромбіновий тест, МНВ	2,50 (2,10 – 3,17)	1,55 (1,31 – 1,65)	2,40 (2,18 – 2,65)*	3,14 (2,50 – 3,40)*#
Альбумін сироватки крові, г/л	33,20 ± 5,98	38,60 ± 3,60	36,20 ± 5,80*	29,50 ± 3,93*#
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	75,0 (69,0 – 104)	74,0 (61,5 - 92,5)	74,0 (69,0 - 85,0)	80,0 (72,0 – 130)
Клубочкова фільтрація (MDRD), мл/хв./1,73м ²	84,4 (58,6 – 105)	85,4 (67,6 – 103)	89,9 (72,2 – 107)	78,5 (53,1 – 104)
Гемоглобін, г/л	119,2 ± 24,1	126,8 ± 17,2	128,9 ± 22,1	109,2 ± 23,6*#
Нейтрофіли, *10 ⁹ /л	5,23 ± 2,87	3,98 ± 1,86	4,93 ± 1,67*	5,80 ± 3,55*
Лімфоцити, *10 ⁹ /л	1,08 ± 0,40	1,12 ± 0,31	1,14 ± 0,47	1,03 ± 0,37
Тромбоцити, *10 ⁹ /л	150,2 ± 72,7	184,1 ± 63,1	160,8 ± 80,3	132,9 ± 65,3*#

Примітки: * – p < 0,05 щодо групи Клас А; # – p < 0,05 щодо групи Клас В

Рутинне інструментальне дослідження хворих включало сонографію органів черевної порожнини, езофагогастроуденоскопію, оглядову рентгенографію органів грудної клітки та комп'ютерну томографію органів черевної порожнини (виконана у 147 із 161 хворих). Частота супутньої патології наведена в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4.

Супутні захворювання у обстежених хворих на ЦП, n = 161.

Супутні захворювання	Кількість хворих, n
Гіпертонічна хвороба I – II стадії	21
Ішемічна хвороба серця	19
Серцева недостатність I – II функціональний клас (NYHA)	21
Фібриляція передсердь	7
Ожиріння	8
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	8
Хронічний необструктивний бронхіт	4
Хронічна хвороба нирок I – II стадії	13

2.2. Методи оцінки нутритивного стану хворих на ЦП

Для оцінки нутритивного стану хворих та визначення найбільш надійних інструментів діагностики мальнутриції при ЦП нами було використано три клініко-анамнестичних та два клініко-лабораторних інструменти оцінки.

2.2.1. Шкала сукупного суб'єктивного оцінювання стану пацієнта

Шкала сукупного суб'єктивного оцінювання стану пацієнта (The Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment, PG-SGA) була створена Ottery F. у 1996 році на основі шкали Subjective Global Assessment (SGA) з метою оцінки нутритивного стану хворих на рак та удосконалена пізніше [206, 130]. PG-SGA дозволяє провести скринінг мальнутриції, визначити фактори ризику, оцінити нутритивний стан пацієнта, визначити необхідні заходи нутритивного втручання. Оригінальний інструмент PG-SGA перекладений одинадцятьма мовами світу, однак україномовної версії досі не було створено. З метою використання цього інструменту в даному дослідженні та для подальшого використання в клінічній практиці ми створили україномовну версію PG-SGA та провели її крос-культуральну адаптацію [7].

Переклад та крос-культуральну адаптацію останньої англійської версії PG-SGA (v4.3.20, доступна на <http://pt-global.org>) здійснювали згідно рекомендацій

International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) [267]. Процес перекладу та адаптації включав: а) початкову підготовку та отримання дозволу від розробника; б) прямий переклад українською мовою оригінальної версії двома незалежними кваліфікованими перекладачами; в) створення узгодженої версії перекладу, оцінка культуральної, семантичної та синтаксичної відповідності мові перекладу за участі лінгвіста; г) зворотній переклад двома незалежними, засліпленими щодо оригінальної версії носіями англійської мови, які вільно володіють українською; г) аналіз зворотного перекладу, порівняння, гармонізація, оцінка концептуальної еквівалентності україномовної та оригінальної версій за участі розробника; д) пілотне тестування україномовної версії пацієнтами, лікарями та його аналіз; е) фіналізація україномовної версії та публікація результатів. Фінальна україномовна версія PG-SGA наведена в Додатку Г та доступна за посиланням <https://drive.google.com/file/d/1VG6hio-KizS46P-VESioyFHc4Q7tZ8gi/view>.

Для тестування україномовної версії було залучено 37 хворих на ЦП, 21 чоловіків і 16 жінок, які вільно володіють українською мовою. Більшість із них мали середню освіту і не працювали на оплачуваній роботі. До дослідження не включались пацієнти з ознаками печінкової енцефалопатії II – IV стадії. Блок професійної оцінки PG-SGA був виконаний за участі 5 терапевтів і 4 гастроентерологів. Зрозумілість і складність україномовної версії PG-SGA оцінювали за шкалою Лайкерта, де 1 – дуже незрозуміло / дуже складно відповісти, 2 – незрозуміло / складно відповісти, 3 – зрозуміло / легко відповісти, 4 – дуже зрозуміло / дуже легко відповісти. Індекси зрозумілості і складності визначали як відношення відповідей 3 і 4 до загальної кількості відповідей. Прийнятними вважали такі, що відповідають 0,80 – 0,89, відмінними – більше 0,90 [228]. Надійність україномовної версії оцінювали методом тест – ретест з інтервалом 7 днів, при цьому блок професійної оцінки в обох тестуваннях заповнював той самий лікар.

PG-SGA включає чотири *Блоки*, які заповнюються пацієнтом (втрата ваги, споживання їжі, симптоми, активність і функціонування), чотири *Додатки* професійної оцінки (підрахунок відсотку втрати ваги, хвороба та її зв'язок з потребами в харчуванні, метаболічні потреби, нутритивно-орієнтований огляд пацієнта), *Загальні*

категорії оцінки нутритивного стану та *Рекомендації щодо розподілу пацієнта за групами* нутритивного втручання.

Блок 1 заповнюється пацієнтом та включає дані поточної ваги, зросту, ваги 1 місяць тому, ваги 6 місяців тому і зміну ваги протягом останніх 2 тижнів. Підрахунок балів Блоку 1 здійснюється медичним персоналом згідно *Додатку 1* (табл. 2.5). Пріоритетною є зміна ваги за останній місяць. Додатково 1 бал нараховується за втрату ваги протягом останніх 2 тижнів.

Таблиця 2.5.

Додаток 1 PG-SGA – Оцінка втрати ваги.

Втрата ваги за 1 місяць	Бали	Втрата ваги за 6 місяців
10 % або більше	4	20 % або більше
5 – 9 %	3	10 – 19,9 %
3 – 4,9 %	2	6 – 9,9 %
2 – 2,9 %	1	2 – 5,9 %
0 – 1,9 %	0	0 – 1,9 %

Блок 2 заповнюється пацієнтом та оцінює споживання їжі протягом останнього місяця (без змін або більше, ніж зазвичай – 0 балів; менше, ніж зазвичай – 1 бал) та особливості споживання їжі (звичайна їжа, але в меншій кількості – 1 бал; мало твердої їжі – 2 бали; тільки рідину – 3 бали; лише харчові добавки – 3 бали; загалом дуже мало – 4 бали; харчування тільки через зонд або вену – 0 балів).

Блок 3 включає симптоми, які, на думку пацієнта, заважали достатньо їсти протягом останніх двох тижнів (жодних проблем із споживанням їжі – 0 балів; відсутність апетиту, просто не хотілося їсти – 3 бали; блювання – 3 бали; нудота – 1 бал; діарея – 3 бали; запори – 1 бал; сухість у роті – 1 бал; виразки в роті – 2 бали; докучають запахи – 1 бал; їжа дивна на смак або не має смаку – 1 бал; швидко відчуваю себе ситим(ою) – 1 бал; проблеми з ковтанням – 2 бали; втома – 1 бал; біль – 3 бали; інше – 1 бал). Бали у Блоці 3 додаються.

Блок 4 оцінює активність і функціонування пацієнта протягом останнього місяця (нормальна, без обмежень – 0 балів, почувався (почувалася) не так, як зазвичай, але міг (могла) встати й порівняно нормально виконувати звичні дії – 1 бал; хоча не був

(була) в змозі виконувати більшість справ, але в ліжку або в кріслі проводив (проводила) менше, ніж пів дня – 2 бали; мало що міг (могла) робити і проводив (проводила) більшу частину дня в ліжку або в кріслі – 3 бали; був (була) практично прикутий (прикута) до ліжка, рідко вставав (вставала) – 3 бали).

Додаток 2 заповнюється лікарем та оцінює основне захворювання та його зв'язок із потребами в харчуванні. Оцінка виводиться шляхом додавання 1 балу за кожен із перерахованих станів: рак, наявність пролежнів, відкритої рани або нориці, СНІД, наявність травми, легенева або серцева кахексія, вік старше 65 років, хронічна ниркова недостатність, інші суттєві захворювання.

Додаток 3 оцінює метаболічний стрес та визначає фактори, які збільшують потребу в білку та калоріях. Інтенсивність або тривалість лихоманки слід оцінювати залежно від того, що з них більше, та додати відповідний бал, якщо пацієнт приймає кортикостероїди (табл. 2.6).

Таблиця 2.6.

Додаток 3 PG-SGA – Метаболічні потреби.

Стрес	Відсутній (0 балів)	Низький (1 бал)	Помірний (2 бали)	Високий (3 бали)
Лихоманка	відсутня	> 37,2 та < 38,3 °C	≥ 38,3 та < 38,8 °C	≥ 38,8 °C
Тривалість лихоманки	відсутня	< 72 годин	72 години	> 72 годин
Кортикостероїди	без застосування кортикостероїдів	низька доза < 10 мг еквівалентів преднізону (преднізолону) / добу	середня доза ≥ 10 та < 30 мг еквівалентів преднізону (преднізолону) / добу	висока доза ≥ 30 мг еквівалентів преднізону (преднізолону) / добу

Додаток 4 включає суб'єктивну професійну оцінку 3-х елементів складу тіла пацієнта: жиру, м'язів і рідини. Пріоритетною є оцінка дефіциту/атрофії м'язів. Бали в цьому додатку не додаються, а визначається найбільш вагомий, на думку лікаря, ступінь дефіциту м'язів / жиру або ступінь надлишку рідини (відсутність відхилень – 0 балів; легкий дефіцит – 1 бал; помірний дефіцит – 2 бали; значний дефіцит – 3 бали).

Додаток 5 оцінює категорію PG-SGA (задовільний нутритивний стан; помірна/можлива нутритивна недостатність; важка нутритивна недостатність) і враховує

ступінь зменшення ваги, споживання нутриєнтів, функціонування, виразність симптомів, що впливають на харчування, дані фізикального обстеження (табл. 2.7).

Таблиця 2.7.

Додаток 5 – Загальні категорії оцінки PG-SGA.

	Стадія А	Стадія В	Стадія С
Категорія	Задовільний нутритивний стан	Помірна/можлива нутритивна недостатність	Важка нутритивна недостатність
Вага	Відсутність втрати ваги АБО нещодавнє ненабрякове збільшення ваги	Втрата ваги $\leq 5\%$ за 1 місяць ($\leq 10\%$ за 6 місяців) АБО прогресивна втрата ваги	Втрата ваги $> 5\%$ за 1 місяць ($> 10\%$ за 6 місяців) АБО прогресивна втрата ваги
Споживання нутриєнтів	Відсутність дефіциту АБО значне покращення останнім часом	Явне зменшення споживання їжі	Значний дефіцит споживання їжі
Симптоми, що впливають на харчування	Відсутність АБО нещодавнє значне покращення, що дозволяє адекватне споживання їжі	Наявність симптомів, що впливають на харчування (Блок 3 PG-SGA)	Наявність симптомів, що впливають на харчування (Блок 3 PG-SGA)
Функціонування	Відсутність дефіциту АБО значне покращення останнім часом	Помірний функціональний дефіцит АБО погіршення останнім часом	Значний функціональний дефіцит АБО погіршення останнім часом
Фізикальне обстеження	Відсутність дефіциту АБО хронічний дефіцит, але із клінічним покращенням останнім часом	Ознаки легкої або помірної втрати м'язової маси й/або м'язового тонусу під час пальпації й/або втрати підшкірного жиру	Очевидні ознаки недоїдання (наприклад, сильна втрата м'язової маси, жиру, можливий набряк)

Сумарний бал PG-SGA обчислюється як сума балів Блоку 1 (Додаток 1), Блоків 2, 3, 4 та Додатків 2, 3, 4. Найбільший внесок у формування сумарного балу (80 – 90 %) мають Блоки, які заповнює пацієнт. Сумарний бал використовується для визначення конкретних заходів нутритивного втручання (табл. 2.8), таких як навчання

пацієнтів і членів їхніх сімей, симптоматична терапія, у тому числі фармакологічне втручання, відповідне нутритивне втручання (їжа, харчові добавки, перехід на ентеральне чи парентеральне харчування).

Таблиця 2.8.

Рекомендації PG-SGA щодо розподілу пацієнтів за групами.

0-1	Наразі жодного втручання не потрібно. Регулярне повторне оцінювання під час лікування
2-3	Навчання пацієнта і членів його сім'ї дієтологом, медсестрою або іншим лікарем з фармакологічним втручанням відповідно до результатів оцінки симптомів (Блок 3) або лабораторних даних, залежно від ситуації
4-8	Необхідне втручання з боку дієтолога у співпраці з медсестрою або з лікарем, залежно від симптомів (Блок 3)
≥ 9	Вказує на критичну необхідність поліпшення симптоматичної терапії та/або розгляд варіантів нутритивного втручання

Хворі не відзначали неоднозначних або некоректних запитань. Блоки, призначені для пацієнтів, були добре зрозумілими і легкими для заповнення (табл. 2.9). Незначні складнощі мали місце при внесенні даних ваги 1 та 6 місяців тому. Що стосується професійної оцінки, то найбільш зрозумілими та легкими для заповнення були Додатки 1 і 2, менш зрозумілими та легкими – Додатки 3 та 4. Залучені лікарі зазначали необхідність тренінгу при проведенні нутритивно-орієнтованого огляду, а також бальної оцінки даних Додатку 4. Оскільки хворі на ЦП часто мають виразний набряково-асцитичний синдром, труднощі виникали у визначенні, який фактор більш вагомий: дефіцит м'язів або жиру чи надлишок рідини. Загалом зрозумілість та складність для лікарів усього блоку професійної оцінки PG-SGA була прийнятною.

Таблиця 2.9.

Зрозумілість та складність україномовної версії PG-SGA.

PG-SGA	Індекс зрозумілості	Індекс складності
Блок 1. Вага	0,95	0,81
Блок 2. Споживання їжі	0,97	0,97

Таблиця 2.9, продовження.

PG-SGA	Індекс зрозумілості	Індекс складності
Блок 3. Симптоми	0,97	0,95
Блок 4. Активність і функціонування	0,95	0,95
Додаток 1 – Оцінка втрати ваги	0,89	0,89
Додаток 2 – Хвороба та її зв'язок з потребами в харчуванні	1,00	1,00
Додаток 3 – Метаболічні потреби	0,78	0,89
Додаток 4 – Огляд пацієнта	0,67	0,78
Додаток 5 – Загальні критерії оцінки PG-SGA	0,89	0,89
Рекомендації щодо розподілу пацієнтів за групами	0,78	1,00
PG-SGA загалом	0,89	0,89

Україномовна версія PG-SGA продемонструвала високу надійність (табл. 2.10). Повторне тестування з інтервалом 7 днів засвідчило зіставні результати як в Блоках, що заповнюються пацієнтом, так і в Додатках професійної оцінки.

Таблиця 2.10.

Надійність україномовної версії PG-SGA (тест – ретест).

PG-SGA	Тест	Ретест	Кореляція, r
Блоки, призначені для заповнення пацієнтом, бали (M ± m)			
Блок 1. Вага	1,97 ± 0,23	1,95 ± 0,23	0,993*
Блок 2. Споживання їжі	1,08 ± 0,11	1,05 ± 0,11	0,971*
Блок 3. Симптоми	3,73 ± 0,33	3,35 ± 0,31	0,812*
Блок 4. Активність і функціонування	1,57 ± 0,12	1,54 ± 0,11	0,975*
Професійна оцінка, бали (M ± m)			
Додатки 1 – 4. Оцінка втрати ваги. Хвороба та її зв'язок з потребами в харчуванні. Метаболічні потреби. Огляд пацієнта	2,86 ± 0,27	2,84 ± 0,26	0,984*
Загальний бал PG-SGA	11,22 ± 0,91	11,01 ± 0,86	0,970*
Додаток 5 - Загальні критерії оцінки, кількість хворих			
Стадія А. Задовільний нутритивний стан	9	9	
Стадія В. Помірна нутритивна недостатність	16	16	
Стадія С. Важка нутритивна недостатність	12	12	

Примітка: * – p < 0,001

Таким чином, в процесі перекладу, адаптації й валідизації україномовної версії PG-SGA були враховані ідеї та положення оригінальної англійської версії і забезпечена концептуальна, семантична і культуральна відповідність. Україномовна версія PG-SGA має високу надійність, відмінний рівень зрозумілості і складності для пацієнтів і прийнятний рівень зрозумілості і складності для лікарів.

2.2.2. Інструмент скринінгу мальнутриції при захворюваннях печінки

Інструмент скринінгу мальнутриції при захворюваннях печінки (Liver Disease Undernutrition Screening Tool, LDUST) був розроблений Американським товариством парентерального та ентерального харчування ASPEN та Академією харчування та дієтології (США) [40]. LDUST є швидким суб'єктивним тестом, який враховує відповіді пацієнта на запитання, що стосуються споживання поживних речовин, втрати ваги, підшкірного жиру, м'язової маси, накопичення рідини, зниження функціональних можливостей [40].

З метою використання LDUST в даному дослідженні та подальшого використання в клінічній практиці ми здійснили переклад та крос-культурну адаптацію цього опитувальника за рекомендаціями ISPOR, наведеними вище [6]. В процесі адаптації опитувальника взяли участь 54 хворих на ЦП, 30 чоловіків та 20 жінок. Елементи опитування були розцінені респондентами як чіткі, однозначні та зрозумілі. Надійність україномовної версії LDUST визначали за допомогою методу тест – ретест. Встановлено, що коефіцієнт кореляції між категоріальними оцінками першого та другого тестування склав 0,872 ($p < 0,05$). Елементи опитування LDUST та повна україномовна версія LDUST наведена в табл. 2.11 та Додатку Д, відповідно.

Таблиця 2.11.

Інструмент скринінгу мальнутриції при захворюваннях печінки.

LDUST		А	В	С
1	Як ви харчуєтесь останнім часом?	добре	їм менше звичайного протягом 1 місяця	їм менше звичайного протягом періоду, що триває більше ніж 1 місяць
2	Чи схуднули Ви за останній рік?	ні	так, трохи схуднув(ла)	так, дуже схуднув(ла)

Таблиця 2.11, продовження

LDUST		А	В	С
3	Чи Ви помітили, що жи- рові відкладення зменши- лися або що руки чи ноги стали тоншими?	ні	так, трохи	так, дуже
4	Чи Ви помітили втрату м'язової маси на обличчі, у ногах або в плечах?	ні	так, трохи	так, дуже
5	Чи є у Вас які-небудь на- бряки чи рідина в животі або в ногах?	ні, жод- ної рі- дини	так, трохи рідини	так, багато рідини
6	Чи в змозі Ви займатися звичними повсякденними справами?	так, жо- дних об- межень	ні, іноді я не можу займатися звичними повсякденними спра- вами через сильну втому чи слабкість	ні, я часто не можу займа- тися звичними повсякден- ними справами через си- льну втому або слабкість
Дві або більше відповідей В або С свідчать про недостатність харчування та не- обхідність подальшої оцінки нутритивного стану				

2.2.3. Критерії Глобальної лідерської ініціативи з мальнутриції

Критерії Глобальної лідерської ініціативи з мальнутриції (Global Leadership Initiative on Malnutrition, GLIM) були розроблені консенсусом лідерських товариств з клінічного харчування: американського ASPEN, європейського ESPEN, Латиноамериканської федерації дієтологічної терапії, клінічного харчування та метаболізму та Товариством парентерального та ентерального харчування Азії. Критерії GLIM є об'єктивним інструментом оцінки нутритивного стану [53]. Мальнутриція діагностується, якщо пацієнт відповідає щонайменше одному фенотиповому та одному етіологічному критерію (табл. 2.12). У нашому дослідженні маса скелетних м'язів у 147 хворих була оцінена за допомогою КТ, у 14 хворих – лише за допомогою антропометрії. При оцінці етіологічного критерію «запальний стан» був врахований той факт, що ЦП є захворюванням, що характеризується слабким або помірним системним запаленням. Запальний стан підтверджували підвищеним рівнем С-реактивного протеїну (C-reactive protein, CRP) в сироватці крові.

Таблиця 2.12.

Критерії Глобальної лідерської ініціативи з мальнутриції GLIM [53].

Фенотипові критерії	Зниження маси тіла	> 5% протягом останніх 6 місяців, або > 10% після 6 місяців
	Низький ІМТ	< 20, якщо вік < 70 років, або < 22, якщо вік > 70 років
	Зниження маси м'язів	підтверджене валідизованим методом вимірювання складу тіла
Етіологічні критерії	Зниження споживання або засвоєння їжі	на 50 % від енергетичних потреб > 1 тижня, або будь-яке зниження протягом > 2 тижнів або будь-яке хронічне захворювання травної системи, що негативно впливає на споживання або засвоєння їжі
	Тягар захворювання / запальний стан	гостре захворювання / травма, або хронічне запалення, пов'язане з захворюванням

2.2.4. Шкала контролю нутритивного стану

Шкала контролю нутритивного стану (COntrolling NUTritional status, CONUT) - об'єктивний інструментом оцінки, який базується на оцінці рівнів альбуміну, загального холестеролу, кількості лімфоцитів в крові [123] та відображає порушення синтезу білка, дефіцит калорій і порушення імунного захисту (табл. 2.13).

Таблиця 2.13.

Шкала контролю нутритивного стану CONUT [123].

Параметри	Значення	Бали
Альбумін, г/л	> 35	0
	30 – 34	2
	25 – 29	4
	< 25	6
Лімфоцити, в 1 мл	> 1600	0
	1200 – 1599	1
	800 – 1199	2
	< 800	3
Загальний холестерол, ммоль/л	> 4,65	0
	3,62 – 4,64	1
	2,58 – 3,61	2
	< 2,58	3

Таблиця 2.13. продовження

Параметри	Значення	Бали
Оцінка нутритивного стану	Нормальний	0 – 1
	Легка мальнутриція	2 – 4
	Помірна мальнутриція	5 – 8
	Важка мальнутриція	9 – 12

2.2.5. Індекс ризику мальнутриції

Індекс ризику мальнутриції (Nutritional Risk Index, NRI) є об'єктивним інструментом оцінки нутритивного стану хворих, враховує зміну маси тіла та рівень альбуміну в сироватці крові [47] та розраховується за формулою: $NRI = (1,519 \times \text{альбумін, г/л}) + 0,417 \times (\text{поточна вага} / \text{звична вага} \times 100)$. Значення $NRI > 100$ відповідає нормальному нутритивному стану, $97,5 - 100$ – легкій мальнутриції, $83,5 - 97,5$ – помірній мальнутриції, $< 83,5$ – важкій мальнутриції.

2.3. Методи оцінки стану скелетних м'язів у хворих на ЦП

З метою оцінки структурно-функціонального стану скелетних м'язів у хворих на ЦП та визначення найбільш надійних інструментів діагностики саркопенії при ЦП нами були вивчені радіологічні та антропометричні показники.

2.3.1. Радіологічні показники маси скелетних м'язів

Візуалізацію скелетних м'язів проводили на поперечних КТ-зрізах на рівні L3. Визначали індекс скелетних м'язів (Skeletal Muscle Index, SMI), індекс поперекового м'язу (Psoas Muscle Index, PMI) і товщину поперекового м'язу (Transversal Psoas Muscle Thickness, TPMT). Індекс скелетних м'язів SMI являє собою нормалізовану до зросту площу поперечного зрізу скелетних м'язів (великий поперековий м'яз, м'яз-випрямляч хребта, квадратний м'яз попереку, поперечний, зовнішній і внутрішній косі й прямий м'язи живота) на рівні L3 [234, 198]. Індекс поперекового м'язу PMI являє собою нормалізовану до зросту загальну площу правого і лівого поперекового м'язу. Візуалізацію і обчислення площі поперечного зрізу скелетних м'язів та поперекового м'язу проводили за допомогою програмного забезпечення NIH ImageJ version

1.52a (<https://imagej.nih.gov/ij/download.html>) в діапазоні -29 +150 HU [198, 107]. Товщину поперекового м'язу ТРМТ (середнє значення товщини правого і лівого м'язу) визначали в MicroDicom viewer version 2.2.5 як найбільший поперечний розмір, перпендикулярний до поздовжньої осі м'язу, отримане значення нормалізували до зросту [253]. На рис. 2.2 представлений приклад нативного і оброблених зображень поперечного зрізу на рівні L3, які використовувались для кількісного аналізу загальної площі скелетних м'язів, площі поперекового м'язу і товщини поперекового м'язу.

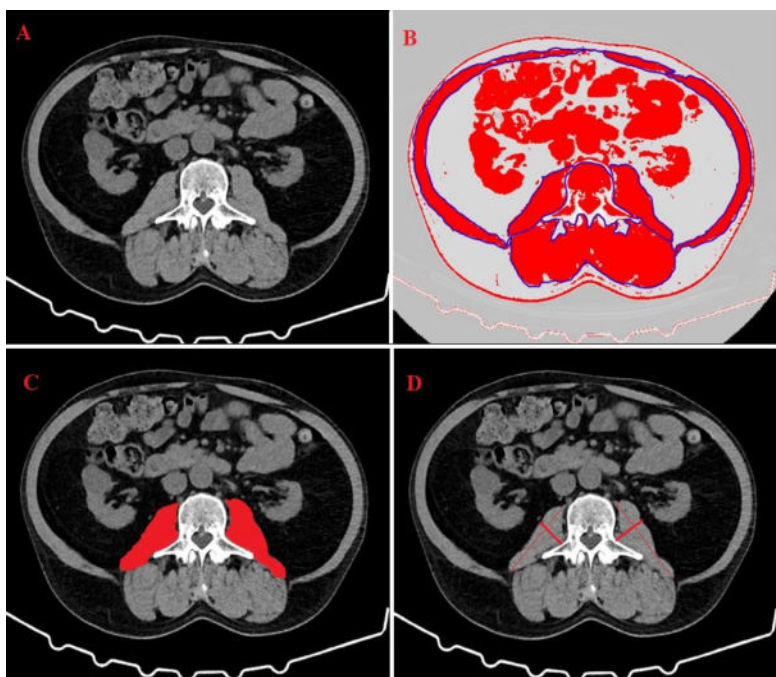


Рис. 2.2. КТ-зображення поперечного зрізу на рівні L3 пацієнта Б., 60 р.
Примітки: А - нативне зображення; В – SMI; С – PMI; D – ТРМТ.

Консенсус щодо референтних величин радіологічних показників відсутній, що пов'язано із етнічною варіабельністю маси м'язів [24, 147, 198]. Межові значення SMI, PMI та ТРМТ в українській популяції не визначались. Для визначення референтних значень цих показників ми проаналізували КТ зрізи 216 умовно здорових осіб, 105 чоловіків і 111 жінок, які, за даними електронних медичних записів, не мали гострих або хронічних патологічних станів, здатних спричинити саркопенію [3]. Середній вік умовно здорових осіб був зіставний з основною групою хворих на ЦП і складав $50,9 \pm 1,47$ років.

Отримані нами дані засвідчили, що величини SMI, PMI та ТРМТ в умовно здорових осіб характеризуються нормальним розподілом, ознаками чого є близькі за

значенням M та M_e , а також те, що більше ніж 68 % значень лежать в діапазоні $M \pm \sigma$, а більше ніж 95 % значень – в діапазоні $M \pm 2\sigma$ (табл. 2.14). Показники м'язової маси у жінок були закономірно нижчими, ніж у чоловіків. Як відомо, значення показника в діапазоні $M \pm 2\sigma$ у здорових осіб, можна інтерпретувати як референтні. За рекомендацією EWGSOP 2019 межовим значенням показників м'язової слід вважати зменшене на два стандартних відхилення середнє значення показника у здорових осіб даної популяції [69]. Отримані нами дані засвідчили, що точками відсікання (cut-off value) зниженої маси скелетних м'язів у чоловіків та жінок української популяції є: $SMI \leq 52,2$ та $\leq 39,3$ cm^2/m^2 , $PMI \leq 6,44$ та $\leq 3,49$ cm^2/m^2 , $TPMT \leq 11,1$ та $\leq 7,42$ mm/m , відповідно.

Таблиця 2.14.

Метрологічні параметри нормалізованих до зросту площі поперечного зрізу скелетних м'язів SMI, площі поперекового м'язу PMI та товщини поперекового м'язу TPMT на рівні L3 в умовно здорових осіб.

Групи	$M \pm m$	σ	$M - 2\sigma$	$M + 2\sigma$	M_e	Перцентилі					
						P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
Практично здорові чоловіки, n = 105											
SMI, cm^2/m^2	$63,42 \pm 0,55$	5,61	52,20	74,64	63,0	55,5	57,3	59,6	66,8	70,3	74,1
PMI, cm^2/m^2	$9,68 \pm 0,16$	1,62	6,44	12,92	9,87	6,64	7,50	8,69	10,5	11,9	12,1
TPMT, mm/m	$17,68 \pm 0,31$	3,16	11,36	24,00	17,9	12,3	13,6	15,4	19,6	21,4	22,7
Практично здорові жінки, n = 111											
SMI, cm^2/m^2	$49,49 \pm 0,49^*$	5,12	39,25	59,73	48,9	40,7	43,8	46,6	52,1	55,7	59,5
PMI, cm^2/m^2	$7,65 \pm 0,20^*$	2,08	3,49	11,81	7,76	4,15	5,16	6,02	8,92	10,4	10,9
TPMT, mm/m	$12,91 \pm 0,29^*$	2,74	7,43	18,39	13,1	7,95	8,93	11,1	15,1	16,2	16,6

Примітка: * – $p < 0,001$ щодо групи чоловіків

Кореляційний аналіз засвідчив, що радіологічні показники маси скелетних м'язів у здорових осіб помірно корелюють між собою та слабо корелюють з віком (табл. 2.15).

Таблиця 2.15.

Кореляційний зв'язок між показниками маси скелетних м'язів та віком практично здорових та хворих на ЦП (коефіцієнт кореляції, r), $n = 226$.

Показники		SMI	PMI	TPMT
PMI	Чоловіки	0,59**		
	Жінки	0,68**		
TPMT	Чоловіки	0,58**	0,70**	
	Жінки	0,55**	0,78**	
Вік	Чоловіки	-0,27*	-0,43*	-0,41*
	Жінки	-0,25*	-0,46*	-0,49**

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$

Як видно з табл. 2.16, обстежені нами хворі на ЦП чоловіки і жінки демонструють стійке зменшення рівнів SMI, PMI та TPMT в бік більш низьких значень. Залежність показників від статі зберігалась і у хворих на ЦП, проте залежність від віку – зникла ($r = -0,10 - 0,11$, $p > 0,05$).

Таблиця 2.16.

Метрологічні параметри нормалізованих до зросту площі поперечного зрізу скелетних м'язів (SMI), площі поперекового м'язу (PMI) та товщини поперекового м'язу (TPMT) на рівні L3 у хворих на ЦП.

Групи	M ± m	σ	Me	Перцентилі					
				P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
Хворі на ЦП чоловіки, $n = 90$									
SMI, cm^2/m^2	50,08 ± 0,75	7,09	49,5	38,3	41,1	45,2	54,4	59,5	62,9
PMI, cm^2/m^2	6,88 ± 0,19	1,83	6,51	4,12	4,72	5,49	8,19	9,16	10,4
TPMT, мм/м	12,21 ± 0,30	2,89	11,7	7,56	8,93	9,94	14,3	16,8	17,1
Хворі на ЦП жінки, $n = 57$									
SMI, cm^2/m^2	37,19 ± 0,75*	5,63	38,3	26,3	30,5	33,3	41,8	44,1	46,7
PMI, cm^2/m^2	4,15 ± 0,23*	1,74	3,93	2,04	2,25	2,87	5,15	7,11	8,06
TPMT, мм/м	7,65 ± 0,27*	2,02	7,78	4,60	5,02	5,95	9,27	38,3	38,3

Примітка: * – $p < 0,001$ щодо групи чоловіків

На рис. 2.3 представлені нативні та оброблені зображення поперечного зрізу на рівні L3 у чоловіка групи умовно здорових осіб та хворого на декомпенсований ЦП з саркопенією.

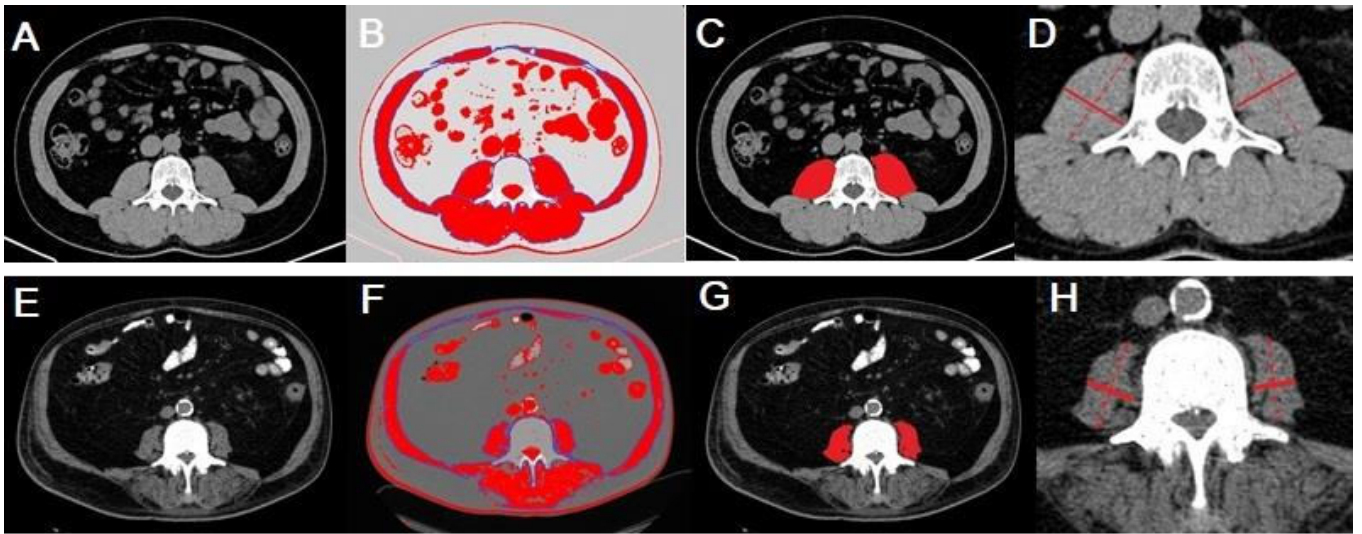


Рис. 2.3. КТ зображення скелетних м'язів на рівні L3.

Примітки:

1. А, В, С, D – зображення умовно здорового чоловіка, 33 р. А: нативний зріз; В: SMI = 55,4 см²/м²; С: РМІ = 9,08 см²/м²; D: ТРМТ = 18,5 мм/м.
2. Е, F, G, H - зображення хворого на ЦП класу С, 41 р. Е: нативний зріз; F: SMI = 38,9 см²/м²; G: РМІ = 5,26 см²/м²; H: ТРМТ = 10,1 мм/м.

2.3.2. Антропометричні показники маси скелетних м'язів

Обвід м'язів плеча є традиційним антропометричним показником, що відображає кількість м'язової тканини. Вимірювання проводили за стандартною методикою. Обвід середини правого плеча визначали з точністю до см за допомогою виміральної стрічки. Шкірно-жирову складку правого трицепсу вимірювали з точністю до мм за допомогою каліпера (НТТ-Tools, Іспанія). Вимірювання проводили тричі та розраховували середні значення. Обвід м'язів правого плеча розраховували за формулою: Обвід м'язів плеча, см = обвід середини плеча - (3,1415 × шкірно-жирова складка трицепсу). Отримані виміри обводу м'язів плеча оцінювали згідно відомих критеріїв Frisancho A. R. (1981) [100]. Показники обводу м'язів плеча, менші за P₅ у відповідній віковій або гендерній групі, розцінювали як знижені. Силу стискання кисті

вимірювали тричі на недомінантній руці, використовували кистьовий динамометр (ДРП 2–90, Україна). Для аналізу брали найкраще значення. Силу стискання кисті < 27 кг у чоловіків та < 16 кг у жінок розцінювали як динапенію [69].

2.4. Визначення вмісту маркерів кишкової мікробної транслокації, системного запалення та міокінів в сироватці крові

Вміст маркера кишкової мікробної транслокації ліпополісахарид-зв'язуючого протеїну (Lipopolysaccharide-Binding Protein, LBP), прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 (IL-6), С-реактивного протеїну (CRP), міокінів міостатину (Myostatin) та ірисину (Irisin) в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем MyBioSource Inc. (San Diego, USA), Cat. № MBS721952, MBS2019894, MBS2023610, MBS9716424, MBS2903725, відповідно. Збір венозної крові виконували вранці після нічного відпочинку, натще. Оскільки фізичне навантаження впливає на синтез міокінів, пацієнтам рекомендували утримувались від фізичного навантаження протягом 12 годин до взяття зразків крові. Дослідження виконані в Науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (атестат акредитації вимірювальної лабораторії серія КДЛ №002087).

2.5. Методи лікування хворих

Лікування хворих здійснювали керуючись поточними національними [ДЕЦ МОЗ України № КНп 2017-103] та європейськими рекомендаціями (доступні на <https://easl.eu/publication-category/clinical-practice-guidelines/>). 29 хворих на декомпенсований ЦП були включені в дослідження впливу консервативного лікування ЦП на показники нутритивного стану, маси та сили скелетних м'язів, маркерів запалення, мікробної транслокації та міокінів сироватки крові.

Первинне (в стаціонарі) та повторне (в амбулаторних умовах) обстеження хворих було проведено з інтервалом в 1 місяць. Залучені в дослідження хворі

продемонстрували достатню комплаєнтність та погодились з рекомендацією [95] збільшити денне споживання енергії понад 35 ккал/кг, споживання білка в межах 1,2 – 1,5 г/кг, а також включити два додаткових прийоми їжі у вигляді пізньої вечері й пізнього сніданку.

Об'ємний лапароцентез з інфузією 20 % розчину альбуміну був виконаний в стаціонарі 18 пацієнтам. Ще 5 пацієнтів отримували замісну терапію альбуміном у зв'язку з важкою гіпоальбумінемією та виразним асцитично-набряковим синдромом. Усі пацієнти отримували спіронолактон в дозі 200 – 400 мг/добу, 28 із 29 пацієнтів – фуросемід 20 – 80 мг/добу тривало. Норфлуксацин в дозі 800 мг/добу протягом 7 – 10 діб в стаціонарі отримували 12 пацієнтів, які мали високий ризик розвитку спонтанного бактеріального перитоніту. Усі хворі під час стаціонарного лікування отримували інфузії амінокислот з розгалуженим ланцюгом (Аміноплазмаль гепа-10% розчин д/інф. В. Braun Melsungen AG, Німеччина) в дозі 500 мл/добу протягом 7 – 10 діб, неабсорбуючий дисахарид лактулозу в дозі 15 – 45 мл/добу тривало та рифаксимін в дозі 600 – 1200 мг/добу протягом 7 – 10 днів. 23 пацієнти в стаціонарі отримували інфузії L-орнітину-L-аспартату в дозі 20 г (40 мл) на добу) протягом 7 – 10 діб. Неселективний бета-блокатор пропранолол в дозі 10 – 40 мг/добу тривало отримували 26 пацієнтів.

2.6. Методи статистичного аналізу даних

Статистичну обробку даних проводили у пакеті прикладних програм SPSS22 (©SPSS Inc.) та Microsoft Office Profi Plus 2019, Excel v2304.

Обчислювали середнє значення, стандартне відхилення, стандартну похибку середнього. Для оцінки розподілу значень лабораторних маркерів та радіологічних показників м'язової маси використовували метод перцентилів.

Для оцінки міжгрупової різниці використовували параметричний t-критерій Стьюдента та непараметричний U-критерій Манна-Вітні. При визначенні зв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз Спірмена та Пірсона. Для порівняння частоти змін використовували критерій Фішера.

Діагностичну узгодженість між окремими методами оцінки нутритивного стану та маси скелетних м'язів оцінювали за допомогою статистики К Коена.

Діагностичне та прогностичне значення клінічних, інструментальних та лабораторних показників вивчали в ROC аналізі. Оцінювали площу під кривою (AUC) та проводили порівняння площ під кривою. Оптимальні точки відсікання для прогнозування смертності хворих встановлювали за критерієм Юдена.

Аналіз довгострокової (більше 1 року) виживаності хворих проводили методом Каплана – Мейєра. Криві виживаності порівнювали за допомогою тесту Логранку.

Для визначення предикторів смертності хворих використовували метод одновимірної та багатовимірної регресії Кокса.

Результати наведені як $M \pm SD$, $Me (P_{25} - P_{75})$. Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$.

Таким чином, використані нами дизайн дослідження, методи обстеження хворих та обсяг досліджень, методи обробки даних дозволяють об'єктивно та комплексно оцінити поширеність та прогностичне значення мальнутриції та саркопенії у хворих на ЦП.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Пентюк, Н. О., Моцюк, В. М., & Феррі А. С. (2021). Адаптація та валідація україномовної версії шкали оцінки нутритивного стану Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) у хворих на цироз печінки. *Сучасна гастроентерологія*, 1, 58-66. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-1-58>.

2. Моцюк, В. М., & Пентюк, Н. О. (2021). Діагностичне та прогностичне значення показників товщини та площі поперекового м'язу у хворих на цироз печінки, ускладнений саркопенією. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(4), 551-558. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-06](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-06)

3. Пентюк, Н.О., Моцюк, В.М., Марлова, А.С., & Томашкевич, Г.І. (2020). *Адаптація й валідація україномовної версії опитувальника LDUST у хворих на цироз печінки*. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII наукова

сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», Дніпро, Гастроентерологія, 54(4), С. 109.

РОЗДІЛ 3

НУТРИТИВНА НЕДОСТАТНІСТЬ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ. ПОШИРЕНІСТЬ, ЗВ'ЯЗОК З ВАЖКІСТЮ ОСНОВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ВИЖИВАННЯМ ХВОРИХ

Порушення нутритивного стану є типовою ознакою просунутого ЦП, однак точна поширеність мальнутриції при ЦП залишається невідомою [179]. Не дивлячись на широкий спектр інструментів оцінки нутритивного стану, таких як клініко-анамнестичні шкали, функціональні тести, біомаркери, візуалізаційні методи оцінки складу тіла, об'єктивна діагностика мальнутриції при ЦП утруднена [45]. Інструменти оцінки, що використовуються в клінічних дослідженнях, мають обмежене використання в рутинній практиці через складність, низьку відтворюваність, варіабельність оцінки, витрати часу і відсутність валідації у хворих на ЦП [230]. Неоднорідність популяції хворих на ЦП (від стабільних компенсованих до декомпенсованих хворих), асцитично-набряковий синдром, порушення синтетичної функції печінки та системний запальний стан ще більше ускладнюють оцінку основних доменів мальнутриції [59, 136]. «Ідеальний» інструмент повинен не лише виявляти мальнутрицію як таку, але і прогнозувати перебіг захворювання та виживання пацієнтів. Сьогодні немає згоди щодо «золотого стандарту» оцінки нутритивного стану при ЦП. Тому метою цього розділу дослідження стало оцінити діагностичну і прогностичну цінність окремих інструментів оцінки нутритивного стану, визначити поширеність мальнутриції при ЦП, її зв'язок з важкістю основного захворювання та виживанням хворих.

3.1. Діагностичне та прогностичне значення клініко-анамнестичних та клініко-лабораторних інструментів оцінки нутритивного стану хворих на цироз печінки. Поширеність мальнутриції при цирозі печінки

З метою оцінки нутритивного стану хворих на ЦП нами було використано три клініко-анамнестичних (LDUST, GLIM та PG-SGA) та два клініко-лабораторних (NRI, CONUT) інструменти. Основні параметри оцінки нутритивного стану кожного з них наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Параметри оцінки нутритивного стану інструментами LDUST, PG-SGA, GLIM, NRI та CONUT.

Параметри оцінки	LDUST	GLIM	PG-SGA	NRI	CONUT
Вік			+		
Зміна маси тіла	+	+	+	+	
Споживання їжі	+	+	+		
Гастроінтестинальні симптоми			+		
Активність і функціонування	+		+		
Хвороба та її зв'язок з потребами в харчуванні		+	+		
Метаболічні потреби (лихоманка, кортикостероїди)		+	+		
Системний запальний стан		+			
Стан м'язів	+	+	+		
Стан жирової клітковини	+		+		
Затримка рідини / асцит	+		+		
Альбумін сироватки крові				+	+
Холестерин сироватки крові					+
Лімфоцити крові					+

Застосування суб'єктивного інструменту оцінки LDUST засвідчило, що переважна більшість обстежених нами хворих на ЦП відмічають помірні або виразні симптоми, які асоціюються з нутритивною недостатністю: зменшення споживання поживних речовин, втрата маси тіла за останній рік, втрата підшкірного жиру і м'язової маси, затримка рідини та асцит, зниження функціональних можливостей (табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

Оцінка нутритивного стану хворих на ЦП за інструментом скринінгу мальнутриції при захворюваннях печінки LDUST, n=161.

Запитання		Відповіді		
		А	В	С
1	Як ви харчуєтесь останнім часом?	добре	їм менше звичайного протягом 1 місяця	їм менше звичайного протягом періоду, що триває більше, ніж 1 місяць
	Кількість хворих, n (%)	61 (37,9)	72 (44,7)	28 (17,4)
2	Чи схуднули Ви за останній рік?	ні	так, трохи схуднув(ла)	так, дуже схуднув(ла)
	кількість хворих, n (%)	53 (32,9)	82 (50,9)	26 (16,1)
3	Чи Ви помітили, що жирові відкладення зменшилися або що руки чи ноги стали тоншими?	ні	так, трохи	так, дуже
	Кількість хворих, n (%)	79 (49,1)	53 (32,9)	29 (18,0)
4	Чи Ви помітили втрату м'язової маси на обличчі, у ногах або в плечах?	ні	так, трохи	так, дуже
	Кількість хворих, n (%)	71 (44,1)	62 (38,5)	28 (17,4)
5	Чи є у Вас які-небудь набряки чи рідина в животі або в ногах?	ні, жодної рідини	так, трохи рідини	так, багато рідини
	Кількість хворих, n (%)	27 (16,8)	72 (44,7)	62 (38,5)
6	Чи в змозі Ви займатися звичними повсякденними справами?	так, жодних обмежень	ні, іноді я не можу займатися звичними повсякденними справами через сильну втому або слабкість	ні, я часто не можу займатися звичними повсякденними справами через сильну втому або слабкість
	Кількість хворих, n (%)	37 (23,0)	95 (59,0)	29 (18,0)
Дві або більше відповідей В або С свідчать про недостатність харчування та необхідність подальшої оцінки нутритивного стану				

Як видно з табл. 3.3, нутритивна недостатність, визначена за LDUST, мала місце у 78,3 % усіх пацієнтів. у частота мальнутриції у хворих на ЦП класу А складала

лише 8,70 %, тоді як у хворих на ЦП класу В та С зростала до 77,2 та 98,8 %, відповідно.

Таблиця 3.3.

Поширеність мальнутриції у хворих на ЦП за інструментом скринінгу мальнутриції при захворюваннях печінки LDUST.

Нутритивний стан	Хворі на ЦП, n = 161	Клас А, n = 23	Клас В, n = 57	Клас С, n = 81
Задовільний, n (%)	35 (21,7)	21 (91,3)	13 (22,8)*	1 (1,23)*#
Нутритивна недостатність, n (%)	126 (78,3)	2 (8,70)	44 (77,2)*	80 (98,8)*#

Примітки: * – $p < 0,05$ щодо групи Клас А; # – $p < 0,05$ щодо групи Клас В

Застосування об'єктивного інструменту оцінки нутритивного стану GLIM засвідчило, що у хворих на ЦП має місце певний дисбаланс між фенотиповими та етіологічними критеріями мальнутриції (табл. 3.4). Зниження маси скелетних м'язів, оцінене за допомогою КТ або антропометрії, мало місце у 61,5 % пацієнтів. В той же час низький ІМТ реєструвався лише у 8,7 % хворих, об'єктивне зниження маси тіла – лише у 49,7 % хворих. Імовірно, що зниження маси тіла у декомпенсованих хворих маскується затримкою рідини та асцитично-набряковим синдромом. Тягар основного захворювання (наявність декомпенсації ЦП, зниження печінкової функції, гіпоальбумінемія тощо) та / або ознаки системного запалення були зафіксовані у 72,7 % хворих.

Таблиця 3.4.

Оцінка нутритивного стану хворих на ЦП за критеріями Глобальної лідерської ініціативи з мальнутриції GLIM.

Критерії оцінки		Кількість хворих, n (%)
Фенотипові	Зниження маси тіла (на 5% протягом 6 місяців або 10 % протягом будь якого часу)	80 (49,7)
	Низький ІМТ (менше 20 кг/м ²)	14 (8,70)
	Зниження маси м'язів (менше 17/15 кг/м ² у чоловіків/ жінок за даними рентгенівської абсорбціометрії, або іншого методу)	99 (61,5)
Етіологічні	Зниження споживання або засвоєння їжі	53 (32,9)
	Тягар захворювання / запальний стан	117 (72,7)
Мальнутриція діагностується, якщо пацієнт відповідає щонайменше одному фенотиповому та одному етіологічному критерію		

Частота мальнутриції за GLIM серед усіх хворих складала 70,8 % (табл. 3.5) та достовірно зростала по мірі збільшення класу ЦП.

Таблиця 3.5.

Частота нутритивної недостатності у хворих на ЦП за критеріями Глобальної лідерської ініціативи з мальнутриції GLIM.

Нутритивний стан	Хворі на ЦП, n = 161	Клас А, n = 23	Клас В, n = 57	Клас С, n = 81
Задовільний, n (%)	47 (29,2)	19 (82,6)	19 (33,3)*	9 (11,1)*#
Нутритивна недостатність, n (%)	114 (70,8)	4 (17,4)	38 (66,6)*	72 (88,9)*#

Примітки: * – $p < 0,05$ щодо групи Клас А; # – $p < 0,05$ щодо групи Клас В

Як видно в табл. 3.6, у хворих на ЦП має місце погіршення усіх основних доменів нутритивного стану, які оцінюються за допомогою суб'єктивно-об'єктивного інструменту PG-SGA.

Таблиця 3.6.

Оцінка нутритивного стану хворих на ЦП за шкалою сукупного суб'єктивного оцінювання стану пацієнта PG-SGA ($M \pm m$).

PG-SGA	Хворі на ЦП, n=161	Клас А, n = 23	Клас В, n = 57	Клас С, n = 81
Блоки, призначені для заповнення пацієнтом, бали				
Блок 1. Вага	1,69 ± 0,11	0,61 ± 0,19	1,32 ± 0,16 *	2,27 ± 0,15 *#
Блок 2. Споживання їжі	0,97 ± 0,07	0,09 ± 0,06	0,70 ± 0,08 *	1,42 ± 0,09 *#
Блок 3. Симптоми	2,96 ± 0,18	0,91 ± 0,35	2,23 ± 0,28 *	4,06 ± 0,22 *#
Блок 4. Активність і функціонування	1,41 ± 0,06	0,57 ± 0,12	1,18 ± 0,06 *	1,81 ± 0,09 *#
Професійна оцінка, бали				
Додатки 1 – 4. Оцінка втрати ваги. Хвороба та її зв'язок з потребами в харчуванні. Метаболічні потреби (лихоманка, застосування кортикостероїдів). Огляд пацієнта (затримка води, втрата жирової та м'язової тканини)	2,53 ± 0,11	1,13 ± 0,11	1,89 ± 0,15 *	3,37 ± 0,13 *#
Загальний бал PG-SGA	9,60 ± 0,46	3,35 ± 0,62	7,35 ± 0,63 *	13,0 ± 0,55 *#

Примітки: * – $p < 0,05$ щодо групи Клас А; # – $p < 0,05$ щодо групи Клас В

Загальний бал PG-SGA у хворих класу А склав $3,35 \pm 0,62$ та достовірно зростав до $7,35 \pm 0,63$ та $13,0 \pm 0,55$ у хворих класу В та С, відповідно.

Відповідно до загальної оцінки PG-SGA задовільний нутритивний стан (Стадія А) мали 40,4 % усіх обстежених, помірну (Стадія В) та важку (Стадія С) нутритивну недостатність – по 29,8 % обстежених (табл. 3.7). Частота та важкість мальнутриції зростали по мірі прогресування захворювання. Зокрема важку мальнутрицію мали 4,30 % хворих на ЦП класу А, 10,5 % хворих класу В та 50,6 % хворих класу С.

Таблиця 3.7.

Частота нутритивної недостатності у хворих на ЦП та розподіл пацієнтів за групами нутритивного втручання відповідно до шкали PG-SGA (%).

PG-SGA	Хворі на ЦП, n=161	Клас А, n = 23	Клас В, n = 57	Клас С, n = 81
Загальні критерії оцінки, n (%)				
Стадія А. Задовільний нутритивний стан	65 (40,4)	22 (95,7)	32 (56,1) *	11 (13,6) **
Стадія В. Помірна/можлива нутритивна недостатність	48 (29,8)	0 (0)	19 (37,3)*	29 (35,8) **
Стадія С. Важка нутритивна недостатність	48 (29,8)	1 (4,30)	6 (10,5)	41 (50,6) **
Рекомендації щодо розподілу пацієнтів за групами, n (%)				
0-1 Наразі жодного втручання не потрібно. Регулярне повторне оцінювання під час лікування	5 (3,11)	3 (13,0)	0 (0)	2 (2,47)
2-3 Навчання пацієнта і членів його сім'ї дієтологом, медсестрою або іншим лікарем з фармакологічним втручанням відповідно до результатів оцінки симптомів або лабораторних даних	31 (19,3)	14 (60,9)	17 (29,8) *	0 (0) **
4-8 Необхідне втручання з боку дієтолога у співпраці з медсестрою або з лікарем, залежно від симптомів	38 (23,6)	5 (21,7)	16 (28,1)	17 (21,0)
≥ 9 Вказує на критичну необхідність поліпшення симптоматичної терапії та/або розгляд варіантів нутритивного втручання	87 (54,0)	1 (4,35)	24 (42,1) *	62 (76,5)**

Примітки: * – $p < 0,05$ щодо групи Клас А; # – $p < 0,05$ щодо групи Клас В

Згідно з числовою шкалою PG-SGA 23,6 % усіх хворих потребували втручання з боку дієтолога у співпраці з медсестрою або з лікарем, а 54,0 % хворих критично

потребували поліпшення симптоматичної терапії та/або розгляду варіантів нутритивного втручання.

Діагностична узгодженість між трьома клініко-анамнестичними інструментами оцінки була досліджена за допомогою статистики каппи Коена (k Cohen's), яка описує міжекспертне узгодження категоріальної оцінки [178] та наведена у табл. 3.8, 3.9. З'ясувалось, що LDUST, GLIM та PG-SGA мають слабку діагностичну узгодженість (k Cohen's < 0,600), тобто однаково оцінюють нутритивний стан (як задовільний або нутритивну недостатність) не більше, ніж у 36 % випадків.

Таблиця 3.8.

Діагностична узгодженість між GLIM та LDUST, n = 161.

		LDUST		r Spearman's	k Cohen's
		Задовільний нутритивний стан, n	Нутритивна недостатність, n		
GLIM	Задовільний нутритивний стан, n	28	19	0,589 p < 0,001	0,578 p < 0,001
	Нутритивна недостатність, n	7	107		

Найбільші розбіжності оцінки усіх трьох клініко-анамнестичних інструментів виявлялись щодо категорії «задовільний нутритивний стан».

Таблиця 3.9.

Діагностична узгодженість між PG-SGA, LDUST і GLIM, n = 161.

		PG-SGA		r Spearman's	k Cohen's
		Задовільний нутритивний стан, n	Нутритивна недостатність, n		
LDUST	Задовільний нутритивний стан, n	35	0	0,641 p < 0,001	0,582 p < 0,001
	Нутритивна недостатність, n	30	96		
GLIM	Задовільний нутритивний стан, n	39	8	0,558 p < 0,001	0,541 p < 0,001
	Нутритивна недостатність, n	26	88		

Оцінка нутритивного стану хворих на ЦП за допомогою клініко-лабораторних інструментів NRI та CONUT засвідчила, що лише близько 15 % усіх пацієнтів мали задовільний нутритивний стан, тоді як більше половини усіх хворих мали помірну або важку нутритивну недостатність (табл. 3.10). В той час як переважна більшість пацієнтів з ЦП класу А мали задовільний нутритивний стан або легку мальнутрицію, переважна більшість хворих на ЦП класу С мали помірну або важку мальнутрицію.

Таблиця 3.10.

Оцінка нутритивного стану та частота мальнутриції у хворих на ЦП відповідно до індексу ризику мальнутриції NRI та шкали контролю нутритивного стану CONUT.

Інструменти оцінки	Хворі на ЦП, n = 161	Клас А, n = 23	Клас В, n = 57	Клас С, n = 81
NRI (динаміка маси тіла, альбумін сироватки крові)				
NRI, M ± SD	89,9 ± 10,5	99,72 ± 5,51	94,3 ± 10,3*	84,11 ± 7,34*#
>100. Нормальний нутритивний стан, n (%)	27 (16,8)	10 (43,5)	17 (29,8)	0 (0)*#
97,5 – 100. Легка мальнутриція, n (%)	17 (10,6)	7 (30,4)	6 (10,5)	4 (4,93)*
83,5 – <97,5. Помірна мальнутриція, n (%)	73 (44,1)	6 (26,1)	26 (45,6)	41 (50,6)*
< 83,5. Важка мальнутриція, n (%)	44 (27,3)	0 (0)	8 (14,3)*	36 (44,4)*#
CONUT (альбумін, загальний холестерин сироватки крові, лімфоцити)				
CONUT, M ± SD	4,99 ± 2,81	2,35 ± 1,75	3,53 ± 2,32*	6,78 ± 2,10*#
0 – 1. Нормальний нутритивний стан, n (%)	24 (14,9)	10 (43,7)	13 (22,8)	1 (1,23)#
2 – 4. Легка мальнутриція, n (%)	47 (29,2)	10 (43,7)	24 (42,1)	13 (16,0)*#
5 – 8. Помірна мальнутриція, n (%)	75 (46,6)	3 (13,0)	19 (33,3)*	53 (65,4)*#
>9. Важка мальнутриція, n (%)	15 (9,32)	0 (0)	1 (1,75)	14 (17,3)*#

Примітки: * – p < 0,05 щодо групи Клас А; # – p < 0,05 щодо групи Клас В

Не дивлячись на помірний кореляційний зв'язок між категоріями нутритивного стану за NRI та CONUT, діагностична узгодженість між двома інструментами була

досить низькою (табл. 3.11), що вказує на те, що дані інструменти класифікують значну кількість хворих в різні категорії нутритивного стану.

Таблиця 3.11.

Діагностична узгодженість між індексами NRI та CONUT у виявленні мальнутриції у хворих на ЦП, n = 161.

		CONUT				r, Spearman's	k, Cohen's
		A, n	B, n	C, n	D, n		
NRI	A, n	15	12	0	0	0,704 p < 0,001	0,306 p < 0,001
	B, n	4	10	3	0		
	C, n	4	22	44	3		
	D, n	0	3	28	13		

Примітки: А – нормальний нутритивний стан; В – легка мальнутриція; С – помірна мальнутриція; D – важка мальнутриція

Таким чином, частота нутритивної недостатності серед усіх обстежених нами хворих на ЦП коливалась від 59,6 % (за PG-SGA) до 85,1 % (за CONUT) та була найбільшою у хворих на декомпенсований ЦП. Вивчені нами інструменти оцінки продемонстрували недостатню діагностичну узгодженість та класифікували значну частину пацієнтів в різні категорії нутритивного стану. Тому в подальшому ми мали намір визначити, які інструменти діагностики мальнутриції є найбільш прийнятними для хворих на ЦП та мають найбільшу прогностичну цінність.

Використовуючи пов'язану з ЦП смертність як кінцеву точку, ми дослідили прогностичне значення інструментів оцінки нутритивного стану в ROC аналізі та порівняли її з такою у традиційних інструментів оцінки прогнозу при ЦП (табл. 3.12). В обстеженій нами когорті хворих шкала MELD продемонструвала погану прогностичну цінність (AUC 0,645, p < 0,001) у передбаченні фатальних ускладнень ЦП протягом обраного нами періоду спостереження, шкала CTP – прийнятну прогностичну цінність (AUC 0,741, p < 0,001).

Таблиця 3.12.

Прогностичне значення традиційних інструментів оцінки важкості ЦП та інструментів оцінки нутритивного стану у передбаченні летального випадку у хворих на ЦП.

Інструменти оцінки		AUC	p	95% CI
Інструменти оцінки важкості ЦП				
CTP	бали від 5 до 15	0,741	0,000	0,661 – 0,821
MELD	значення від 6 до 40	0,645*	0,000	0,601 – 0,768
Інструменти оцінки нутритивного стану				
LDUST	категорії задовільного нутритивного стану / нутритивної недостатності	0,641*	0,005	0,553 – 0,730
GLIM	категорії задовільного нутритивного стану / нутритивної недостатності	0,622*	0,015	0,530 – 0,714
PG-SGA	бали від 0 до 23	0,775	0,000	0,797 – 0,854
PG-SGA	категорії задовільного нутритивного стану / помірної / важкої нутритивної недостатності	0,763	0,000	0,677 – 0,848
NRI	значення від 113 до 63,4	0,672	0,000	0,609 – 0,745
NRI	категорії нормального нутритивного стану / легкої / помірної / важкої мальнутриції	0,673	0,000	0,603 – 0,736
CONUT	бали від 0 до 12	0,771	0,000	0,703 – 0,858
CONUT	категорії нормального нутритивного стану / легкої / помірної / важкої мальнутриції	0,721	0,000	0,637 – 0,805

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з AUC для PG-SGA

Серед вивчених нами інструментів оцінки нутритивного стану найвищу прогностичну цінність мали числова шкала PG-SGA та числова шкала CONUT (AUC 0,775 та 0,771, відповідно, $p < 0,001$). Площа під ROC кривою свідчить, що обидва інструменти дозволяють передбачати виникнення летального випадку практично у 77 % хворих даної когорти. Інструменти LDUST, GLIM та NRI продемонстрували погану здатність передбачати летальний випадок (AUC 0,641, 0,622, відповідно, $p < 0,02$).

Обрані за критерієм Юдена (Youden's criterion) оптимальні точки відсікання для прогнозування смертності склали ≥ 13 балів за шкалою PG-SGA та ≥ 7 балів за індексом CONUT (рис. 3.1).

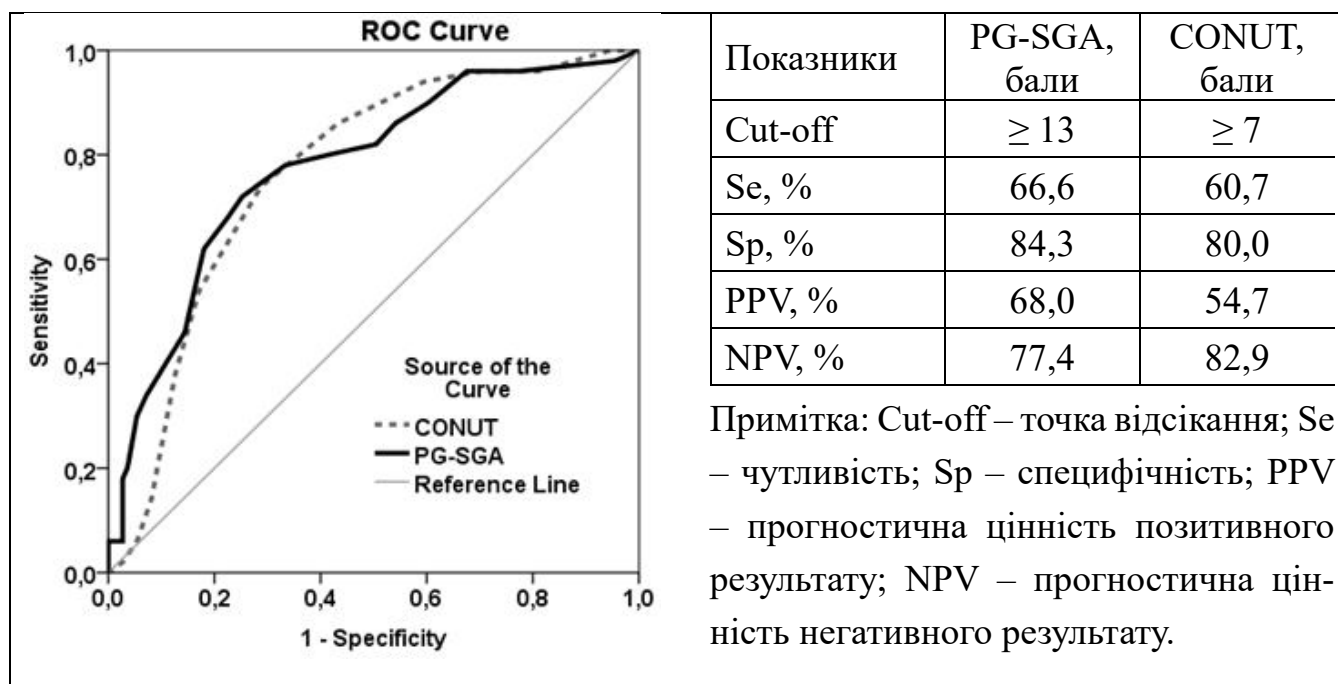


Рис. 3.1. Точки відсікання, чутливість, специфічність, прогностичне значення позитивного та негативного результату інструментів PG-SGA та CONUT у передбаченні летального випадку у хворих на ЦП.

3.2. Зв'язок мальнутриції з важкістю портальної гіпертензії та гепатоцелюлярної недостатності

Для вивчення зв'язку між мальнутрицією та основними показниками важкості ЦП ми обрали клініко-анамнестичний інструмент оцінки нутритивного стану PG-SGA та клініко-лабораторний інструмент CONUT, оскільки вони продемонстрували найбільшу валідність у даної когорти хворих.

Було встановлено, що нутритивний стан хворих на ЦП мало пов'язаний з віком та статтю хворих (табл. 3.13, 3.14). Реєструвалась лише тенденція до зменшення віку пацієнтів по мірі погіршення нутритивного стану за PG-SGA та CONUT.

Таблиця 3.13.

Клінічна характеристика хворих на ЦП залежно від нутритивного стану за PG-SGA.

Показники	PG-SGA		
	Стадія А. Задовільний нутритивний стан, n=65	Стадія В. Помірна / можлива нутритивна недо- статність, n=48	Стадія С. Важка нутритивна недо- статність, n=48
Вік, роки	56,8 ± 12,3	55,4 ± 12,1	53,4 ± 10,0
Жінки, n (%)	20 (30,8)	15 (31,2)	20 (41,7)
Чоловіки, n (%)	45 (69,2)	33 (68,8)	28 (58,3)
Етіологія ЦП, n (%):			
Вірусна (HBV, HCV)	16 (24,6)	6 (12,5)	4 (8,33) *
Алкогільна	25 (38,5)	33 (68,8) *	37 (77,1) *
Вірусно-алкогільна	24 (36,9)	9 (18,8) *	7 (14,6) *

Примітки: * – $p < 0,05$ щодо групи Стадія А

Етіологія ЦП певною мірою асоціювалась з виникненням мальнутриції. Більшість хворих з помірною та важкою нутритивною недостатністю (PG-SGA), помірною та важкою мальнутрицією (CONUT) мали алкогільну етіологію ЦП.

Таблиця 3.14.

Клінічна характеристика хворих на ЦП залежно від нутритивного стану за CONUT (M ± SD, %).

Показники	CONUT			
	Нормальний нутритивний стан, n=24	Легка мальнутриція, n=47	Помірна мальнутриція, n=75	Важка мальнутриція, n=15
Вік, роки	58,0 ± 10,2	55,6 ± 11,5	54,3 ± 11,9	53,4 ± 11,3
Жінки, n (%)	6	17	30	5
Чоловіки, n (%)	18	30	45	10
Етіологія ЦП, n (%):				
Вірусна (HBV, HCV)	4 (16,7)	11 (23,4)	10 (13,3)	2 (13,3)
Алкогільна	8 (33,7)	22 (46,8)	53 (70,7)*#	13 (86,7)*#
Вірусно-алкогільна	12 (50,0)	14 (29,8)	12 (16,0) *	0 (0)*

Примітки: * – $p < 0,05$ щодо групи «Нормальний нутритивний стан»; # – $p < 0,05$ щодо групи «Легка мальнутриція»

Збільшення важкості мальнутриції асоціювалось із збільшенням важкості ПГ та печінкової недостатності (табл. 3.15, 3.16). Пацієнти з помірною та важкою мальнутрицією за PG-SGA та CONUT мали більшу частоту виразного або резистентного асциту, гепаторенального синдрому, гідротораксу, маніфестної енцефалопатії.

Таблиця 3.15.

Основні показники важкості ЦП залежно від нутритивного стану за PG-SGA (%; M ± SD; Me (P₂₅ – P₇₅)).

Показники	PG-SGA		
	Стадія А. Задовільний нутритивний стан, n=65	Стадія В. Помірна/можлива нутритивна недостатність, n=48	Стадія С. Важка нутритивна недостатність, n=48
Асцит, n (%):			
○ 1 ступеню	45 (69,2)	19 (39,6)	3 (6,28)*#
○ 2 – 3 ступеню	1 (1,53)	22 (45,8) *	45 (93,8)*#
○ резистентний	0 (0)	11 (22,9) *	29 (60,4)*#
Тромбоцити, *10 ⁹ /л	165,1 ± 73,1	147,4 ± 73,0	134,2 ± 69,4*
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	74,0 (68,0 – 88,0)	74,0 (71,3 – 101)	88,5 (73,5 – 156)*#
Клубочкова фільтрація (MDRD), мл/хв./1,73м ²	90,2 (72,2 – 105)	90,7 (61,7 – 108)	74,2 (41,2 – 99,6)*#
Гепаторенальний синдром, n (%)	2 (3,08)	9 (18,8) *	14 (29,2)*
Гідроторакс, n (%)	1 (1,53)	12 (25,0) *	18 (37,5)*
Печінкова енцефалопатія, n (%):			
○ I стадія	14 (21,5)	16 (33,3)	14 (29,2)
○ II – III стадія	3 (4,62)	12 (25,0) *	23 (47,9)*
Загальний білірубін сироватки крові, мкмоль/л	28,8 (18,2 - 50,4)	48,0 (30,6 - 81,8) *	67,2 (38,2 – 121)*
Загальний холестерин сироватки крові, мкмоль/л	4,68 ± 0,91	3,94 ± 0,71 *	3,53 ± 0,63*#
Протромбіновий тест, МНВ	2,23 (1,64 – 2,55)	2,88 (2,34 – 3,34) *	2,84 (2,32 – 3,24)
Альбумін сироватки крові, г/л	37,51 ± 5,26	32,03 ± 4,65 *	28,37 ± 3,50*#
Альбумін < 30 г/л, n (%)	4 (6,2)	15 (31,3) *	34 (70,8) *#
СТР, бали	7,77 ± 1,90	9,88 ± 1,68 *	11,0 ± 1,99*#
MELD, бали	20,32 ± 8,60	27,51 ± 7,21 *	30,78 ± 7,25*#

Примітки: * – p<0,05 щодо групи Стадія А; # – p<0,05 щодо групи Стадія В

Погіршення нутритивного стану асоціювалось зі зниженням альбуміну сироватки крові, зростанням загального білірубіну сироватки крові та МНВ протромбінового тесту. Середній бал за СТР та MELD у хворих з помірною та важкою мальнутрицією був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з задовільним нутритивним станом.

Таблиця 3.16.

**Основні показники важкості ЦП залежно від нутритивного стану за CONUT
(%, $M \pm SD$; Me (P₂₅- P₇₅)).**

Показники	CONUT			
	Нормальний нутритивний стан, n = 24	Легка мальнутриція, n = 47	Помірна мальнутриція, n = 75	Важка мальнутриція, n = 15
Асцит, n (%):				
○ 1 ступеню	14 (58,3)	34 (72,3)	19 (25,3)	0 (0)
○ 2 – 3 ступеню	1 (4,16)	3 (6,38)	51 (68,0)*	13 (86,7)*
○ резистентний	0 (0)	0 (0)	33 (44,0)*	7 (46,7)*
Тромбоцити, *10 ⁹ /л	184,2 ± 74,2	156,1 ± 73,5	135,8 ± 67,7	154,1 ± 79,4
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	74,0 (63,0 – 92,0)	74,0 (68,5 – 85,0)	81,0 (70,0 – 125)	75,5 (65,5 – 156)
Клубочкова фільтрація (MDRD), мл/хв./1,73м ²	92,1 (73,3 – 99,9)	87,2 (68,6 – 107)	79,4 (53,2 – 103)	97,3 (41,5 – 116)
Гепаторенальний синдром, n (%)	0 (0)	2 (4,26)	19 (25,3)*#	4 (26,7)*#
Гідроторакс, n (%)	0 (0)	3 (6,38)	22 (29,3)*#	6 (40,0)*#
Печінкова енцефалопатія, n (%)				
○ I стадія	4 (16,7)	10 (21,3)	26 (34,7)	4 (26,7)
○ II – III стадія	1 (4,17)	2 (4,26)	25 (33,3)*#	10 (58,8)*#
Загальний білірубін сироватки крові, мкмоль/л	25,1 (18,0 – 38,4)	40,8 (21,0 – 65,1) *	57,1 (35,5 – 91,2)*#	66,1 (35,4 – 129)*
Протромбіновий тест, МНВ	2,08 (1,63 – 2,34)	2,40 (1,93 – 2,80)*	2,80 (2,25 – 3,28)*#	3,10 (2,82 – 3,41)*#
СТР, бали	7,00 ± 1,45	8,23 ± 1,83*	10,52 ± 0,03*#	10,71 ± 1,62*#
MELD, бали	17,28 ± 5,94	22,97 ± 9,25*	28,53 ± 7,54*#	31,04 ± 8,23*#

Примітки: * – p < 0,05 щодо групи «Нормальний нутритивний стан»; # – p < 0,05 щодо групи «Легка мальнутриція»

Як видно з таблиці 3.17, усі вивчені нами інструменти оцінки нутритивного стану виявляли достовірний кореляційний зв'язок з традиційними прогностичними шкалами важкості ЦП СТР та MELD.

Таблиця 3.17.

Коефіцієнти кореляції між інструментами оцінки важкості ЦП та оцінки нутритивного стану (r, Spearman's).

Нутритивний стан	Важкість ЦП	
	СТР	MELD
LDUST	0,613*	0,621*
GLIM	0,483*	0,471*
PG-SGA	0,623*	0,543*
NRI	-0,604*	-0,573*
CONUT	0,653*	0,523*

Примітка: * – $p < 0,001$

3.3. Вплив мальнутриції на виживання хворих на цироз печінки

З метою вивчення впливу нутритивної недостатності на виживання хворих на ЦП нами було проведено проспективне дослідження. Після первинного обстеження щомісяця оцінювався вітальний статус пацієнтів та розвиток основних ускладнень ЦП. Медіана періоду подальшого спостереження склала 489 (інтерквартильний проміжок 293 – 639) діб. Протягом цього часу жоден пацієнт не був втрачений для спостереження, а 50 (31,1 %) хворих померли від ускладнень ЦП.

Як видно з табл. 3.18 пацієнти, які померли та вижили протягом періоду спостереження, були зіставними за віком, статтю, етіологією ЦП. Важкість ЦП за СТР та MELD, частота виразного та резистентного асцити, печінкової енцефалопатії, гідротораксу була закономірно вищою у пацієнтів, які померли. Ці пацієнти також мали більш важкі прояви печінкової недостатності, зокрема нижчий рівень альбуміну сироватки крові, вищі значення МНВ протромбінового тесту та білірубину сироватки крові.

Таблиця 3.18.

Клінічна характеристика хворих на ЦП, які вижили та померли протягом періоду спостереження (M ± SD, %).

Показники	Хворі на ЦП, n=161	
	Вижили, n=111	Померли, n=50
Вік, роки	55,3 ± 11,1	55,7 ± 12,8
Жінки, n (%)	36 (32,4)	19 (38,0)
Чоловіки, n (%)	75 (67,6)	31 (62,0)
Етіологія ЦП, n (%):		
○ Вірусна (HBV, HCV)	19 (17,1)	7 (14,0)
○ Алкогольна	60 (54,1)	35 (70,0)
○ Вірусно-алкогольна	32 (28,8)	8 (16,0)
СТР, бали	8,77 ± 2,20	10,70 ± 2,01 *
MELD, бали	23,82 ± 9,18	29,41 ± 7,29 *
Асцит, n (%):		
○ 2 – 3 ступеню	18 (16,2)	20 (40,0) *
○ резистентний	6 (5,40)	25 (50,0) *
Печінкова енцефалопатія II – III стадія, n (%)	10 (9,01)	28 (56,0) *
Гідроторакс, n (%)	7 (6,30)	24 (48,0) *
Загальний білірубін сироватки крові, мкмоль/л	40,8 (21,0 – 66,6)	60,0 (36,1 – 102) *
Протромбіновий тест, МНВ	2,38 (1,93 – 2,83)	3,13 (2,53 – 3,35) *
Альбумін сироватки крові, г/л	34,58 ± 6,27	30,02 ± 3,74 *
Клубочкова фільтрація (MDRD), мл/хв./1,73м ²	85,9 (62,2 – 107)	79,4 (53,2 – 102)
Тромбоцити, *10 ⁹ /л	161,1 ± 74,7	127,2 ± 62,8 *

Примітка: * – p < 0,05

З'ясувалось, що переважна більшість померлих пацієнтів при первинному обстеженні мали порушений нутритивний стан (табл. 3.19). Нутритивна недостатність за LDUST та GLIM мала місце у 96 та 90 % померлих, помірна або важка нутритивна недостатність за PG-SGA – у 86 % померлих. Клініко-лабораторні інструменти NRI та CONUT також продемонстрували високу частоту помірної або важкої нутритивної недостатності у пацієнтів з несприятливим перебігом ЦП, 96 та 86 %, відповідно.

Таблиця 3.19.

Нутритивний стан хворих на ЦП, які вижили та померли протягом періоду спостереження (M ± SD, %).

Показники	Хворі на ЦП, n = 161	
	Вижили, n = 111	Померли, n = 50
LDUST:		
○ Задовільний нутритивний стан, n (%)	33 (29,7)	2 (4,00) *
○ Нутритивна недостатність, n (%)	78 (70,3)	48 (96,0) *
GLIM:		
○ Задовільний нутритивний стан, n (%)	42 (37,8)	5 (10,0) *
○ Нутритивна недостатність, n (%)	69 (62,2)	45 (90,0) *
PG-SGA:		
○ M ± SD	7,81 ± 5,12	13,50 ± 5,28 *
○ Задовільний нутритивний стан	57 (51,4)	8 (16,0) *
○ Помірна/можлива нутритивна недостатність	36 (32,4)	12 (24,0)
○ Важка нутритивна недостатність	18 (16,2)	30 (60,0) *
NRI:		
○ M ± SD	92,2 ± 10,8	85,0 ± 6,9 *
○ Нормальний нутритивний стан, n (%)	26 (23,4)	1 (2,00) *
○ Легка мальнутриція, n (%)	16 (14,4)	1 (2,00) *
○ Помірна мальнутриція, n (%)	46 (41,4)	27 (54,0) *
○ Важка мальнутриція, n (%)	23 (20,7)	21 (42,0) *
CONUT:		
○ M ± SD	4,26 ± 2,78	6,62 ± 2,12
○ Нормальний нутритивний стан, n (%)	21 (18,9)	2 (4,00) *
○ Легка мальнутриція, n (%)	42 (37,8)	5 (10,0) *
○ Помірна мальнутриція, n (%)	39 (35,1)	36 (72,0) *
○ Важка мальнутриція, n (%)	9 (8,11)	7 (14,0)

Примітка: * – p < 0,05

Оскільки PG-SGA та CONUT продемонстрували найбільшу прогностичну цінність в ROC аналізі, в подальшому ми мали на меті оцінити виживаність хворих різних категорій нутритивного стану, визначених за допомогою цих інструментів, в аналізі Каплана-Мейера. Протягом періоду спостереження померло 13,8 % хворих з задовільним нутритивним станом, 25,0 % хворих з помірною нутритивною недостатністю та 60,4 % хворих з важкою нутритивною недостатністю за PG-SGA (табл. 3.20). Було встановлено, що середній очікуваний час дожиття у пацієнтів з важкою

мальнутрицією складав $370,2 \pm 40,3$ діб та був більше ніж вдвічі меншим, ніж у пацієнтів з помірною мальнутрицією та задовільним нутритивним станом.

Таблиця 3.20.

Випадки смерті хворих на ЦП різного нутритивного стану за PG-SGA.

PG-SGA	Наслідки			Очікуваний час дожиття	
	Усі хворі, n	Померли, n	Цензуровані, n	М ± m	95% CI
Стадія А. Задовільний нутритивний стан	65	9	56	$864,2 \pm 31,8$	802 – 926
Стадія В. Помірна/можлива нутритивна недостатність	48	12	36	$950,1 \pm 70,1$	813 – 1088
Стадія С. Важка нутритивна недостатність	48	29	19	$370,2 \pm 46,4^{*#}$	279 – 461
Усього	161	50	111	$888,1 \pm 40,3$	809 – 967

Примітка: * – $p < 0,05$ щодо групи Стадія А; # – $p < 0,05$ щодо групи Стадія В

Криві виживання Каплана-Мейера засвідчили, що смертність хворих Стадії С за PG-SGA є достовірно більшою, ніж хворих Стадії А та В (рис. 3.2). Частка пацієнтів

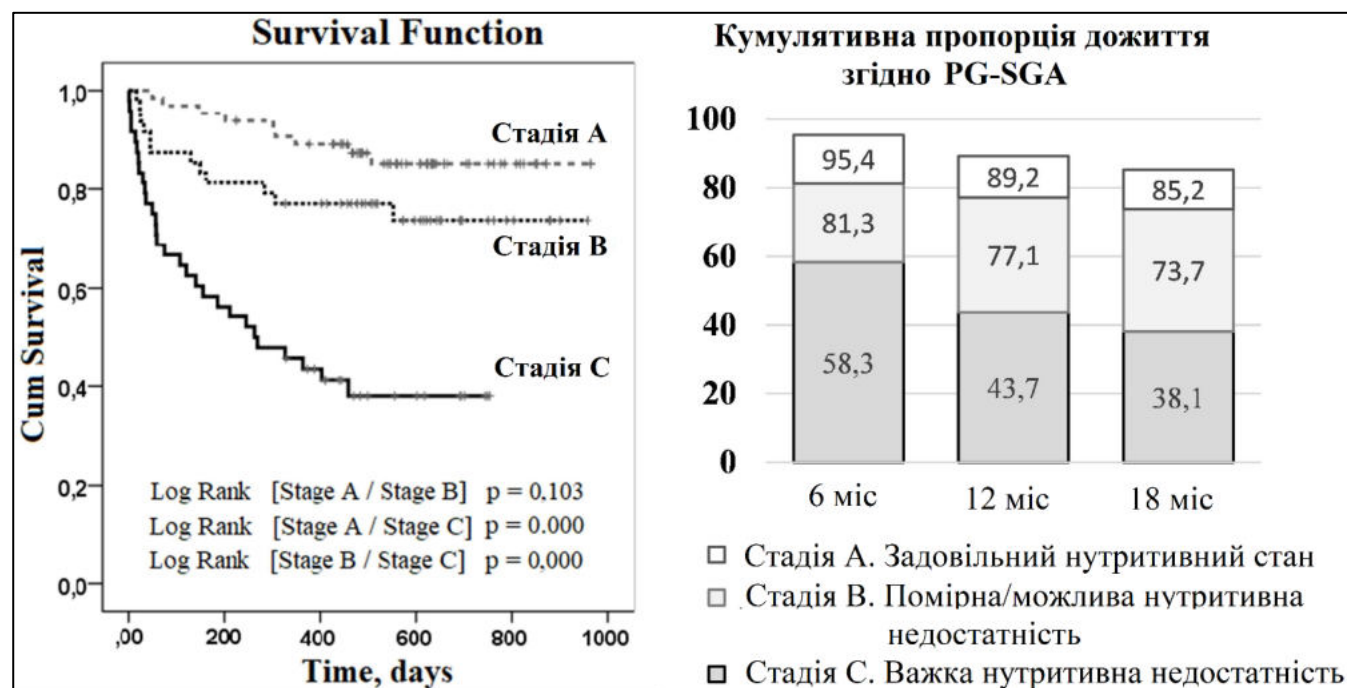


Рис. 3.2. Криві виживання Каплана-Мейера та кумулятивна пропорція дожиття (%) у хворих на ЦП з різним нутритивним станом за PG-SGA.

з важкою нутритивною недостатністю, які залишались живими на 6 місяці спостереження складала лише 58,3 % та зменшилась до 38,1 % на 18 місяці спостереження. В той же час частка пацієнтів із задовільним нутритивним станом, які залишались живими на 6 та 18 місяці, складала 95,4 та 85,2 %.

Аналіз виживання хворих різних категорій нутритивного стану за CONUT засвідчив, що протягом періоду спостереження померло 8,33 % хворих з нормальним нутритивним станом, 10,6 % хворих з легкою мальнутрицією, 48,0 % хворих помірною мальнутрицією та 46,7 % хворих з важкою мальнутрицією (табл. 3.21). Середній очікуваний час дожиття у пацієнтів з помірною мальнутрицією складав $564,2 \pm 48,2$ діб та був достовірно меншим, ніж у пацієнтів з легкою мальнутрицією та нормальним нутритивним станом.

Таблиця 3.21.

Таблиця випадків смерті хворих на ЦП різного нутритивного стану за CONUT.

CONUT	Наслідки			Очікуваний час дожиття	
	Усі хворі, n	Померли, n	Цензуровані, n	M ± m	95% CI
Нормальний нутритивний стан	24	2	22	$899,1 \pm 45,5$	810 – 988
Легка мальнутриція	47	5	42	$802,0 \pm 30,3$	742 – 861
Помірна мальнутриція	75	36	39	$564,2 \pm 48,2^{*#}$	470 – 658
Важка мальнутриція	15	7	8	$736,2 \pm 141,1$	459 – 1013
Усього	161	50	111	$889,2 \pm 40,3$	810 – 968

Примітка: * – $p < 0,05$ щодо групи Нормальний нутритивний стан; # – $p < 0,05$ щодо групи легка мальнутриція

Як видно з рис. 3.3, пацієнти з помірною та важкою мальнутрицією за CONUT мали достовірну гіршу виживаність, ніж пацієнти з легкою мальнутрицією та задовільним нутритивним станом.

Наші дані свідчать про те, що розвиток нутритивної недостатності при ЦП асоціюється із зменшенням виживання хворих. Також ми показали, що пацієнти з нутритивною недостатністю частіше мають маніфестний асцит та енцефалопатію,

гідроторакс, виразну гіпоальбумінемію, гіпербілірубінемію, подовження протромбінового часу, тромбоцитопенію. Деякі з цих факторів, такі як асцит, енцефалопатія, жовтяниця, гіпоальбумінемія, подовження протромбінового часу, інкорпоровані до прогностичних інструментів СТР або MELD і асоціюються з низьким виживанням хворих [148]. Тому ми мали на меті з'ясувати, що саме обумовлює поганий прогноз: мальнутриція як така, чи інші ускладнення ЦП, які накопичуються у пацієнтів з мальнутрицією.

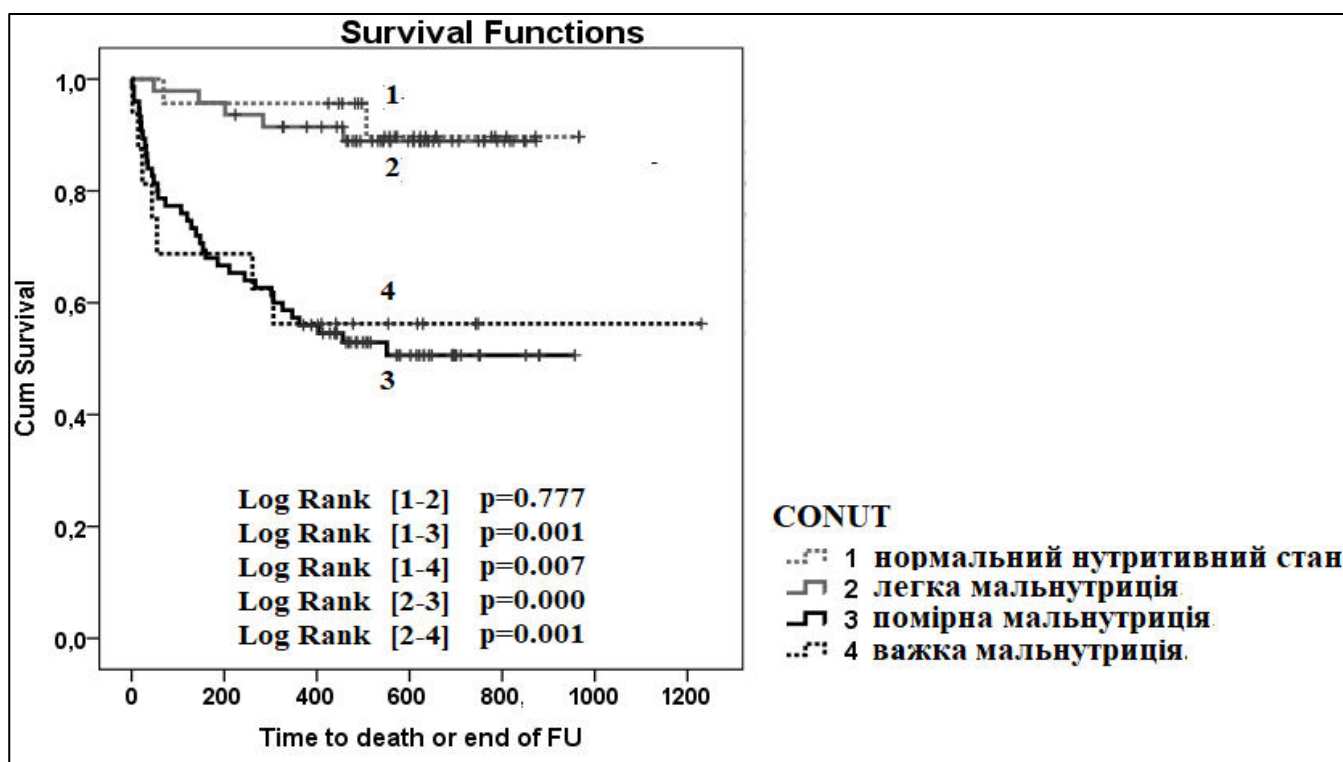


Рис. 3.3. Криві виживання Каплана-Мейера у хворих на ЦП з різним нутритивним станом за CONUT.

Для визначення предикторів пов'язаної з ЦП смертності нами була застосована модель пропорційних ризиків Кокса. Одновимірний регресійний аналіз засвідчив, що асцит 2 – 3 ступеню або резистентний асцит, гідроторакс, печінкова енцефалопатія II – III стадії, загальний білірубін сироватки крові > 50 мкмоль/л, альбумін сироватки крові < 30 г/л, тромбоцити $< 100 \cdot 10^9$ /л, важка нутритивна недостатність за PG-SGA або помірна і важка мальнутриція за CONUT достовірно асоціювались зі смертністю хворих на ЦП (табл. 3.22). В той же час рівень креатиніну, протромбіновий час, лімфоцити крові, чоловіча стать та алкогольна етіологія не були достовірно пов'язані з виживанням.

Таблиця 3.22.

Одновимірний регресійний аналіз Кокса залежності часу дожиття від показників важкості ЦП та нутритивного стану хворих.

Предиктори	HR	95% CI	p
Стать (чоловіча)	0,913	0,516 – 1,616	0,754
Етіологія ЦП (етанолова)	1,428	0,634 – 3,216	0,390
Асцит (2 – 3 ступеню)	6,246	1,854 – 21,05	0,003
Асцит (резистентний)	4,503	2,493 – 8,134	0,000
Гідроторакс	4,170	2,361 – 7,367	0,000
Печінкова енцефалопатія (II – III стадії)	4,216	2,201 – 8,077	0,000
Білірубін сироватки крові (> 50 мкмоль/л)	2,023	1,153 – 3,550	0,014
Альбумін сироватки крові (< 30 г/л)	3,980	2,265 – 6,994	0,000
Тромбоцити (< 100*10 ⁹ /л)	2,154	1,217 – 3,815	0,008
Протромбіновий час, МНВ (> 2)	2,129	0,995 – 4,557	0,052
Креатинін сироватки крові (> 133 мкмоль/л)	1,610	0,805 – 3,220	0,178
Лімфоцити (< 1,1*10 ⁹ /л)	1,243	0,714 – 2,165	0,442
PG-SGA (важка нутритивна недостатність)	4,911	2,766 – 8,720	0,000
CONUT (помірна та важка мальнутриція)	6,221	2,795 – 13,85	0,000

Багатовимірний регресійний аналіз показав, що лише гіпоальбумінемія, печінкова енцефалопатія та мальнутриція мали незалежний вплив на час настання смерті пацієнтів з ЦП (табл. 3.23). Коефіцієнт відносного ризику (HR) виникнення смертності для важкої нутритивної недостатності за PG-SGA та помірної або важкої мальнутриції за CONUT склали, відповідно 2,314 та 3,690 ($p < 0,02$).

Підсумовуючи викладені в даному розділі дані, слід зазначити, що клініко-анамнестичні інструменти оцінки нутритивного стану LDUST, GLIM, PG-SGA та клініко-лабораторні інструменти CONUT, NRI мають недостатню діагностичну узгодженість у хворих на ЦП та класифікують значну частину хворих в різні категорії нутритивного стану. PG-SGA та CONUT є надійними інструментами діагностики мальнутриції у

хворих на ЦП та мають високу прогностичну цінність у передбаченні фатальних ускладнень захворювання.

Таблиця 3.23.

Багатовимірний регресійний аналіз Кокса залежності часу дожиття від показників важкості ЦП та нутритивного стану.

Предиктори	HR	95% CI	p
Модель 1 (PG-SGA)			
Асцит (2 – 3 ступеню)	0,984	0,463 – 2,092	0,966
Гідроторакс	1,471	0,672 – 3,219	0,334
Печінкова енцефалопатія (II – III стадії)	2,303	1,08 – 4,908	0,031
Білірубін сироватки крові (> 50 мкмоль/л)	1,403	0,776 – 2,539	0,263
Альбумін сироватки крові (< 30 г/л)	2,270	1,149 – 4,486	0,018
Тромбоцити (< 100* 10 ⁹ /л)	1,475	0,767 – 2,837	0,243
PG-SGA (важка нутритивна недостатність)	2,394	1,156 – 4,633	0,016
Модель 2 (CONUT)			
Асцит (2 – 3 ступеню)	0,841	0,541 - 2,125	0,841
Гідроторакс	1,547	0,754 – 3,176	0,234
Печінкова енцефалопатія (2 – 4 стадії)	2,284	1,081 – 4,829	0,031
Білірубін сироватки крові (> 50 мкмоль/л)	1,408	0,783 – 2,529	0,253
Альбумін сироватки крові (< 30 г/л)	2,270	1,149 – 4,486	0,018
Тромбоцити (< 100* 10 ⁹ /л)	1,203	0,641 – 2,253	0,563
CONUT (помірна та важка мальнутриція)	3,690	1,564 – 8,706	0,003

Таким чином, мальнутриція є частим ускладненням ЦП та реєструється у 59,6 % згідно PG-SGA та у 55,9 % хворих згідно CONUT. Частота мальнутриції зростає по мірі збільшення важкості ЦП та у хворих на ЦП класу С сягає 86,4 % за PG-SGA та 95,0 % за CONUT. Пацієнти з мальнутрицією частіше мають алкогольну етіологію захворювання та більш важкі прояви ПГ, печінкової недостатності: маніфестні асцит, гіпоальбумінемію, печінкову енцефалопатію, гідроторакс. Ми з'ясували, що

порушений нутритивний стан є вагомим несприятливим прогностичним чинником, оскільки виживаність пацієнтів з важкою мальнутрицією за PG-SGA, помірною та важкою мальнутрицією за CONUT є достовірно меншою. Наші дані засвідчили, що мальнутриція є самостійним, незалежним від інших ускладнень ЦП предиктором смертності хворих.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Пентюк, Н. О., Моцюк, В. М., & Феррі А. С. (2021). Адаптація та валідизація україномовної версії шкали оцінки нутритивного стану Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) у хворих на цироз печінки. *Сучасна гастроентерологія*, 1, 58-66. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-1-58>.
2. Pentiuk, N., Motsiuk, V. (2022). Evaluation of nutritional status in patients with liver cirrhosis. Validity and prognostic value of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny* (published online). <https://doi.org/10.5114/pg.2022.119964>
3. Моцюк, В.М., Пентюк, Н.О., & Пентюк, Л.О. (2020). *Клінічне значення шкали контролю нутритивного стану CONUT у хворих на цироз печінки*. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», Дніпро, *Гастроентерологія*, 54(4), С. 108.
4. Пентюк, Н.О., Моцюк, В.М., Марлова, А.С., & Томашкевич, Г.І. (2020). *Адаптація й валідизація україномовної версії опитувальника LDUST у хворих на цироз печінки*. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», Дніпро, *Гастроентерологія*, 54(4), С. 109.
5. Моцюк, В.М., & Пентюк, Н.О. (2023). *Прогностичне значення шкали контролю нутритивного стану CONUT у хворих на цироз печінки*. Тези опубліковані в матеріалах XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2023», Вінниця (стор. 617).

РОЗДІЛ 4

САРКОПЕНІЯ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ. ПОШИРЕНІСТЬ, ЗВ'ЯЗОК З НУТРИТИВНИМ СТАНОМ, ВАЖКІСТЮ ОСНОВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ВИЖИВАННЯМ ХВОРИХ

Втрата маси скелетних м'язів є основним клінічним наслідком нутритивної недостатності. Останні дослідження свідчать, що саркопенія асоціюється з ризиком розвитку печінкової енцефалопатії, спонтанного бактеріального перитоніту, сепсису, подовженням терміну перебування в стаціонарі, збільшенням витрат на лікування, погіршенням пост-трансплантаційних наслідків та, імовірно, зменшенням загальної виживаності хворих [147, 280, 155, 35, 259]. Залежно від категорії хворих та методів оцінки саркопенію виявляли у 15,5 – 68,5 % хворих на термінальних захворюваннях печінки, однак точна поширеність атрофії скелетних м'язів при ЦП невідома [244].

Радіологічний індекс скелетних м'язів SMI, що являє собою нормалізовану до зросту площу поперечного КТ-зрізу скелетних м'язів на рівні L3, є найбільш валідизованим інструментом оцінки маси скелетних м'язів у хворих на ЦП в клінічних дослідженнях [50, 147]. Однак визначення SMI в рутинній клінічній практиці має певні обмеження, оскільки потребує спеціального програмного забезпечення, кваліфікації радіолога та резерву часу [172]. Ізольована візуалізація поперекового м'язу з технічної точки зору є більш простою, а обчислення площі (PMI) або товщини (TRMT) поперекового м'язу не потребує витрат часу та спеціального програмного забезпечення. Сьогодні, однак, діагностичне та прогностичне значення товщини та площі поперекового м'язу у хворих на ЦП є неясним [242]. Залишається також не визначеним, чи можуть традиційні антропометричні інструменти оцінки м'язової маси та сили бути надійним методом діагностики саркопенії у хворих на ЦП.

Тому метою цього розділу дослідження стало оцінити діагностичну узгодженість та прогностичну цінність окремих інструментів оцінки маси та сили скелетних м'язів, визначити поширеність саркопенії при ЦП, її зв'язок з важкістю основного захворювання та виживанням хворих.

4.1. Антропометричні та радіологічні показники структурно-функціонального стану скелетних м'язів та їх діагностична і прогностична цінність у хворих на цироз печінки

Обвід м'язів плеча та шкірно-жирова складка трицепсу є традиційними антропометричними показниками, що відображають, відповідно, кількість м'язової та жирової тканини в організмі. Отримані нами дані свідчать, що збільшення важкості ЦП асоціюється із зменшенням м'язового масиву плеча, як у чоловіків та жінок (табл. 4.1). Зокрема обвід м'язів плеча у хворих на ЦП класу В був достовірно меншим, ніж у хворих на ЦП класу А та продовжував знижуватись у хворих на ЦП класу С. В той же час шкірно-жирова складка трицепсу практично не змінювалась.

Таблиця 4.1.

Антропометричні показники скелетних м'язів у хворих на ЦП (M ± SD).

Показники	Чоловіки, хворі на ЦП			
	Усі, n = 102	Клас А, n = 10	Клас В, n = 40	Клас С, n = 52
Обвід плеча, мм	337,1 ± 59,8	376,2 ± 53,4	350,0 ± 54,1	319,2 ± 59,9 ^{*#}
Шкірно-жирова складка трицепсу, мм	21,11 ± 9,52	15,42 ± 3,98	20,71 ± 7,92 [*]	24,82 ± 11,71
Обвід м'язів плеча, см	27,10 ± 6,04	32,82 ± 5,54	28,51 ± 5,36 [*]	24,91 ± 5,64 ^{*#}
Жінки, хворі на ЦП				
	Усі, n = 59	Клас А, n = 13	Клас В, n = 17	Клас С, n = 29
Обвід плеча, мм	306,2 ± 63,1	359,0 ± 42,8	305,1 ± 56,2 [*]	284,0 ± 61,9 [*]
Шкірно-жирова складка трицепсу, мм	22,31 ± 11,60	23,03 ± 6,45	17,62 ± 13,41	25,11 ± 11,72
Обвід м'язів плеча, см	23,83 ± 5,60	28,72 ± 3,99	25,02 ± 4,52 [*]	20,91 ± 5,09 ^{*#}

Примітки: * – p < 0,05 щодо ЦП Клас А; # – p < 0,05 щодо ЦП Клас В

Отримані виміри обводу м'язів плеча були оцінені згідно відомих критеріїв Frisancho A. R. (1981) [100]. Загалом 37,2 % обстежених хворих мали знижену масу м'язів плеча, 41,2 % чоловіків та 30,5 % жінок (p > 0,05). Частка пацієнтів з низькими значеннями обводу м'язів плеча зростала по мірі збільшення важкості основного захворювання та сягала 54,3 % при ЦП класу С (рис. 4.1).

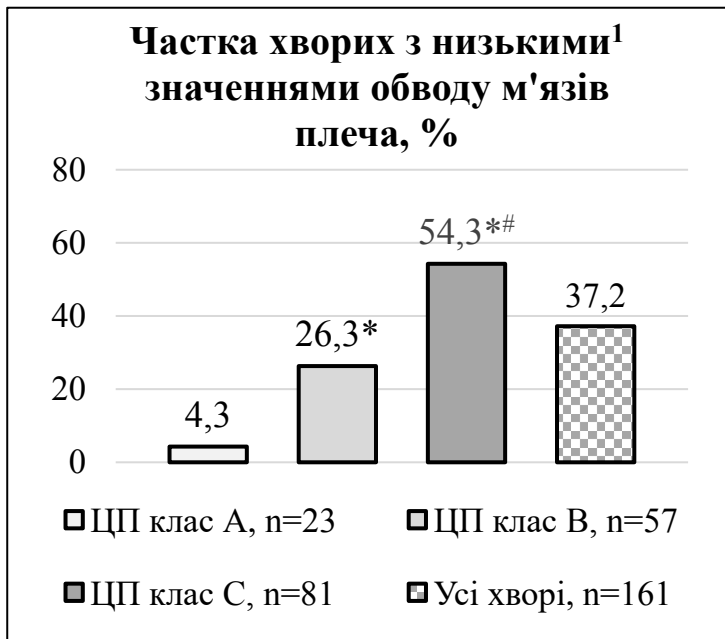


Рис. 4.1. Частота зниження м'язової маси плеча у хворих на ЦП.

Примітки:

1. Менше P_5 у відповідних вікових категоріях за Frisancho A. R. (1981) [100].

2. * – $p < 0,05$ щодо ЦП Клас А; # – $p < 0,05$ щодо ЦП Клас В

Нами були проаналізовані КТ-зображення поперечного зрізу на рівні L3. Візуалізація SMI, PMI та TPMT представлена на рис. 4.2.

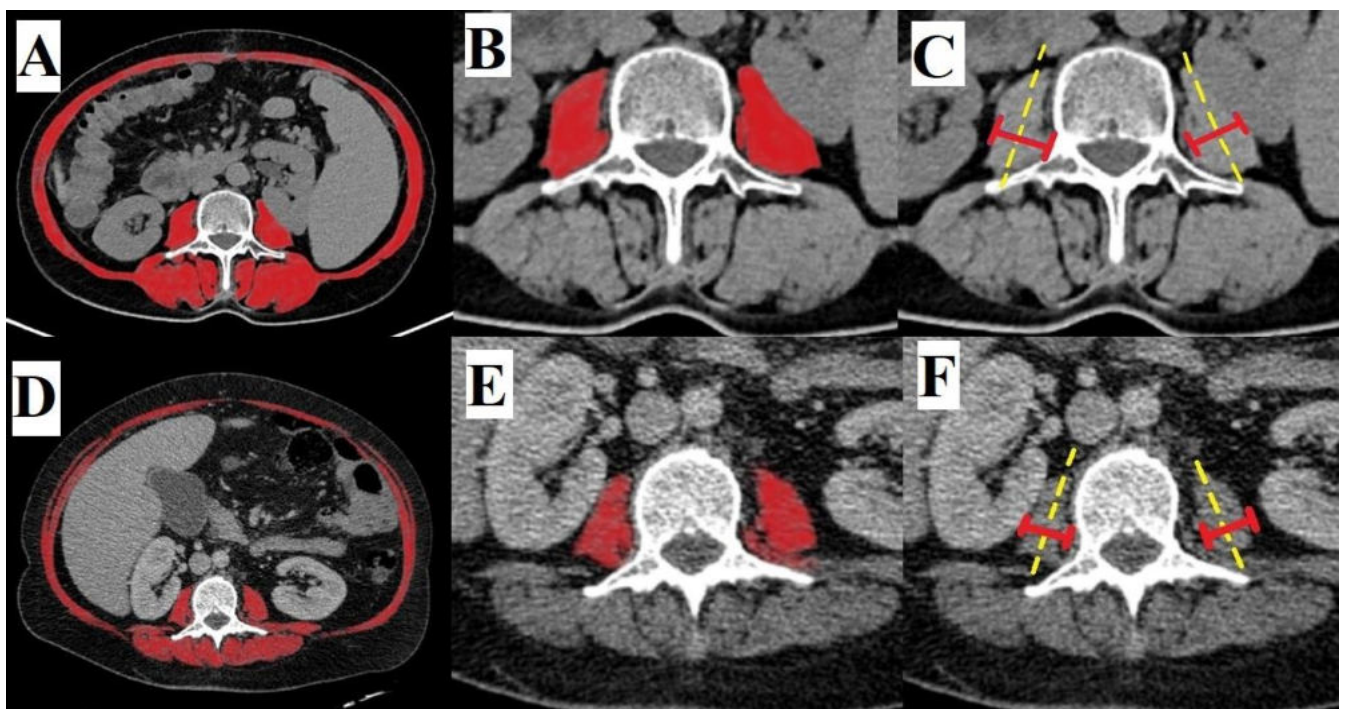


Рис. 4.2. КТ-зображення поперечного зрізу на рівні L3.

Примітки:

1. А, В, С: SMI 42,0 cm^2/m^2 ; PMI 5,79 cm^2/m^2 ; TPMT 12,4 мм/м у хворої на ЦП зі збереженою м'язовою масою.

2. D, E, F: SMI 36,7 cm^2/m^2 ; PMI 3,31 cm^2/m^2 ; TPMT 5,09 мм/м у хворої на ЦП з саркопенією.

Встановлено, що прогресування ЦП асоціюється зі зниженням площі поперечного зрізу скелетних м'язів на рівні L3, площі та товщини поперекового м'язу (табл. 4.2). Особливо виразні зміни реєструвались у пацієнтів з декомпенсованим ЦП. Наприклад, у жінок з ЦП класу С середні значення SMI, PMI та TPMT були, відповідно, на 19,3, 49,4 та 33,6 % меншими, ніж у жінок з ЦП класу А.

Таблиця 4.2.

Радіологічні показники маси скелетних м'язів у хворих на ЦП (M ± SD).

Показники	Групи хворих на ЦП				
		Усі, n = 90	Клас А, n = 10	Клас В, n = 35	Клас С, n = 45
SMI, см ² /м ²	Чоловіки	50,12 ± 7,09	58,81 ± 4,93	51,09 ± 7,51*	47,48 ± 5,33*#
PMI, см ² /м ²		6,88 ± 1,83	9,45 ± 1,46	7,02 ± 1,54*	6,21 ± 1,61*#
TPMT, мм/м		12,22 ± 2,98	16,10 ± 1,83	12,81 ± 2,75*	10,82 ± 2,17*#
	Жінки	Усі, n = 57	Клас А, n = 13	Клас В, n = 16	Клас С, n = 28
SMI, см ² /м ²		37,21 ± 5,63	42,63 ± 3,45	38,10 ± 5,32*	34,41 ± 4,67*#
PMI, см ² /м ²		4,15 ± 1,74	6,00 ± 1,24	4,59 ± 1,74*	3,04 ± 0,94*#
TPMT, мм/м		7,65 ± 2,02	9,83 ± 1,25	7,82 ± 1,58*	6,53 ± 1,67*#

Примітки: * – p < 0,05 щодо ЦП класу А; # – p < 0,05 щодо ЦП класу В

Як видно з рис. 4.3, частка хворих з низькими значеннями SMI, PMI та TPMT достовірно зростала по мірі збільшення важкості основного захворювання та сягала 70 – 80 % у хворих на ЦП класу С. Цікаво, що у частини хворих з нормальними SMI виявлялись низькі значення PMI або TPMT, і навпаки. Одночасне зниження усіх трьох показників реєструвалось у 42,2 % обстежених хворих, зниження хоча б одного з показників – у 63,9 % хворих. Нами було прийнято рішення розцінювати зниження хоча б одного з показників (SMI або PMI або TPMT) як саркопенію, оскільки врахування лише одного з індексів може призвести до недооцінки втрати м'язової маси. Таким чином, саркопенія була виявлена у 4,3 % хворих на ЦП класу А, 54,9 % хворих на ЦП класу В та 89,0 % хворих на ЦП класу С. Частота саркопенії у чоловіків та жінок практично не відрізнялась і складала 67,8 проти 57,9 % (p > 0,05).

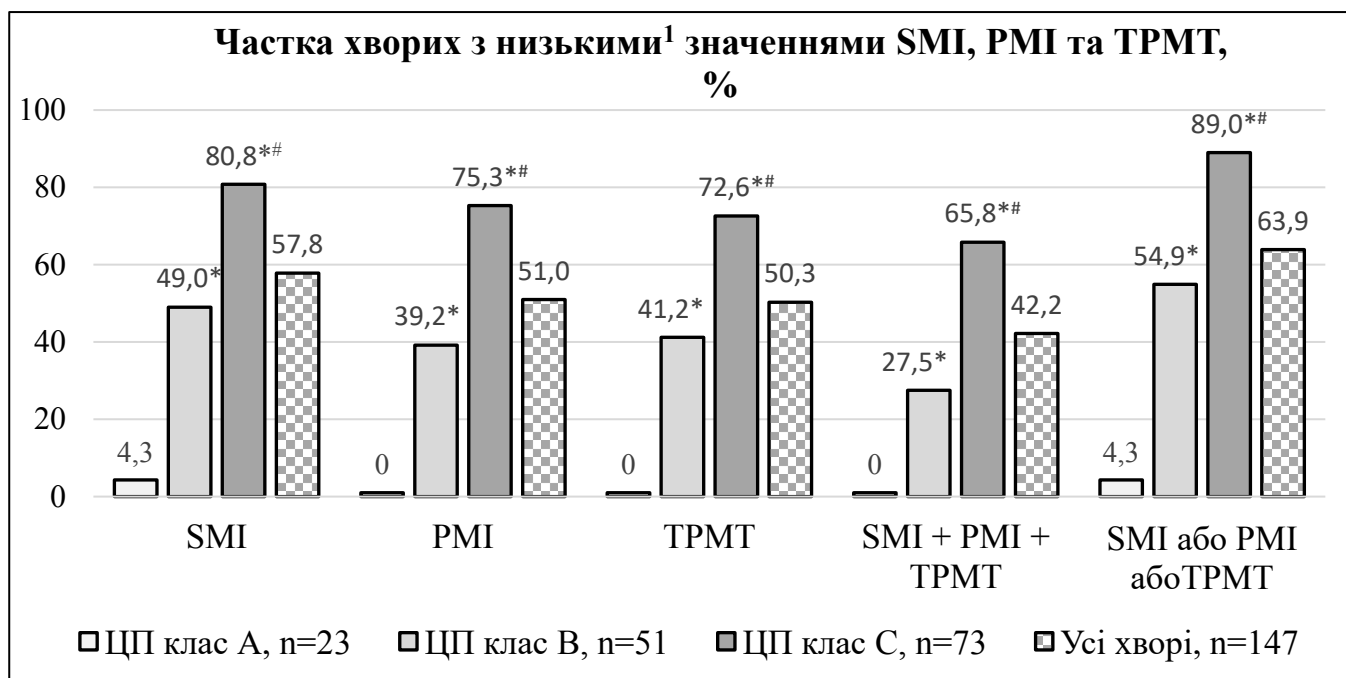


Рис. 4.3. Частота зниження радіологічних показників м'язової маси у хворих на ЦП.

Примітки:

1. SMI \leq 52,2 / 39,3 см²/м² у чоловіків / жінок; PMI \leq 6,44 / 3,49 см²/м² у чоловіків / жінок; TPMT \leq 11,4 / 7,42 мм/м у чоловіків / жінок.

2. * – p < 0,05 щодо ЦП Клас А; # – p < 0,05 щодо ЦП Клас В.

Збільшення важкості ЦП негативно позначалось на силі скелетних м'язів (табл. 4.3). Зокрема, сила стискання кисті у чоловіків з ЦП класу С була на 29,0 та 16,9 % меншою, ніж у чоловіків з ЦП класу А та В, відповідно (p < 0,05).

Таблиця 4.3.

Сила стискання кисті (кг) у хворих на ЦП (M ± SD).

Показники	Хворі на ЦП чоловіки			
	Усі, n=102	Клас А, n=10	Клас В, n=40	Клас С, n=52
Сила стискання кисті, кг	34,12 ± 9,84	42,80 ± 8,23	36,61 ± 9,14*	30,42 ± 9,05 *#
	Хворі на ЦП жінки			
	Усі, n=59	Клас А, n=13	Клас В, n=17	Клас С, n=29
Сила стискання кисті, кг	22,60 ± 8,10	32,31 ± 3,40	22,72 ± 7,21 *	18,23 ± 6,11 *#

Примітки: * – p < 0,05 щодо ЦП Клас А; # – p < 0,05 щодо ЦП Клас В

Згідно останніх рекомендацій [69], показник сили стискання кисті < 27 кг у чоловіків та < 16 кг у жінок слід розцінювати як знижений. У нашій когорті збережену м'язову силу мали усі хворі на ЦП класу А, тоді як 22,8 % хворих на ЦП класу В та 44,4 % хворих на ЦП класу С мали динапенію (рис. 4.4). Загалом, близько 30 % обстежених хворих мали низькі показники сили скелетних м'язів.



Рис. 4.4. Частота динапенії у хворих на ЦП.

Примітки:

1. < 27 кг у чоловіків та < 16 кг у жінок [69]
2. * – $p < 0,05$ щодо ЦП Клас А; # – $p < 0,05$ щодо ЦП Клас В

З метою оцінки діагностичної узгодженості між радіологічними та антропометричними показниками нами була застосована статистика каппи Коена. Встановлено, що обвід м'язів плеча, а також сила стискання кисті мали низьку конкордантність з «еталонним» методом оцінки м'язової маси SMI (k Cohen's $< 0,400$). Такий коефіцієнт узгодженості вказує на те, що дані інструменти класифікують більшість хворих в різні категорії оцінки (табл. 4.4). Діагностична конкордантність між РМІ, ТРМТ та SMI була досить високою (k Cohen's $> 0,600$). Показники площі і товщини поперекового м'язу розподіляли більшість хворих в однакові категорії оцінки (k Cohen's 0,726; $p < 0,001$). Додатково діагностична відповідність РМІ та ТРМТ до SMI була вивчена в ROC аналізі. Використовуючи SMI як референтний метод оцінки м'язової маси у хворих на ЦП, ми встановили, що РМІ дозволяє надійно передбачати саркопенію у хворих на ЦП (AUC 0,899 у чоловіків та 0,955 у жінок, $p < 0,001$). ТРМТ не поступався РМІ у виявленні саркопенії (AUC 0,884 у чоловіків та 0,942 у жінок, $p < 0,001$).

Таблиця 4.4.

Діагностична узгодженість між показниками стану скелетних м'язів, n = 147.

		SMI		r Spearman's	k Cohen's
		Нормальний, n	Зменшений, n		
Обвід м'язів плеча	Нормальний, n	53	41	0,383 p < 0,001	0,348 p < 0,001
	Зменшений, n	9	44		
РМІ	Нормальний, n	57	15	0,734 p < 0,001	0,727 p < 0,001
	Зменшений, n	5	70		
ТРМТ	Нормальний, n	54	18	0,649 p < 0,001	0,643 p < 0,001
	Зменшений, n	8	66		
Сила стис- кання кисті	Нормальна, n	53	45	0,398 p < 0,001	0,344 p < 0,001
	Зменшена, n	9	40		

Таким чином лише третина усіх обстежених хворих мали збережені масу та силу скелетних м'язів. Ізольована саркопенія була виявлена у 36,2 % хворих. Поєднання саркопенії та динапенії мало місце у 27,7 % хворих (рис. 4.5).



Рис. 4.5. Поширеність саркопенії, динапенії та їх поєднання у хворих на ЦП.

Використовуючи смертність як кінцеву точку, ми дослідили прогностичне значення інструментів оцінки стану скелетних м'язів в ROC аналізі (табл. 4.5, рис. 4.6). Встановлено, що обвід м'язів плеча не дозволяє прогнозувати перебіг ЦП. Сила стискання кисті продемонструвала погану прогностичну цінність (AUC < 0,700) у передбаченні фатальних ускладнень ЦП як у чоловіків, так і у жінок.

Таблиця 4.5.

Прогностичне значення показників структурно-функціонального стану скелетних м'язів у передбаченні летального випадку у хворих на ЦП.

Показники		AUC	p	95% CI
Чоловіки	Обвід м'язів плеча, n = 102	0,610	0,077	0,475 – 0,746
	SMI, n = 90	0,815	0,000	0,730 – 0,901
	PMI, n = 90	0,745	0,000	0,635 – 0,854
	TPMT, n = 90	0,752	0,000	0,640 – 0,865
	Сила стискання кисті, n = 102	0,691	0,002	0,584 – 0,799
Жінки	Обвід м'язів плеча, n = 59	0,658	0,052	0,496 – 0,820
	SMI, n = 57	0,786	0,001	0,682 – 0,917
	PMI, n = 57	0,804	0,000	0,699 – 0,940
	TPMT, n = 57	0,871	0,000	0,788 – 0,968
	Сила стискання кисті, n = 59	0,694	0,017	0,531 – 0,857

Найвищу прогностичну цінність мали радіологічні індекси SMI, PMI або TPMT. Вказані площі під ROC кривими свідчать, що усі три показники дозволяють передбачати виникнення летального випадку щонайменше у 75 % хворих.

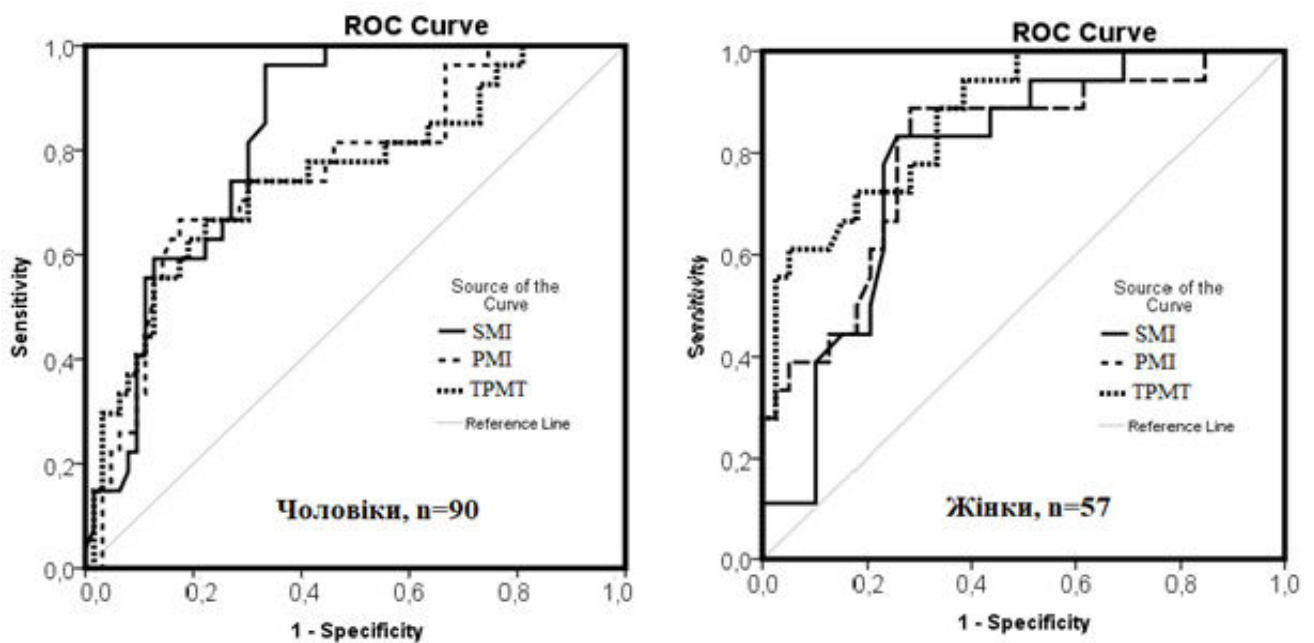


Рис. 4.6. ROC-криві тесту прогнозування летального випадку у хворих на ЦП залежно від радіологічних показників маси скелетних м'язів.

Оптимальні точки відсікання SMI, PMI або TPMT для прогнозування смертності були обрані за критерієм Юдена (Youden's criterion), який дозволяє визначати точки на ROC кривій з оптимальним балансом чутливості та специфічності (табл. 4.6).

Таблиця 4.6.

Точки відсікання, чутливість, специфічність, прогностичне значення позитивного та негативного результату у передбаченні летального випадку у хворих на ЦП за допомогою SMI, PMI, TPMT.

Показники	Cut-off	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Хворі на ЦП чоловіки, n=90					
SMI, см ² /м ²	≤ 49,1	74,1	69,8	53,8	84,3
PMI, см ² /м ²	≤ 5,99	70,4	60,3	44,4	84,4
TPMT, мм/м	≤ 11,0	74,1	69,8	51,3	86,3
Хворі на ЦП жінки, n=57					
SMI, см ² /м ²	≤ 38,1	88,9	66,7	53,6	89,7
PMI, см ² /м ²	≤ 3,30	83,3	71,2	60,0	90,6
TPMT, мм/м	≤ 6,70	72,2	76,9	59,1	85,7

Примітка: Cut-off – точка відсікання; Se – чутливість; Sp – специфічність; PPV – прогностична цінність позитивного результату; NPV – прогностична цінність негативного результату.

Таким чином, прогресування ЦП негативно позначається на стані скелетних м'язів. Саркопенія реєструється у 54,9 % хворих на ЦП класу В та 89,0 % хворих на ЦП класу С. Радіологічні показники маси скелетних м'язів SMI, PMI та TPMT мають найбільшу прогностичну цінність у передбаченні смертності, пов'язаної з ЦП.

4.2. Зв'язок саркопенії з нутритивним станом, важкістю портальної гіпертензії та гепатоцелюлярної недостатності у хворих на цироз печінки

Традиційно саркопенія розглядалась як основний клінічний прояв мальнутриції, однак не виключено, що при ЦП існують інші, незалежні від нутритивного стану, чинники негативного впливу на стан скелетних м'язів [242]. Тому ми мали на меті

з'ясувати, якою мірою саркопенія у хворих на ЦП пов'язана з мальнутрицією, якою мірою – з важкістю основного захворювання.

Усі вивчені нами показники стану скелетних м'язів демонстрували залежність від нутритивного стану хворих (табл. 4.7). Зокрема обвід м'язів плеча та сила стискання кисті у чоловіків з важкою мальнутрицією були, відповідно, на 31,5 та 37,5 % меншими, ніж у чоловіків з задовільним нутритивним станом.

Таблиця 4.7.

Показники структурно-функціонального стану скелетних м'язів у хворих на ЦП залежно від нутритивного стану (M ± SD).

Показники		Нутритивний стан за шкалою PG-SGA			
		Стадія А. Задовільний нутритивний стан	Стадія В. Помірна / можлива нутритивна недостатність	Стадія С. Важка нутритивна недостатність	Бали PG-SGA
Обвід м'язів плеча, см	Чоловіки	31,31 ± 4,21 n = 42	26,52 ± 4,53* n = 32	21,30 ± 4,78*# n = 28	r = -0,665 p < 0,001
	Жінки	28,32 ± 3,48 n = 23	22,59 ± 3,15* n = 16	19,47 ± 5,35*# n = 20	r = -0,652 p < 0,001
SMI, см ² /м ²	Чоловіки	54,51 ± 5,93 n = 38	49,28 ± 5,90* n = 29	44,01 ± 5,27*# n = 23	r = -0,619 p < 0,001
	Жінки	41,03 ± 4,27 n = 23	37,12 ± 4,33* n = 15	32,90 ± 4,79*# n = 19	r = -0,634 p < 0,001
PMI, см ² /м ²	Чоловіки	7,90 ± 1,69 n = 38	6,46 ± 1,74* n = 29	5,72 ± 1,24* n = 23	r = -0,536 p < 0,001
	Жінки	5,51 ± 1,70 n = 23	3,80 ± 1,15* n = 15	2,78 ± 0,65*# n = 19	r = -0,661 p < 0,001
TPMT, мм/м	Чоловіки	13,82 ± 2,60 n = 38	11,79 ± 2,44* n = 29	10,02 ± 2,21*# n = 23	r = -0,522 p < 0,001
	Жінки	8,98 ± 1,90 n = 23	7,35 ± 1,24 n = 15	6,27 ± 1,66*# n = 19	r = -0,599 p < 0,001
Сила стискання кисті, кг	Чоловіки	40,82 ± 7,71 n = 42	32,78 ± 7,15 n = 32	25,51 ± 8,03*# n = 28	r = -0,637 p < 0,001
	Жінки	29,72 ± 5,14 n = 23	19,60 ± 5,79* n = 16	16,77 ± 6,27* n = 20	r = -0,657 p < 0,001

Примітки: * – p < 0,05 щодо групи Стадія А; # – p < 0,05 щодо групи Стадія В

Радіологічні показники SMI, PMI та TPMT достовірно знижувались у пацієнтів з помірною нутритивною недостатністю та продовжували знижуватись у пацієнтів з важкою нутритивною недостатністю. SMI у чоловіків і жінок з важкою нутритивною

недостатністю був, відповідно, на 19,3 та 19,8 % меншим, ніж у осіб з задовільним нутритивним станом. Антропометричні, динамометричні та радіологічні показники помірно обернено корелювали з числовою шкалою PG-SGA.

З'ясувалось, що лише 10,1 % хворих з мальнутрицією мають збережену масу та силу скелетних м'язів, в той час як 86,3 % мають знижену масу скелетних м'язів (рис. 4.7). Поєднання саркопенії і динапенії було зареєстровано у 38,2 % хворих з нутритивною недостатністю. Цікаво, що саркопенія реєструвалась також у третини хворих із задовільним нутритивним станом за PG-SGA, що може вказувати на те, що втрата маси скелетних м'язів при ЦП обумовлена не лише мальнутрицією.

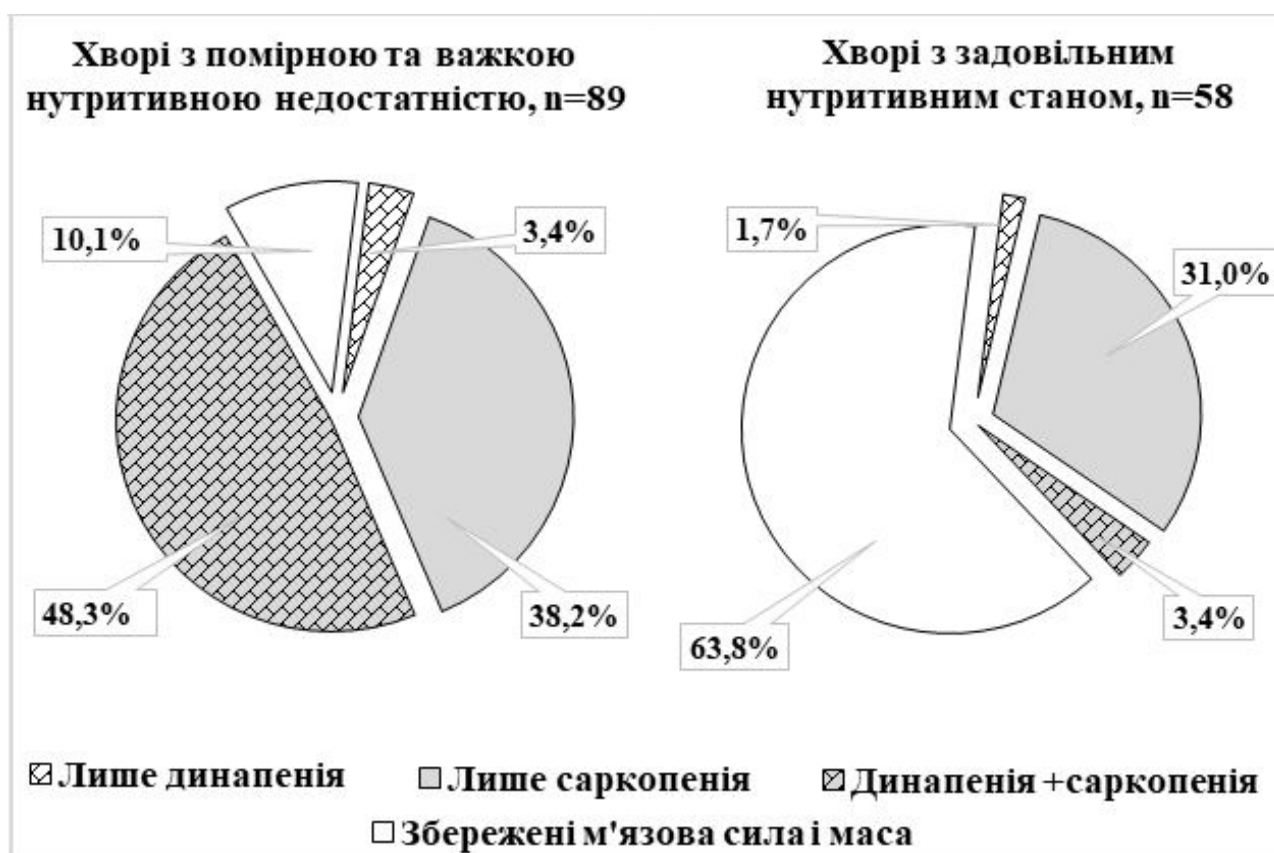


Рис. 4.7. Поширеність саркопенії, динапенії та їх поєднання у хворих на ЦП залежно від нутритивного стану.

Як видно з табл. 4.8, пацієнти з саркопенією частіше мали алкогольну етіологію ЦП, ніж пацієнти з нормальним нутритивним станом. Втрата маси скелетних м'язів асоціювалась з більшою важкістю основного захворювання. Середній бал за MELD та СТР у саркопенічних хворих був достовірно вищим, ніж у хворих з нормальною масою скелетних м'язів. Серед саркопенічних хворих достовірно зростала частка осіб

з виразним асцитом, гідротораксом, маніфестною печінковою енцефалопатією, гіпоальбумінемією. Вміст загального білірубіну, протромбіновий час у пацієнтів з саркопенією були достовірно вищими, ніж у пацієнтів із збереженою масою скелетних м'язів.

Таблиця 4.8.

Клінічна характеристика хворих та основні показники важкості ЦП залежно від стану скелетних м'язів.

Показники	Нормальна м'язова маса n=53	Саркопенія (знижені SMI, PMI або TRMT) n=94
Вік (роки), M ± SD	58,1 ± 11,5	54,0 ± 11,8*
Чоловіки, n (%)	24 (45,3)	33 (35,1)
Жінки, n (%)	29 (54,7)	61 (64,9)
Вірусна (HBV, HCV) етіологія, n (%)	17 (32,1)	9 (9,57)*
Алкогольна етіологія, n (%)	19 (35,8)	66 (70,2)*
Змішана (вірусна, алкогольна) етіологія, n (%)	17 (32,1)	19 (20,2)
Асцит 1 ступеню, n (%)	25 (47,2)	24 (25,5)*
Асцит 2 – 3 ступеню, n (%)	18 (33,9)	60 (63,8)*
Тромбоцити (*10 ⁹ /л), M ± SD	182 ± 77,4	135 ± 65,5*
Креатинін сироватки крові, (мкмоль/л), Me (P ₂₅ – P ₇₅)	76,0 (69,5 – 92,5)	76,5 (69,0 – 117)
Гепаторенальний синдром, n (%)	7 (13,2)	18 (19,1)
Гідроторакс, n (%)	5 (9,43)	24 (25,5)*
Печінкова енцефалопатія I стадії, n (%)	10 (18,9)	34 (36,2)*
Печінкова енцефалопатія II–III стадії, n (%)	1 (1,89)	37 (39,4)*
Загальний білірубін сироватки крові (мкмоль/л), Me (P ₂₅ – P ₇₅)	24,1 (17,1 – 43,7)	60,0 (36,0 – 98,0)*
Протромбіновий час (MHB), Me (P ₂₅ – P ₇₅)	2,18 (1,60 – 2,57)	2,91 (2,30 – 3,30)*
Альбумін сироватки крові (г/л), M ± SD	37,31 ± 5,34	30,80 ± 4,93*
Альбумін < 30 г/л, n (%)	6 (11,3)	42 (44,6)*
СТР, M ± SD	7,58 ± 1,97	10,42 ± 1,88*
MELD, M ± SD	19,04 ± 8,50	29,13 ± 7,08*

Примітки: * – p < 0,05

Обвід м'язів плеча та сила стискання кисті виявляли слабкий зв'язок, а SMI, PMI та TRMT – помірний зв'язок з шкалами важкості ЦП СТР та MELD (табл. 4.9).

Таблиця 4.9.

Коефіцієнти кореляції між шкалами важкості ЦП та показниками структурно-функціонального стану скелетних м'язів (r, Spearman's).

Показники стану скелетних м'язів	СТР	MELD
Обвід м'язів плеча:		
○ чоловіки, n = 102	-0,387 *	-0,348 *
○ жінки, n = 59	-0,451 *	-0,304 *
SMI:		
○ чоловіки, n = 90	-0,499 *	-0,461 *
○ жінки, n = 57	-0,580 *	-0,391 *
PMI:		
○ чоловіки, n = 90	-0,502 *	-0,427 *
○ жінки, n = 57	-0,578 *	-0,526 *
TRMT:		
○ чоловіки, n = 90	-0,524 *	-0,454 *
○ жінки, n = 57	-0,563 *	-0,512 *
Сила стискання кисті:		
○ чоловіки, n = 102	-0,360 *	-0,307 *
○ жінки, n = 59	-0,475 *	-0,455 *

Примітка: * – $p < 0,001$

Таким чином, саркопенія виявляється у переважної більшості хворих на ЦП із мальнутрицією та третини хворих на ЦП із задовільним нутритивним станом. Втрата маси скелетних м'язів асоціюється із збільшенням важкості ЦП та основних його проявів, – портальної гіпертензії та печінкової недостатності. Тому в подальшому ми мали намір визначити, чи впливає саркопенія на виживаність хворих на ЦП.

4.3. Вплив саркопенії на виживання хворих на цироз печінки

З метою вивчення впливу саркопенії на виживання хворих на ЦП нами було проведено проспективне дослідження. 147 пацієнтів пройшли первинне обстеження і в подальшому спостерігались протягом 489 діб (інтерквартильний проміжок 293 – 639). Протягом цього часу від ускладнень ЦП померли 50 хворих.

Аналіз даних первинного обстеження засвідчив, що пацієнти, які померли протягом періоду спостереження, мали менші показники маси скелетних м'язів, ніж пацієнти, які вижили (табл. 4.10). Частота саркопенії серед чоловіків та жінок, у яких в

подальшому розвинулись фатальні ускладнення ЦП, була майже вдвічі вищою, ніж в групі порівняння.

Таблиця 4.10.

Показники маси скелетних м'язів хворих на ЦП, які вижили та померли протягом періоду спостереження (M ± SD, %).

Показники	Хворі на ЦП чоловіки		Хворі на ЦП жінки	
	Вижили, n = 59	Померли, n = 31	Вижили, n = 38	Померли, n = 19
SMI, см ² /м ²	52,31 ± 6,86	46,02 ± 5,60*	39,03 ± 5,19	33,90 ± 5,04*
PMI, см ² /м ²	7,29 ± 1,89	6,10 ± 1,47*	4,66 ± 1,73	3,13 ± 1,31*
TPMT, мм/м	12,78 ± 2,82	11,02 ± 2,65*	8,41 ± 1,78	6,12 ± 1,60*
Саркопенія (знижені SMI, PMI або TPMT), n (%)	34 (47,8)	27 (87,1)*	16 (40,0)	15 (78,9)*

Примітка: * – p < 0,01

Вплив саркопенії на виживаність хворих був вивчений нами в аналізі Каплана-Мейера. Підсумкові дані випадків смерті на момент закінчення спостереження наведені в табл. 4.11.

Таблиця 4.11.

Підсумкова таблиця випадків смерті хворих на ЦП залежно від показників структурно-функціонального стану скелетних м'язів, n = 147.

Показники маси скелетних м'язів		Кількість хворих, n	Померло, n	Цензуровані випадки, n
SMI	Нормальний	62	8	54
	Знижений	85	42	43
PMI	Нормальний	72	14	58
	Знижений	75	36	39
TPMT	Нормальний	73	14	59
	Знижений	74	36	38
SMI або PMI або TPMT	Нормальні	53	6	47
	Хоча б один знижений	94	44	50

Криві виживання Каплана-Мейєра засвідчили, що пацієнти з низькими значеннями SMI, PMI, TPMT, або хоча б одного із них, мають достовірно меншу виживаність, ніж пацієнти з нормальними значеннями цих показників (рис. 4.8). Криві виживання розходились уже в перші 100 діб спостереження і продовжували розходитись в наступні 300 діб.

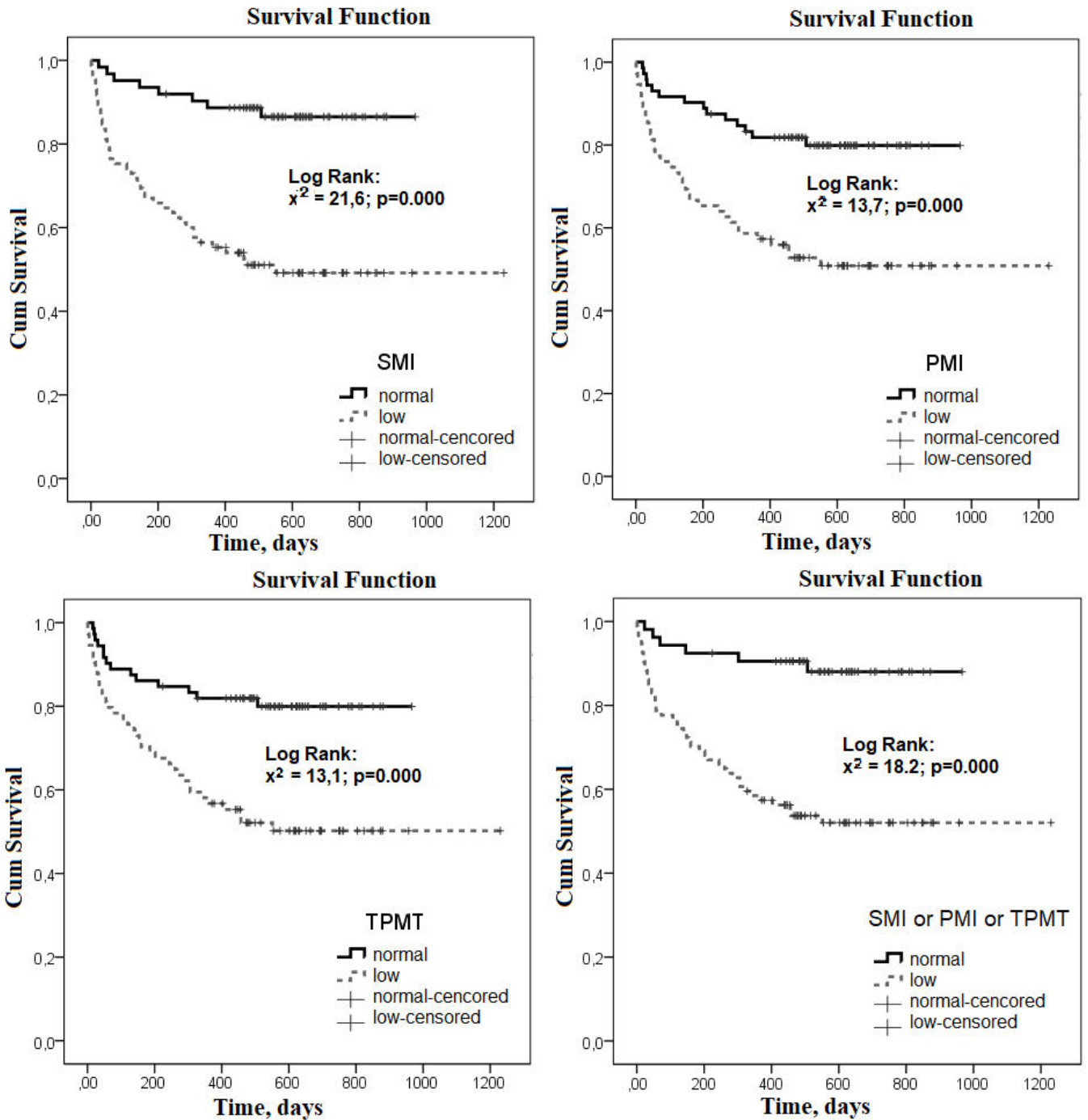


Рис. 4.8. Аналіз виживаності Каплана-Мейєра залежно від показників маси скелетних м'язів.

Середній очікуваний час дожиття у пацієнтів з низькими значеннями SMI був достовірно меншим і складав $685,2 \pm 60,3$ проти $865,4 \pm 33,8$ діб ($p < 0,05$) у пацієнтів з нормальними значеннями SMI. Найбільша різниця у виживаності саркопенічних та несаркопенічних хворих реєструвалась на 12 місяці спостереження і зберігалась на 18 місяці спостереження (табл. 4.12).

Таблиця 4.12.

Очікуваний час дожиття та кумулятивна пропорція дожиття хворих на ЦП залежно від саркопенії.

Параметри		Очікуваний час дожиття, доби		Кумулятивна пропорція дожиття		
		M ± m	95% CI	6 місяців	12 місяців	18 місяців
SMI	Нормальний	$865,4 \pm 33,8$	799 – 931	0,935	0,887	0,865
	Знижений	$685,2 \pm 60,3$	567 – 803	0,671	0,553	0,511
PMI	Нормальний	$810,1 \pm 37,9$	736 – 884	0,903	0,818	0,799
	Знижений	$702,3 \pm 64,0$	576 – 827	0,667	0,573	0,528
TPMT	Нормальний	$802,2 \pm 39,7$	724 – 879	0,861	0,819	0,799
	Знижений	$703,0 \pm 63,6$	579 – 827	0,703	0,568	0,502
SMI або PMI або TPMТ	Нормальні	$874,1 \pm 35,8$	804 – 944	0,943	0,905	0,880
	Хоча б один знижений	$717,2 \pm 56,9$	606 – 829	0,702	0,585	0,520

Для визначення предикторів пов'язаної з ЦП смертності нами була застосована модель пропорційних ризиків Кокса. Одномірний регресійний аналіз засвідчив, що чоловіча стать та алкогольна етіологія ЦП не були достовірно пов'язані з виживанням хворих (табл. 4.13). Прояви важкої портальної гіпертензії та печінкової недостатності, такі як асцит 2 – 3 ступеню, гідроторакс, печінкова енцефалопатія II – III стадії, загальний білірубін сироватки крові > 50 мкмоль/л, альбумін сироватки крові < 30 г/л, тромбоцити $< 100 \cdot 10^9$ /л достовірно асоціювались зі смертністю хворих на ЦП. Низькі показники маси скелетних м'язів SMI, PMI, та TPMТ достовірно впливали на час настання смерті у нашій когорті хворих на ЦП.

Оскільки саркопенія частіше виявлялась у пацієнтів з важкими проявами ЦП, ми мали на меті з'ясувати, чи має саркопенія незалежний вплив на виживання. Багатовимірний регресійний аналіз Кокса засвідчив, що лише печінкова енцефалопатія, гіпоальбумінемія та зниження маси скелетних м'язів були незалежними предикторами смертності хворих на ЦП (табл. 4.14). Найвищий коефіцієнт відносного ризику

Таблиця 4.13.

Одновимірний регресійний аналіз Кокса залежності часу дожиття від показників важкості ЦП та маси скелетних м'язів.

Показники	HR	95 % CI	p
Стать (чоловіча)	0,913	0,516 – 1,616	0,754
Етіологія (алкогольна)	1,428	0,634 – 3,216	0,390
Асцит (2 – 3 ступеню)	6,246	1,854 – 21,05	0,003
Гідроторакс	4,170	2,361 – 7,367	0,000
Печінкова енцефалопатія (II – III стадія)	4,216	2,201 – 8,077	0,000
Білірубін сироватки крові (> 50 мкмоль/л)	2,023	1,153 – 3,550	0,014
Альбумін сироватки крові (< 30 г/л)	3,980	2,265 – 6,994	0,000
Протромбіновий час, МНВ (> 2)	2,129	0,995 – 4,557	0,052
Тромбоцити (< 100*10 ⁹ /л)	2,154	1,217 – 3,815	0,008
Креатинін сироватки крові (> 133 мкмоль/л)	1,610	0,805 – 3,220	0,178
Саркопенія (низький SMI, ≤ 52,2 / 39,3 см ² /м ²)	5,040	2,363 – 10,75	0,000
Саркопенія (низький PMI, ≤ 6,44 / 3,49 см ² /м ²)	3,039	1,638 – 5,638	0,000
Саркопенія (низький TPMT, ≤ 11,1 / 7,42 мм/м)	2,976	1,604 – 5,522	0,001
Саркопенія (низький SMI, PMI або TPMT)	5,269	2,243 – 12,38	0,000

виникнення смертності був отриманий в моделі, яка використовувала низькі показники SMI або PMI або TPMT (HR 3,65; p = 0,021). Такі пацієнти мали 78,5 % шанс більш раннього виникнення фатальних ускладнень ЦП, ніж пацієнти із збереженою м'язовою масою.

Таблиця 4.14.

Багатовимірний регресійний аналіз Кокса залежності часу дожиття від показників важкості ЦП та маси скелетних м'язів.

Показники	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
	Модель 1: низький SMI			Модель 2: низький PMI		
Асцит (2 – 3 ступеню)	1,145	0,515 – 2,550	0,737	0,805	0,367 – 1,765	0,588
Гідроторакс	1,419	0,649 – 3,100	0,381	1,502	0,698 – 3,230	0,298
Печінкова енцефалопатія (II – III стадія)	2,117	1,000 – 4,497	0,049	2,490	1,176 – 5,275	0,017
Білірубін сироватки крові (> 50 мкмоль/л)	1,612	0,906 – 2,867	0,104	1,670	0,929 – 3,002	0,086
Альбумін сироватки крові (< 30 г/л)	2,656	1,440 – 4,897	0,002	2,926	4,605 – 5,333	0,000
Тромбоцити (< 100 * 10 ⁹ /л)	1,442	0,776 – 2,679	0,246	1,185	0,632 – 2,222	0,597
Саркопенія	2,664	1,191 – 5,959	0,017	2,193	1,021 – 4,709	0,044
Показники	Модель 3: низький TRMT			Модель 4: низькі SMI, PMI або TRMT		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Асцит (2 – 3 ступеню)	0,768	0,358 – 1,732	0,553	0,909	0,422 – 1,958	0,807
Гідроторакс	1,786	0,822 – 3,881	0,143	1,495	0,699 – 3,197	0,300
Печінкова енцефалопатія (II – III стадія)	2,278	1,069 – 4,854	0,033	2,127	1,009 – 4,489	0,049
Білірубін сироватки крові (> 50 мкмоль/л)	1,519	0,846 – 2,730	0,162	1,389	0,771 – 2,504	0,274
Альбумін сироватки крові (< 30 г/л)	2,614	1,416 – 4,825	0,002	2,723	1,497 – 4,953	0,001
Тромбоцити (< 100 * 10 ⁹ /л)	1,252	0,670 – 2,344	0,479	1,298	0,700 – 2,406	0,408
Саркопенія	2,214	1,032 – 4,750	0,041	3,653	1,216 – 10,97	0,021

Таким чином, втрата маси скелетних м'язів є типовим ускладненням ЦП. Саркопенія реєструється у 63,9 % хворих на ЦП, а саркопенія в поєднанні з динапенією реєструється у 27,7% хворих на ЦП. Частота саркопенії зростає по мірі збільшення важкості нутритивної недостатності від 34,4 % у пацієнтів із задовільним нутритивним станом до 89,9 % у пацієнтів з мальнутрицією. Радіологічні показники маси

скелетних м'язів SMI, PMI та TPMT є об'єктивними маркерами саркопенії у хворих на ЦП, мають значну діагностичну узгодженість та високу прогностичну цінність у передбаченні летального випадку. Застосування усіх трьох індексів дозволяє виявляти більшу кількість хворих із зниженою масою скелетних м'язів.

Зниження маси скелетних м'язів асоціюється із збільшенням важкості ЦП. Радіологічні показники маси скелетних м'язів SMI, PMI та TPMT достовірно корелюють зі шкалами CTP та MELD. Частота саркопенії зростає від 4,3 % при ЦП класу А до 54,9 та 89,0 % при ЦП класів В та С, відповідно. Частка осіб з виразним асцитом, гідротораксом, маніфестною печінковою енцефалопатією, гіпоальбумінемією серед саркопенічних хворих є вищою. Пацієнти з саркопенією мають достовірно меншу виживаність, ніж пацієнти із збереженою масою скелетних м'язів. SMI, PMI та TPMT є незалежними предикторами пов'язаної з ЦП смертності. Зниження хоча б одного із трьох показників маси скелетних м'язів асоціюється з найбільшим відносним ризиком фатальних ускладнень ЦП.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Моцюк, В.М., & Пентюк, Н. О. (2021). Діагностичне та прогностичне значення показників товщини та площі поперекового м'язу у хворих на цироз печінки, ускладнений саркопенією. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(4), 551-558. [https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-06](https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-06)
2. Motsiuk, V. M., & Pentiuk, N. O. (2022). Radiological psoas muscle parameters as a reliable tool for detection of sarcopenia and prediction of short-term survival in liver cirrhosis. *Reports of Morphology*, 28(3), 5-13. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28\(3\)-01](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28(3)-01)
3. Motsiuk, V.M., & Pentiuk, N.O. (2020). *Sarcopenia in patients with liver cirrhosis: prevalence and relation to severity of disease*. Biomedical Perspectives II: Abstract book of International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists, Sumy (page 63).

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, КИШКОВОЇ МІКРОБНОЇ ТРАНСЛОКАЦІЇ ТА ДИСБАЛАНСУ МІОКІНІВ НА НУТРИТИВНИЙ СТАН, СТАН СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ ТА ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ НА ДЕКОМПЕНСОВАНИЙ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Ми показали, що мальнутриція та саркопенія є поширеними прогноз-модифікуючими ускладненнями ЦП та асоціюються із зниженням виживаності хворих. Механізми виникнення нутритивної недостатності та втрати маси скелетних м'язів при ЦП є недостатньо вивченими. Зменшення споживання енергії внаслідок дієтичних обмежень, анорексії, зміни смаку, порушення травлення та всмоктування внаслідок портальної гіпертензії та холестазу, глибокі зміни обміну білків, жирів, вуглеводів внаслідок печінкової недостатності, порушення гормональної, адипокінової та міокінової регуляції, зміни амінокислотного складу крові імовірно причетні до розвитку мальнутриції та саркопенії при ЦП [19, 248].

Підвищена проникність кишечника, транслокація бактерій та їх компонентів в системний кровоплин, індукція системної запальної відповіді відіграють провідну роль в прогресуванні ЦП, розвитку гемодинамічних порушень та поліорганної недостатності [252]. Не виключено, що кишкова мікробна транслокація та системне запалення можуть бути причетні до розвитку нутритивної та м'язової недостатності при ЦП [216]. Гіперкатаболізм, інтенсивні процеси глікогенолізу, ліполізу та протеолізу, пріоритезація обміну речовин на потреби імунної системи, що виникають при системному запаленні, можуть мати негативний вплив на нутритивний стан хворих [131]. Прозапальні цитокіни можуть бути залучені також і до молекулярних шляхів атрофії скелетних м'язів [46, 134]. Залишається не визначеним, якою мірою кишкова мікробна транслокація та системне запалення причетні до розвитку мальнутриції та саркопенії при ЦП.

В останні роки доведено, що скелетні м'язи мають властивості ендокринного органу, оскільки синтезують та виділяють сигнальні пептиди, міокіни, які реалізують

свою дію аутокринним, паракринним або ендокринним способом. Міокіни регулюють м'язову силу та масу, забезпечують зв'язок між скелетними м'язами та іншими органами, залучені в регуляцію витрат енергії, метаболізму вуглеводів та ліпідів, функції печінки, чутливості до інсуліну, запальних реакцій [229, 232]. Не виключено, що порушення продукції міокінів може негативно впливати на стан скелетних м'язів. Нещодавно було показано, що розвиток саркопенії при старінні асоціюється із зменшенням продукції міокінів, що промотують ріст та диференціацію скелетних м'язів (апеллін, декорин, інсуліноподібний фактор росту-1, ірисин) та підвищенням секреції міостатину, який спричиняє катаболізм і атрофію м'язів [157]. Дані щодо ролі міокінів в патогенезі мальнутриції та саркопенії при ЦП обмежені. Наразі не відомо, чи можуть циркулюючі міокіни слугувати біомаркерами мальнутриції та саркопенії та мати самостійну прогностичну цінність у хворих на ЦП.

Метою даного розділу дослідження стало оцінити зв'язок серологічних маркерів кишкової мікробної транслокації, системного запалення, рівня циркулюючих міокінів з нутритивним станом, структурно-функціональним станом скелетних м'язів та виживанням хворих на декомпенсований ЦП.

В розділі наведені результати обстеження 74 пацієнтів з декомпенсованим ЦП, серед них 8 хворих на ЦП вірусної, 49 – алкогольної та 17 – вірусно-алкогольної етіології. ЦП класу В за СТР мали 24 хворих, класу С – 50 хворих. Середній бал за MELD складав $28,5 \pm 7,04$. Гостра декомпенсація ЦП стала причиною госпіталізації у 39 пацієнтів. Жодний із хворих не мав клінічних ознак гострої інфекції, шлунково-кишкової кровотечі, гострої-на-хронічну печінкової недостатності. Протягом періоду подальшого спостереження внаслідок ускладнень ЦП померли 42 пацієнти.

5.1. Зв'язок сироваткових маркерів кишкової мікробної транслокації та системного запалення з нутритивним станом, станом скелетних м'язів та виживаністю хворих на декомпенсований ЦП

Отримані нами дані засвідчили, що вміст LBP, IL-6 та CRP в сироватці крові хворих на декомпенсований ЦП не характеризується нормальним розподілом та коливається в значних межах (табл. 5.1). Наші дані свідчать, що ознаки системного

запалення, низького або помірного ступеня, виявляється у багатьох хворих на декомпенсований ЦП. Зокрема 44 (59,5 %) пацієнтів мали підвищений (≥ 5 мг/л) рівень CRP в сироватці крові. У 24 (32,4 %) пацієнтів рівень CRP втричі перевищував верхню межу референтних величин. Підвищений вміст ІЛ-6 (≥ 7 пг/мл) мали 38 (51,4 %) хворих, а у 18 (24,3 %) пацієнтів вміст ІЛ-6 втричі перевищував верхню межу референтних величин. Рівень маркера кишкової мікробної транслокації LBP корелював з рівнями CRP та ІЛ-6 в сироватці крові (коефіцієнт кореляції $r = 0,427$ та $0,486$, відповідно, $p < 0,001$).

Таблиця 5.1.

Метрологічні параметри вмісту LBP, ІЛ-6 та CRP у хворих на декомпенсований ЦП, n = 74.

Показники	M \pm m	σ	Me	Перцентилі					
				P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
LBP (нг/мл)	48,61 \pm 5,63	48,5	33,4	3,25	4,84	9,80	67,1	134	152
ІЛ-6 (пг/мл)	11,89 \pm 1,37	11,8	7,68	0,95	1,23	2,93	18,2	33,1	38,3
CRP (мг/л)	12,12 \pm 1,64	14,1	5,52	0,28	0,71	2,76	17,3	25,3	40,1

Маркери кишкової мікробної транслокації та системного запалення виявляли деяку залежність від важкості ЦП (табл. 5.2). Так рівні LBP та ІЛ-6 в сироватці крові були достовірно вищими у хворих на ЦП класу С за СТР та у пацієнтів з виразною печінковою енцефалопатією. Вміст LBP був достовірно вищим при маніфестному асциті, вміст ІЛ-6 – при важкій гіпоальбумінемії, вміст CRP – при виразній печінковій енцефалопатії. Кореляційний аналіз засвідчив, що LBP виявляв слабкий зв'язок з важкістю асциту, печінкової енцефалопатії та шкалою СТР ($r = 0,416$, $0,363$ та $0,365$, відповідно, $p < 0,01$), однак не корелював з рівнем альбуміну крові та шкалою MELD ($r = -0,227$, $0,116$, відповідно, $p > 0,05$). ІЛ-6 та CRP корелювали з рівнем альбуміну сироватки крові ($r = -0,293$ та $-0,306$, відповідно, $p < 0,01$), важкістю печінкової енцефалопатії ($r = 0,313$ та $0,336$, відповідно, $p < 0,01$) та шкалою СТР ($r = 0,275$ та $0,329$, відповідно, $p < 0,05$), але не корелювали зі ступенем асциту ($r = 0,147$, $0,139$, відповідно, $p > 0,05$) та шкалою MELD ($r = 0,165$, $0,124$, відповідно, $p > 0,05$).

Таблиця 5.2.

Вміст LBP, ІЛ-6 та CRP в сироватці крові залежно від важкості ЦП, Me (P₂₅–P₇₅).

Показники важкості ЦП		LBP (нг/мл)	ІЛ-6 (пг/мл)	CRP (мг/л)
СТР	Клас В, n = 24	22,6 (5,51 – 37,3)	4,21 (1,39 – 14,4)	3,76 (2,39 – 15,6)
	Клас С, n = 50	43,5 (10,2 – 99,9) p = 0,023	9,80 (3,76 – 22,2) p = 0,026	8,21 (3,17 – 20,8) p = 0,166
MELD	≥ 29 балів, n = 39	22,8 (8,70 – 60,2)	5,90 (2,74 – 16,5)	5,39 (2,56 – 21,9)
	< 29 балів, n = 35	42,8 (10,2 – 98,6) p = 0,204	9,30 (3,01 – 21,9) p = 0,233	5,81 (3,25 – 15,4) p = 0,791
Асцит	0-1 ступеня, n = 48	20,7 (5,50 – 42,3)	5,62(2,82 – 17,0)	5,53 (2,39 – 15,8)
	2-3 ступеня, n = 26	77,1 (30,5 – 131) p = 0,000	10,3 (4,06 – 24,5) p = 0,096	13,2 (3,24 – 22,3) p = 0,167
Печінкова енцефало- патія	0-1 стадії, n = 28	20,8 (5,62 – 34,4)	3,49 (1,97 – 13,0)	3,33 (1,97 – 5,97)
	2-3 стадії, n = 46	47,8 (14,4 – 106) p = 0,002	9,80 (3,31 – 23,7) p = 0,004	13,9 (3,31 – 22,3) p = 0,006
Альбумін сироватки крові	≥ 30 г/л, n = 37	22,8 (6,81 – 43,7)	4,21 (1,80 – 10,4)	2,56 (2,47 – 15,2)
	< 30 г/л, n = 37	45,8 (10,2 – 96,3) p = 0,056	13,8 (5,22 – 26,3) p = 0,001	8,21 (2,98 – 23,0) p = 0,114

Відповідно до шкали PG-SGA лише 18 (24,3 %) обстежених хворих мали задовільний нутритивний стан, 26 (35,1 %) хворих – помірну мальнутрицію, 30 (40,5 %) – важку мальнутрицію. Встановлено, що погіршення нутритивного стану хворих асоціювалось з посиленням явищ кишкової мікробної транслокації та системного запалення (рис. 5.1). Медіана рівнів LBP та ІЛ-6 у пацієнтів з помірною нутритивною недостатністю була вдвічі вищою, а у пацієнтів з важкою нутритивною недостатністю – у 7 разів вищою, ніж у пацієнтів із задовільним нутритивним станом. Підвищені рівні ІЛ-6 та CRP реєструвались у 86,7 та 73,3 % хворих з важкою мальнутрицією. Кореляційний аналіз засвідчив наявність помірного зв'язку між LBP, ІЛ-6, CRP та цифровою шкалою PG-SGA ($r = 0,549, 0,434$ та $0,453$, відповідно, $p < 0,005$).

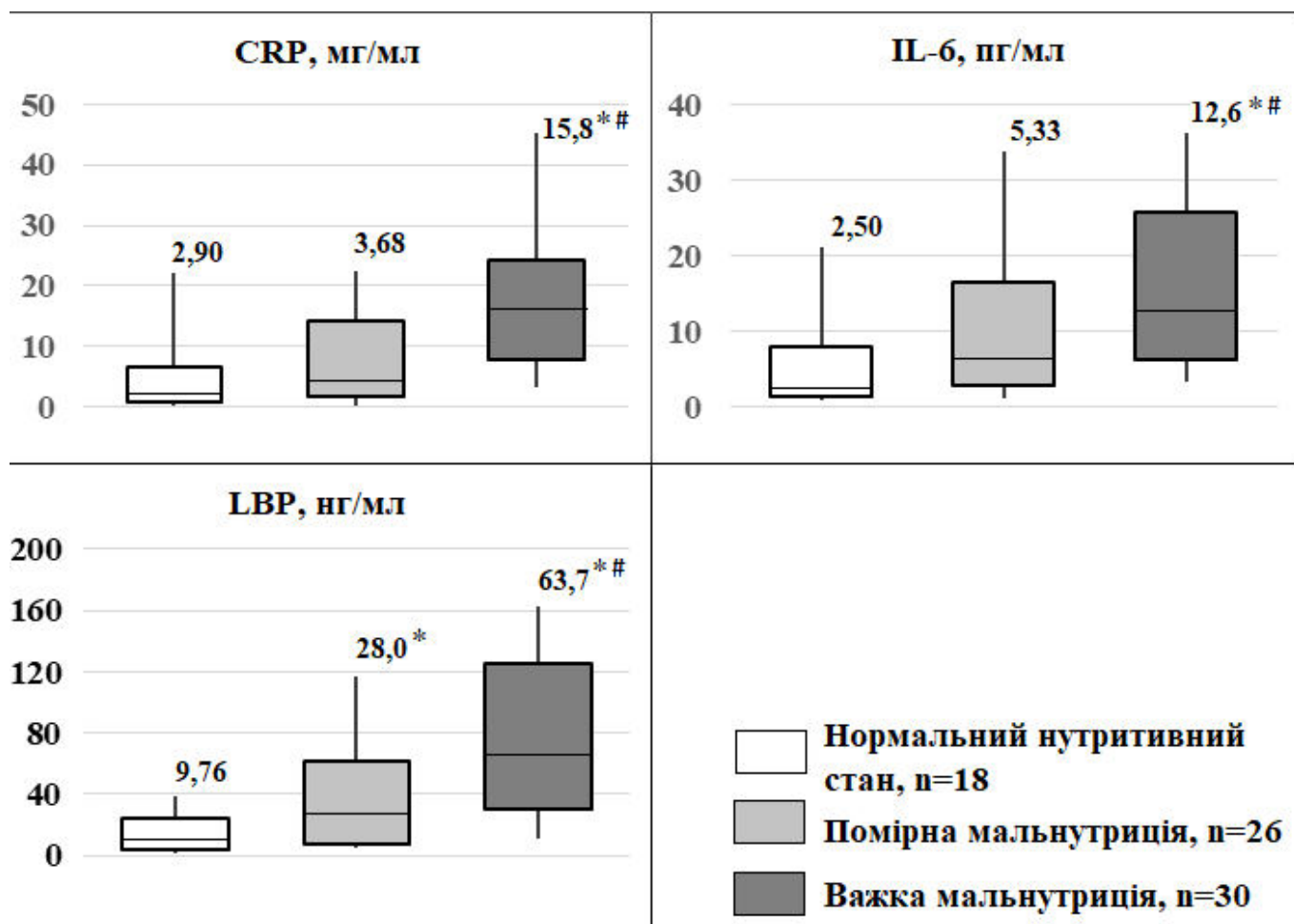


Рис. 5.1. Вміст LBP, IL-6 та CRP в сироватці крові хворих на декомпенсований ЦП залежно від нутритивного стану за PG-SGA.

Примітки:

1. Верхня і нижня межа боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_{10} та P_{90} , лінія всередині боксу – P_{50} .
2. * – $p < 0,01$ порівняно з нормальним нутритивним станом; # – $p < 0,01$ порівняно з помірною мальнутрицією

Саркопенія та динапенія були виявлені у 55 (74,3 %) та 34 (45,9 %) обстежених нами хворих, відповідно. Зниження маси та сили скелетних м'язів у хворих на ЦП асоціювалось із збільшенням рівнів LBP, IL-6 та CRP. Так пацієнти з саркопенією мали достовірно, у 5 – 8 разів вищі медіани сироваткових рівнів маркерів кишкової мікробної транслокації та системного запалення, ніж пацієнти з нормальною масою скелетних м'язів (рис. 5.2). У пацієнтів з динапенією вміст LBP, IL-6 та CRP був достовірно вищим, ніж у пацієнтів із збереженою м'язовою силою (17,5 (5,19 – 41,7)

проти 57,7 (22,7 – 99,9) нг/мл; 3,73 (1,90 – 8,70) проти 16,4 (6,28 – 25,8) пг/мл; 3,30 (1,81 – 7,71) проти 15,7 (5,49 – 23,7) мг/л; відповідно, $p < 0,001$).

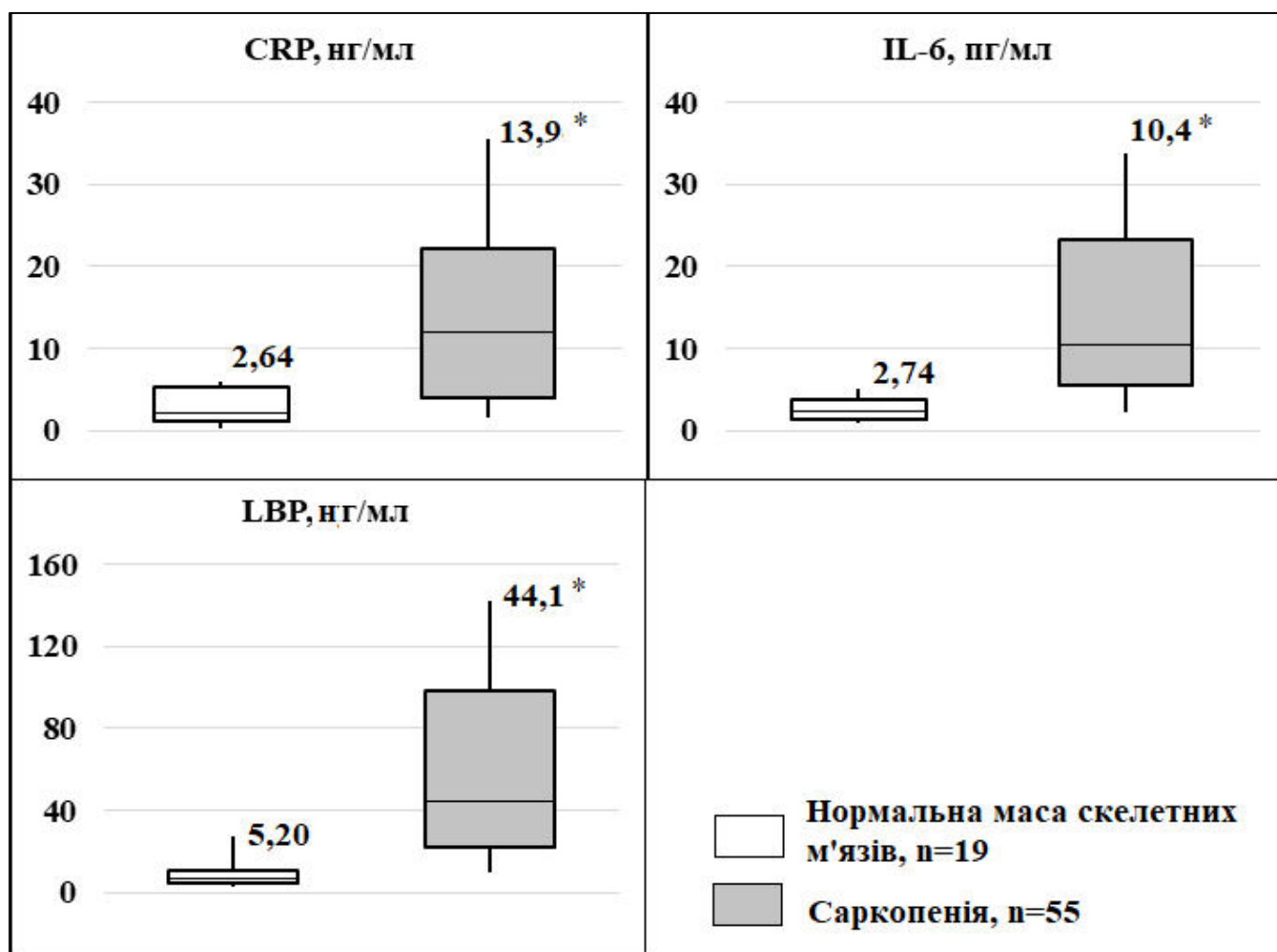


Рис. 5.2. Вміст LBP, IL-6 та CRP в сироватці крові хворих на декомпенсований ЦП залежно від маси скелетних м'язів.

Примітки:

1. Верхня і нижня межа боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_{10} та P_{90} , лінія всередині боксу – P_{50} .
2. * – $p < 0,01$ порівняно з нормальною масою скелетних м'язів (нормальні значення SMI, PMI, TPMT).

Як видно з табл. 5.3, сироваткові рівні LBP, IL-6 та CRP виявляли помірної сили обернені кореляційні зв'язки з радіологічними індексами маси скелетних м'язів SMI, PMI та TPMT, а також слабкі кореляційні зв'язки з силою стискання кисті, як у чоловіків так і у жінок.

Таблиця 5.3.

Коефіцієнти кореляції між рівнем LBP, IL-6 і CRP та показниками маси та сили скелетних м'язів (r).

Показники	LBP	IL-6	CRP
Сила стискання кисті, чоловіки, n = 45	-0,317*	-0,415**	-0,461**
Сила стискання кисті, жінки, n = 29	-0,338**	-0,427**	-0,423*
SMI, чоловіки, n = 45	-0,517**	-0,518**	-0,603**
SMI, жінки, n = 29	-0,614**	-0,652**	-0,607**
PMI, чоловіки, n = 45	-0,497**	-0,420**	-0,462**
PMI, жінки, n = 29	-0,565**	-0,557**	-0,609**
TRMT, чоловіки, n = 45	-0,516**	-0,542**	-0,502**
TRMT, жінки, n = 29	-0,598**	-0,605**	-0,521**

Примітки: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$

ROC аналіз засвідчив, що підвищені сироваткові рівні маркерів мікробної транслокації та запалення з прогнозують наявність мальнутриції та саркопенії (рис. 5.3). Найбільшу прогностичну цінність мав LBP. Площа під кривою прогнозування важкої мальнутриції за PG-SGA та саркопенії склала 0,746 та 0,861, відповідно, $p = 0,000$. IL-6 та CRP мали зіставну прогностичну цінність щодо прогнозування саркопенії.

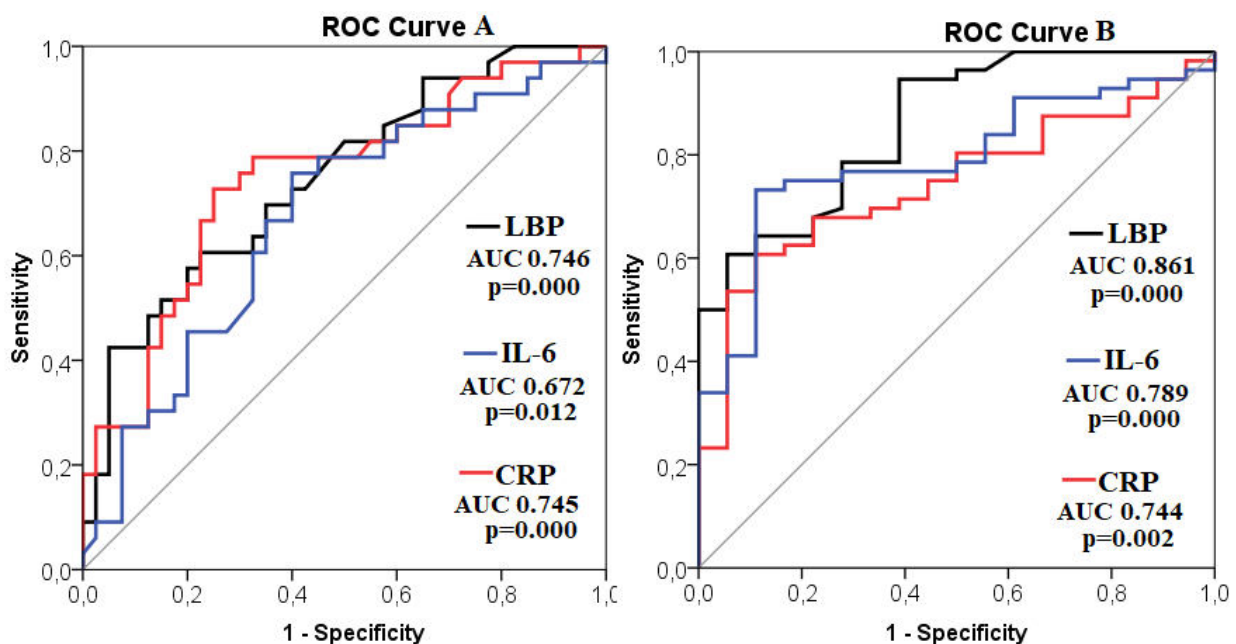


Рис. 5.3. ROC-криві тесту прогнозування важкої мальнутриції (А) та саркопенії (В) у хворих на декомпенсований ЦП залежно від рівня LBP, IL-6, CRP.

Отримані нами дані засвідчили, що кишкова мікробна транслокація та системне запалення мають несприятливий вплив на виживання хворих. Як видно з табл. 5.4, пацієнти, які померли, мали достовірно вищі значення LBP, IL-6, CRP при первинному обстеженні, ніж пацієнти, які вижили.

Таблиця 5.4.

Вміст LBP, IL-6, CRP в сироватці крові хворих на ЦП, які померли та вижили протягом періоду спостереження, Me (P₂₅ – P₇₅).

Хворі на декомпенсований ЦП	LBP, нг/мл	IL-6, пг/мл	CRP, мг/мл
Вижили, n = 32	17,5 (5,51 – 35,8)	3,73 (2,16 – 6,82)	3,23 (1,62 – 5,97)
Померли, n = 42	50,7 (18,8 – 100) p = 0,002	16,2 (6,07 – 25,8) p = 0,000	15,1 (4,99 – 23,6) p = 0,000

З метою визначення зв'язку між рівнями маркерів кишкової мікробної транслокації, запалення та виживаністю хворих на декомпенсований ЦП, пацієнти були поділені на групи з умовно високими (вище від Me в обстеженій нами когорті) та умовно низькими (нижче Me) значеннями LBP, IL-6 та CRP. Підсумкові дані випадків смерті на момент закінчення спостереження наведені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5.

Підсумкова таблиця випадків смерті хворих на ЦП залежно від рівнів LBP, IL-6 та CRP, n = 74.

Показники		Кількість хворих, n	Померло, n	Цензуровані випадки, n
LBP	< 33,4 пг/мл	37	13	24
	≥ 33,4 пг/мл	37	29	8
IL-6	< 7,68 пг/мл	37	14	23
	≥ 7,68 пг/мл	37	28	9
CRP	< 5,52 мг/л	37	13	24
	≥ 5,52 мг/л	37	29	8

Аналіз Каплана – Мейєра засвідчив, що виживаність пацієнтів з ЦП та умовно високими концентраціями LBP, IL-6 та CRP в сироватці крові була достовірно меншою, ніж у пацієнтів з умовно низькими значеннями цих медіаторів (рис. 5.4).

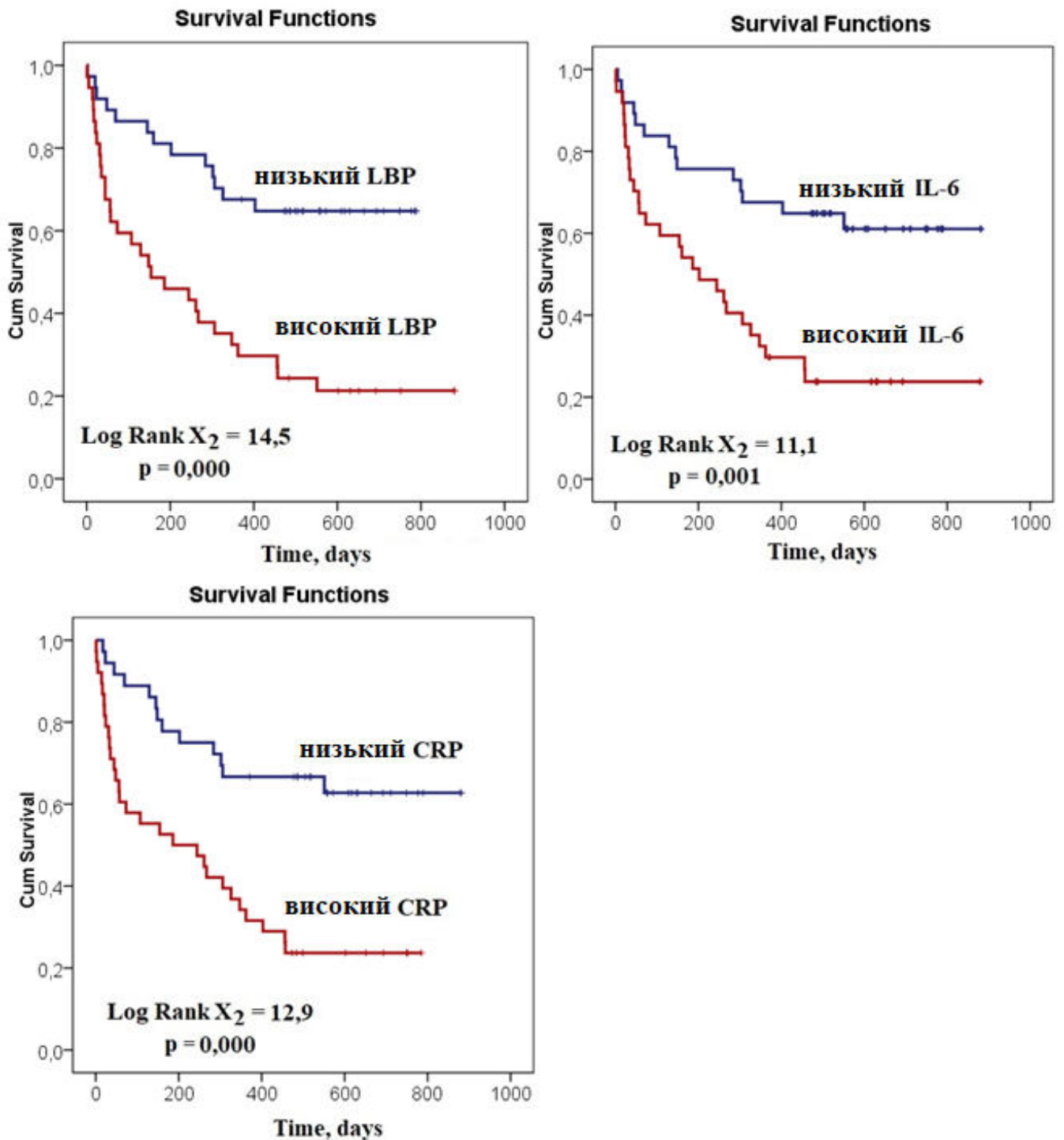


Рис. 5.4. Аналіз виживаності Каплана – Мейера залежно від рівня LBP, IL-6 та CRP в сироватці крові хворих на декомпенсований ЦП.

Середній очікуваний час дожиття хворих з умовно високими рівнями маркерів кишкової мікробної транслокації та системного запалення був достовірно меншим, ніж у хворих з умовно низькими рівнями (табл. 5.6).

Таблиця 5.6.

Середній очікуваний час дожиття хворих на декомпенсований ЦП залежно від рівнів LBP, IL-6 та CRP в сироватці крові.

Показники		Очікуваний час життя, доби	
		M ± m	95% CI
LBP	< 33,4 нг/мл	573,1 ± 49,8	476 – 671
	≥ 33,4 нг/мл	310,0 ± 54,1*	203 – 416
IL-6	< 7,68 пг/мл	611,2 ± 58,7	495 – 726
	≥ 7,68 пг/мл	327,1 ± 54,9*	219 – 435
CRP	< 5,52 мг/л	625,2 ± 57,9	512 – 739
	≥ 5,52 мг/л	301,0 ± 48,8*	205 – 396

Примітка: * – $p < 0,05$

Таким чином, мікробна транслокація та системне запалення у хворих на декомпенсований ЦП асоціюються з розвитком нутритивної недостатності, саркопенії та зменшенням виживаності.

5.2. Зв'язок сироваткових рівнів міостатину та ірисину з нутритивним станом, станом скелетних м'язів та виживаністю хворих на декомпенсований цироз печінки

Персентильний розподіл рівнів циркулюючих міокінів міостатину та ірисину наведений в табл. 5.7. Встановлено, що вміст міостатину у пацієнтів чоловічої статі був вищим, ніж у жінок та складав, відповідно, 5,25 (3,31 – 7,24) проти 3,55 (1,95 – 6,40) нг/мл. Рівень ірисину у хворих чоловіків та жінок достовірно не відрізнявся та складав, відповідно, 1,52 (1,10 – 3,63) проти 2,04 (1,11 – 3,63) нг/мл. Вміст міостатину обернено корелював з вмістом ірисину (коефіцієнт кореляції $r = -0,407$, $p = 0,000$).

Сироваткові рівні міокінів у хворих на декомпенсований ЦП були слабо пов'язані з важкістю основного захворювання (табл. 5.8). У хворих на ЦП класу С вміст міостатину був достовірно вищим, а вміст ірисину – достовірно нижчим, ніж у хворих на ЦП класу В, однак рівні цих міокінів не корелювали з бальною шкалою

Таблиця 5.7.

Метрологічні параметри вмісту міостатину та ірисину у хворих на декомпенсований ЦП.

Групи	M ± m	σ	Me	Персентилі						
				P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅	
Міостатин, нг/мл	Усі хворі, n=74									
	4,62 ± 0,30	2,60	4,51	0,88	1,15	2,34	6,39	8,11	9,72	
	Чоловіки, n= 45									
	5,25 ± 0,41	2,72	5,25	0,76	1,42	3,31	7,24	9,23	10,2	
	Жінки, n= 29									
	3,65 ± 0,37*	1,99	3,55	0,85	0,98	1,95	5,19	6,40	6,94	
Ірисин, нг/мл	Усі хворі, n=74									
	2,30 ± 0,19	1,65	1,72	0,39	0,66	1,11	3,22	5,24	6,13	
	Чоловіки, n= 45									
	2,14 ± 0,24	1,61	1,52	0,29	0,68	1,10	2,73	5,27	5,94	
	Жінки, n= 29									
	2,51 ± 0,32	1,71	2,04	0,34	0,46	1,11	3,63	5,25	6,34	

Примітка: * – p < 0,05 порівняно з чоловіками

важкості ЦП СТР (r = 0,228, -0,268, відповідно, p > 0,05). Пацієнти з маніфестною енцефалопатією мали вищі рівні міостатину, а пацієнти з важкою гіпоальбумінемією – вищі рівні міостатину та нижчі рівні ірисину в сироватці крові. Міостатин та ірисин слабо корелювали з рівнем альбуміну в сироватці крові (r = -0,307, 0,397, відповідно, p < 0,05), але не корелювали з прогностичною шкалою MELD (r = 0,152, -0,223, відповідно, p > 0,05) та важкістю асцити (r = -0,036, -0,088, відповідно, p > 0,05).

Таблиця 5.8.

Вміст міокінів в сироватці крові залежно від важкості ЦП, Me (P₂₅ – P₇₅).

Показники важкості ЦП		Міостатин, нг/мл	Ірисин, нг/мл
СТР	Клас В, n = 24	2,96 (1,33 – 6,29)	2,93 (1,20 – 4,43)
	Клас С, n = 50	5,15 (3,31 – 6,46) p=0,036	1,47 (1,07 – 2,23) p=0,036

Таблиця 5.8., продовження

Показники важкості ЦП		Міостатин, нг/мл	Ірисин, нг/мл
MELD	≥ 29, n = 39	4,13 (1,46 – 6,52)	2,11 (1,24 – 4,11)
	< 29, n = 35	4,99 (3,38 – 6,30) p=0,200	1,45 (0,98 – 2,53) p=0,070
Асцит	0 – 1 ступінь, n = 48	4,55 (2,08 – 6,36)	2,10 (1,19 – 4,09)
	2 – 3 ступінь, n = 26	4,51 (2,88 – 6,43) p=0,760	1,37 (1,07 – 2,15) p=0,083
Печінкова ен-цефалопатія	0 – 1 стадія, n = 28	3,22 (1,38 – 5,79)	2,57 (1,20 – 4,38)
	2 – 3 стадія, n = 46	5,19 (3,36 – 6,71) p=0,008	1,53 (1,05 – 2,23) p=0,071
Альбумін	≥ 30 г/л, n = 37	3,99 (1,53 – 6,18)	2,24 (1,27 – 4,07)
	< 30 г/л, n = 37	5,22 (3,30 – 6,95) p=0,031	1,45 (0,97 – 2,18) p=0,016

Розвиток мальнутриції та саркопенії при декомпенсованому ЦП асоціюються з підвищенням рівня міостатину і зниженням рівня ірисину в сироватці крові (рис. 5.5).

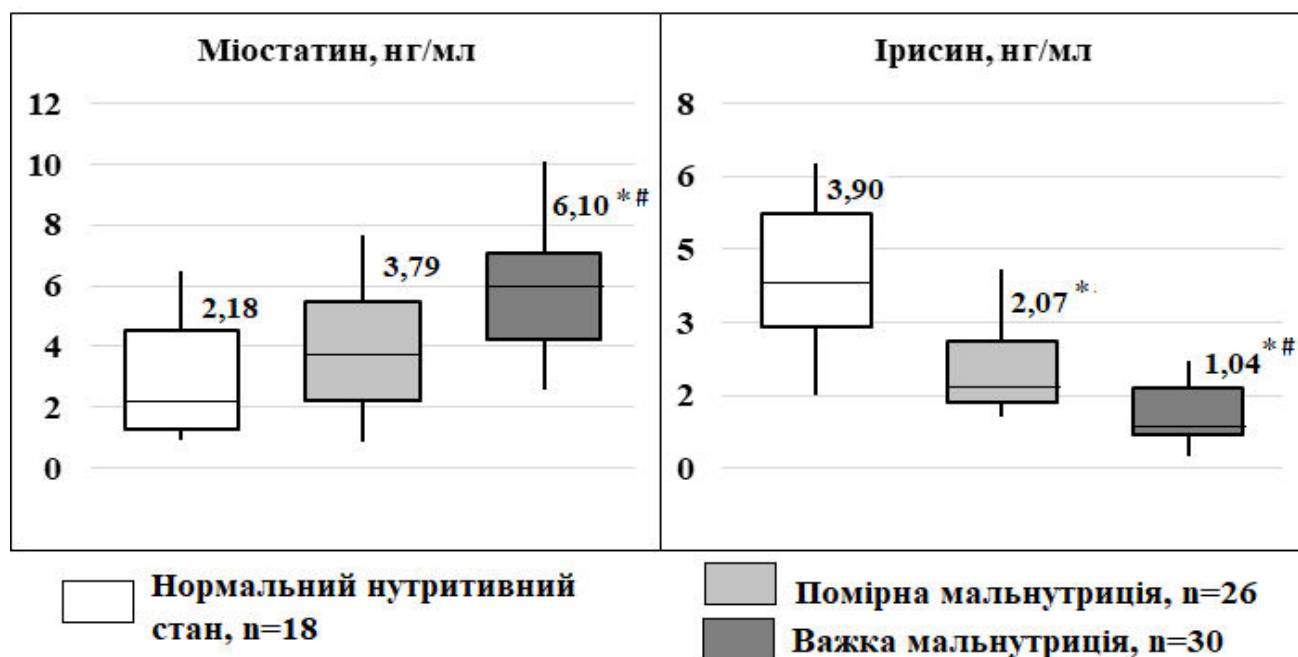


Рис. 5.5. Вміст міокінів в крові у хворих на ЦП залежно від нутритивного стану.

Примітки: 1. Верхня і нижня межа боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_{10} та P_{90} , лінія всередині боксу – P_{50} .

2. * – $p < 0,01$ порівняно з нормальним нутритивним станом; # – $p < 0,01$ порівняно з помірною мальнутрицією

Вміст міостатину у хворих з важкою мальнутрицією був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з помірною мальнутрицією або задовільним нутритивним станом. Міостатин слабо корелював з бальною шкалою оцінки нутритивного стану PG-SGA ($r = 0,394, p < 0.005$). Більшу залежність від нутритивного стану хворих виявляв ірисин, – його вміст достовірно знижувався по мірі збільшення важкості нутритивної недостатності. Ірисин мав вищий за модулем кореляційний зв'язок з бальною шкалою PG-SGA, ніж міостатин сироватки крові ($r = -0,615, p < 0,005$).

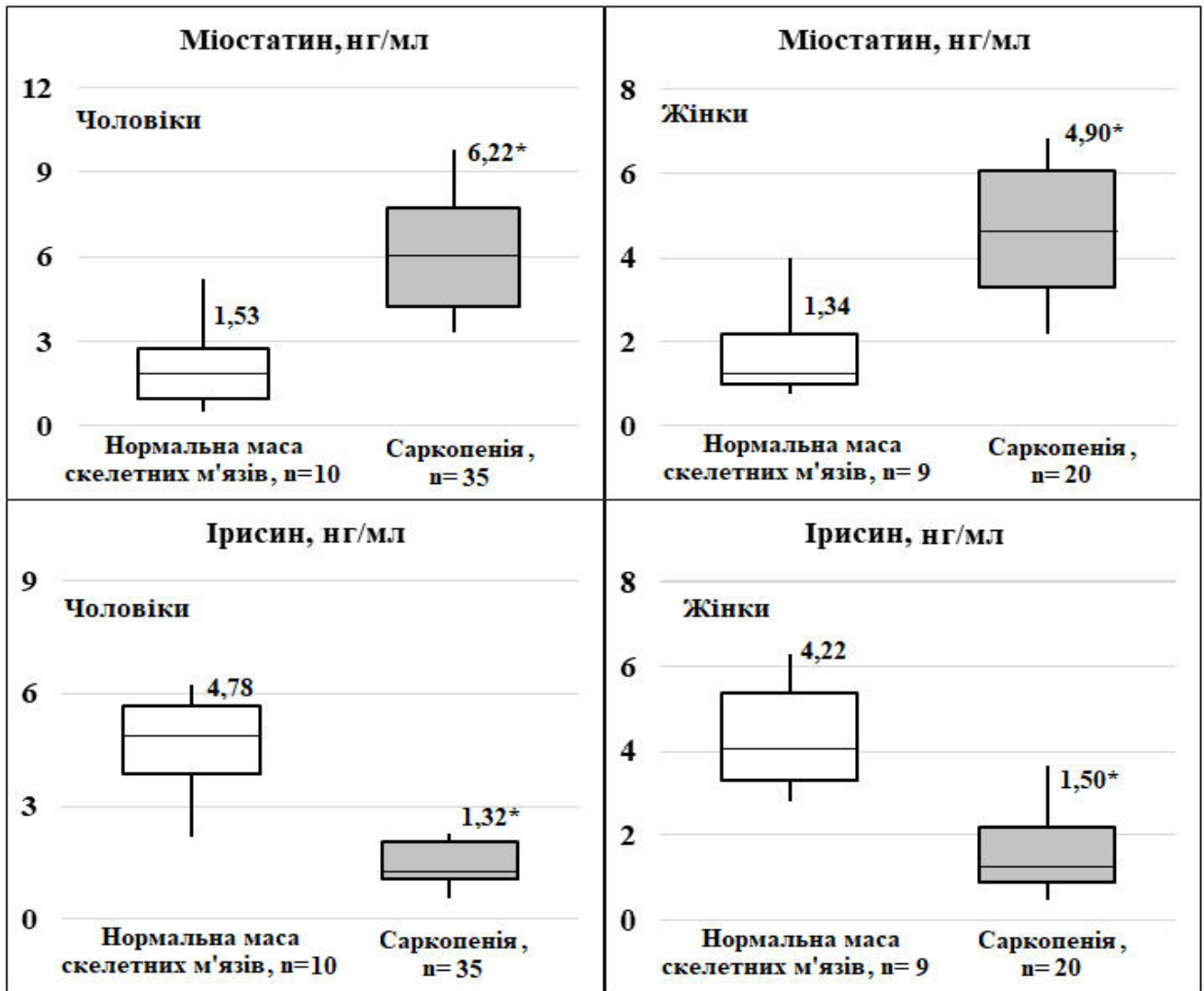


Рис. 5.6. Вміст міостатину та ірисину в сироватці крові хворих на декомпенсований ЦП залежно від маси скелетних м'язів.

Примітки:

1. Верхня і нижня межа боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_{10} та P_{90} , лінія всередині боксу – P_{50} .
2. * – $p < 0,02$ порівняно з нормальною масою скелетних м'язів.

Рівні циркулюючих міокінів виявляли тісну залежність від показників маси та сили скелетних м'язів. Медіани концентрації міостатину у саркопенічних чоловіків і жінок були практично втричі вищими, а концентрації ірисину вдвічі нижчими, ніж у пацієнтів із збереженою м'язовою масою (рис. 5.6). У чоловіків і жінок з динапенією вміст міостатину був достовірно вищим, ніж у чоловіків і жінок із збереженою м'язовою масою (6,59 (4,78 – 8,83) проти 3,85 (1,61 – 5,89) та 5,19 (2,38 – 6,33) проти 2,98 (1,34 – 3,99) нг/мл, відповідно, $p < 0,02$).

Кореляційний аналіз засвідчив, що міостатин демонструє помірної сили обернені кореляційні зв'язки з радіологічними показниками маси скелетних м'язів та слабкі обернені кореляційні зв'язки з показником сили скелетних м'язів (табл. 5.9). Ірисин виявляв менші за модулем, ніж міостатин, прямі кореляційні зв'язки з показниками маси та сили м'язів.

Таблиця 5.9.

Коефіцієнти кореляції між рівнем міостатину та ірисину та показниками маси та сили скелетних м'язів (r).

Показники	Міостатин, нг/мл	Ірисин, нг/мл
Сила стискання кисті, чоловіки, n = 45	-0,464**	0,357**
Сила стискання кисті, жінки, n = 29	-0,446**	0,305*
SMI, чоловіки, n = 45	-0,644**	0,430**
SMI, жінки, n = 29	-0,608**	0,408**
PMI, чоловіки, n = 45	-0,547**	0,433**
PMI, жінки, n = 29	-0,601**	0,336**
TRMT, чоловіки, n = 45	-0,505**	0,374**
TRMT, жінки, n = 29	-0,545**	0,433**

Примітки: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$

В ROC аналізі встановлено, що рівень міостатину в сироватці крові дозволяє надійно прогнозувати наявність саркопенії у хворих на декомпенсований ЦП (AUC 0,834 та 0,827 для чоловіків і жінок, $p < 0,01$, відповідно). Точки відсікання рівня міостатину для прогнозування саркопенії у чоловіків та жінок, склали 4,20 нг/мл (Se 77,1 %, Sp 80,0 %) та 2,72 (Se 85,0 %, Sp 77,8 %) нг/мл, відповідно. Ірисин сироватки крові

хворих дозволяв з високою імовірністю прогнозувати наявність нутритивної недостатності (AUC 0,830; $p < 0,001$). Точка відсікання рівня ірисину для прогнозування важкої мальнутириції за PG-SGA складала 1,78 (Se 83,3 %, Sp 72,1 %) нг/мл.

Таблиця 5.10.

Площа під кривою прогнозування мальнутириції та саркопенії залежно від рівня міокінів в сироватці крові хворих на декомпенсований ЦП.

Показники		AUC	p	95 % CI
Важка нутритивна недостатність за PG-SGA	Міостатин (усі пацієнти), n = 74	0,652	0,036	0,501 – 0,802
	Ірисин (усі пацієнти), n = 74	0,830	0,000	0,712 – 0,914
Саркопенія: знижені SMI, РМІ або TRMT	Міостатин (чоловіки), n = 45	0,834	0,003	0,674 – 0,995
	Міостатин (жінки), n = 29	0,827	0,007	0,667 – 0,987
	Ірисин (усі пацієнти), n = 74	0,639	0,074	0,478 – 0,794

Наші дані засвідчили, що дисміокінемія асоціюється з несприятливим прогнозом. Як видно з рис. 5.7, пацієнти, які померли, мали достовірно вищі значення міостатину і нижчі значення ірисину при первинному обстеженні, ніж хворі, які вижили.

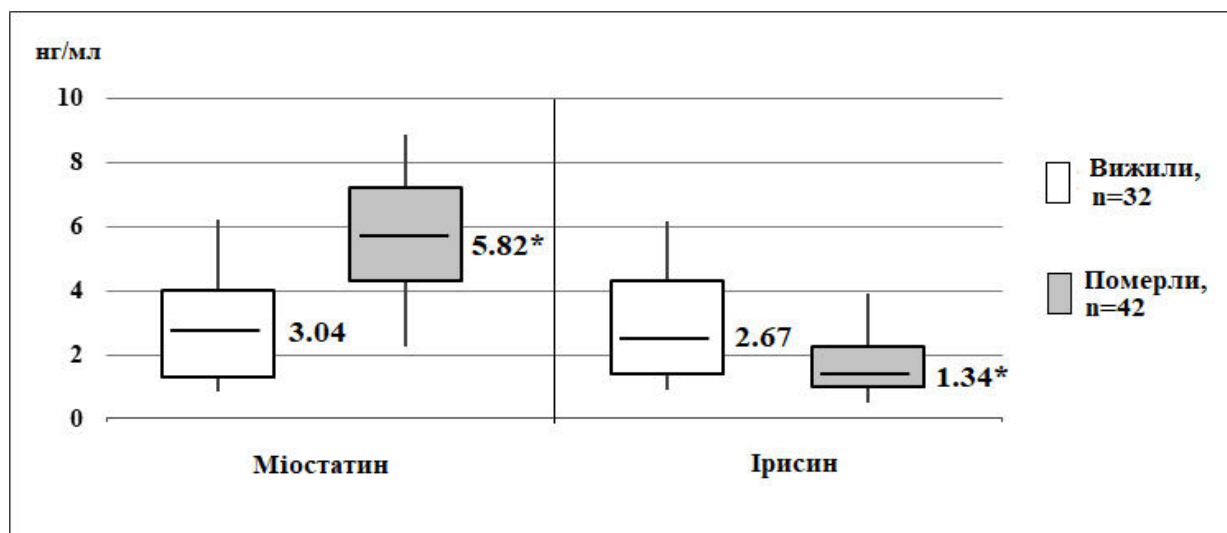


Рис. 5.7. Міостатин та ірисин сироватки крові при первинному обстеженні пацієнтів, які померли та вижили протягом періоду спостереження.

Примітки:

1. Верхня і нижня межа боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_{10} та P_{90} , лінія всередині боксу – P_{50} .

2. * – $p < 0,005$

Для визначення зв'язку між циркулюючими рівнями міокінів та виживаністю пацієнти були розподілені на групи з відносно високими (вище Me) та відносно низькими (нижче Me) значеннями міокінів. Виживаність хворих наведена в табл. 5.11.

Таблиця 5.11.

Підсумкова таблиця випадків смерті хворих на ЦП залежно від рівня міостатину та ірисину в сироватці крові.

Показники		Кількість хворих, n	Померло, n	Цензуровані випадки, n
Міостатин, нг/мл	< 5,25/3,55 у чоловіків/жінок	36	11	25
	≥ 5,25/3,55 у чоловіків/жінок	38	31	7
Ірисин, нг/мл	≥ 1,72	39	18	21
	< 1,72	35	24	11

Аналіз Каплана – Мейера засвідчив, що виживаність пацієнтів з умовно високими ($\geq 5,25$ нг/мл у чоловіків та $\geq 3,55$ нг/мл у жінок) значеннями міостатину була достовірно меншою, ніж у пацієнтів з низькими значеннями (рис. 5. 8). Пацієнти з умовно низькими рівнями ірисину ($< 1,72$ нг/мл у чоловіків та жінок) мали достовірно меншу виживаність, ніж пацієнти з умовно високими рівнями ірисину.

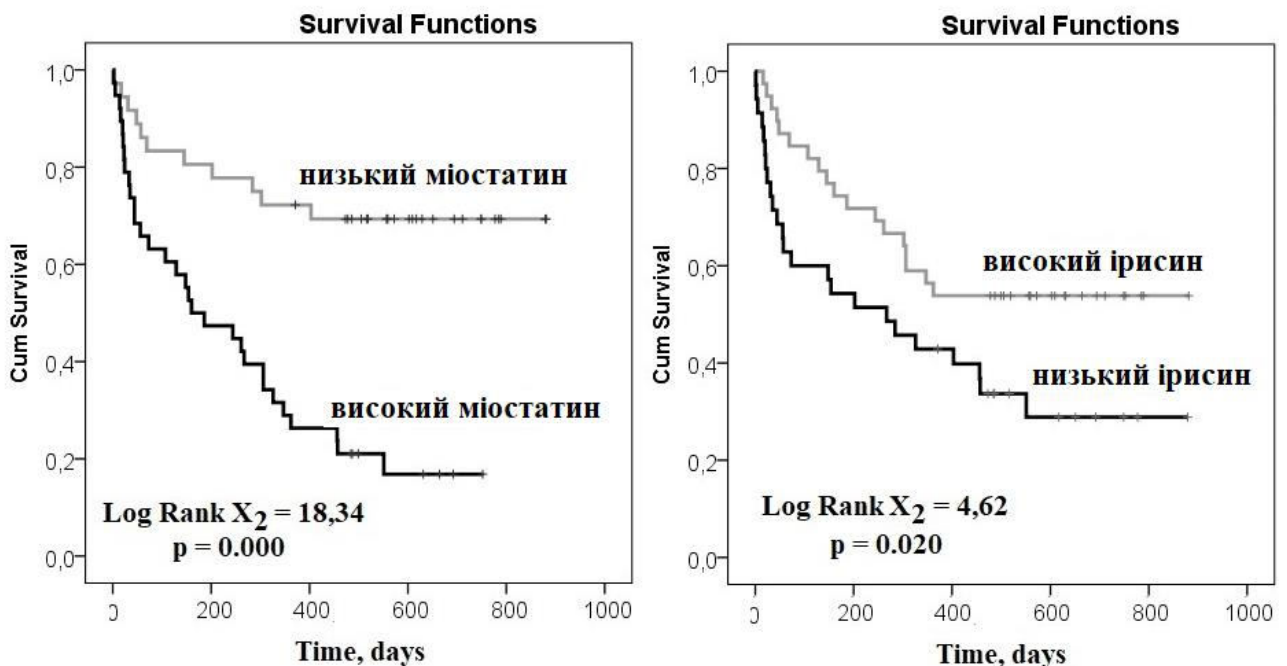


Рис. 5.8. Аналіз виживаності Каплана – Мейера залежно від рівня міостатину та ірисину в сироватці крові хворих на декомпенсований ЦП.

Середній очікуваний час дожиття хворих з високим рівнем міостатину та низьким рівнем ірисину був достовірно меншим, ніж в групах порівняння (табл. 5.12).

Таблиця 5.12.

Середній очікуваний час дожиття (добі) хворих на ЦП залежно від рівнів міостатину та ірисину в сироватці крові.

Показники		М ± m	95% CI
Міостатин, нг/мл	< 5,25/3,55 у чоловіків/жінок	653,9 ± 58,1	541 – 798
	≥ 5,25/3,55 у чоловіків/жінок	272,2 ± 42,8*	188 – 355
Ірисин, нг/мл	≥ 1,72	553,1 ± 58,1	440 – 667
	< 1,72	370,8 ± 61,3*	251 – 492

Примітка: * – $p < 0,05$

Таким чином, ми виявили тісний зв'язок між вміст міокінів міостатину та ірисину в сироватці крові хворих на декомпенсований ЦП та нутритивним станом та станом скелетних м'язів у хворих на декомпенсований ЦП. Було встановлено, що зростання рівня міостатину та зниження рівня ірисину асоціюються з погіршенням виживання хворих.

5.3. Вплив консервативної терапії на нутритивний стан та стан скелетних м'язів у хворих на декомпенсований ЦП

В попередніх розділах ми показали, що мальнутриція та саркопенія у хворих на ЦП асоціюються з більшою частотою ускладнень та зниженням виживання хворих. Сьогодні не відомо, чи може стандартна консервативна терапія ЦП мати позитивний вплив на нутритивний стан хворих та стан скелетних м'язів. Тому метою даного розділу дослідження стало визначити вплив стандартного, заснованого на рекомендаціях, консервативного лікування декомпенсованого ЦП на показники нутритивного стану, маси та сили скелетних м'язів, маркерів запалення, мікробної транслокації та міокінів сироватки крові.

Було обстежено 29 хворих на декомпенсований ЦП, 7 жінок та 22 чоловіка, середній вік $53,1 \pm 10,3$ років. Середній бал за СТР складав $10,91 \pm 1,11$, середній бал за MELD – $30,12 \pm 6,79$. Первинне та повторне обстеження хворих проводили з

інтервалом 1 місяць. Лікарські засоби та тривалість їх застосування наведені на рис. 5.9. Об'ємний лапароцентез з подальшою інфузією 20 % розчину альбуміну був виконаний у 18 пацієнтів. Ще 5 пацієнтів отримували замісну терапію альбуміном у зв'язку з важкою гіпоальбумінемією та масивним асцитично-набряковим синдромом. Норфлуксацин був призначений 12 пацієнтам з високим ризиком розвитку спонтанного бактеріального перитоніту. Усі хворі під час стаціонарного лікування отримували інфузії амінокислот з розгалуженим ланцюгом, неабсорбуючий дисахарид лактулозу та рифаксимін, 23 пацієнти – інфузії L-орнітину-L-аспартату. Залучені пацієнти мали достатню комплаєнтність та погодились з рекомендованими останніми настановами денним споживанням енергії (не менше 35 ккал/добу), споживанням білка (1,2 – 1,5 г/кг), включенням додаткових прийомів їжі (пізня вечеря та пізній сніданок). Протягом місяця спостереження жоден хворий не вибув з дослідження. В подальшому, протягом 551 (362 – 692) діб, дев'ять хворих померли від ускладнень ЦП.



Рис. 5.9. Лікарські засоби, тривалість їх застосування у обстежених хворих.

Терапія ЦП позитивно позначилась на нутритивному стані. Зміни стосувались таких доменів, як збільшення споживання їжі, фізичної активності, функціонування та об'єктивного огляду пацієнтів. Загальний бал PG-SGA зменшився (табл. 5.13).

Таблиця 5.13.

Вплив терапії на нутритивний стан хворих за PG-SGA (M ± SD), n = 29.

PG-SGA	Первинне обстеження	Через 1 місяць лікування
Блоки, призначені для заповнення пацієнтом, бали		
Блок 1. Вага	1,93 ± 1,49	1,83 ± 1,47
Блок 2. Споживання їжі	1,34 ± 0,81	0,93 ± 0,46*
Блок 3. Симптоми	3,79 ± 1,92	2,48 ± 1,40*
Блок 4. Активність і функціонування	1,59 ± 0,73	1,31 ± 0,54
Професійна оцінка, бали		
Додатки 1 – 4. Оцінка втрати ваги. Хвороба та її зв'язок з потребами в харчуванні. Метаболічні потреби. Огляд пацієнта	2,97 ± 0,91	2,38 ± 0,56*
Загальний бал PG-SGA	11,61 ± 4,60	8,93 ± 3,12*

Примітка: * – $p < 0,05$

Вдвічі зменшилась кількість хворих з важкою мальнутрицією та зросла кількість хворих із задовільним нутритивним станом за шкалою PG-SGA (рис. 5.10).

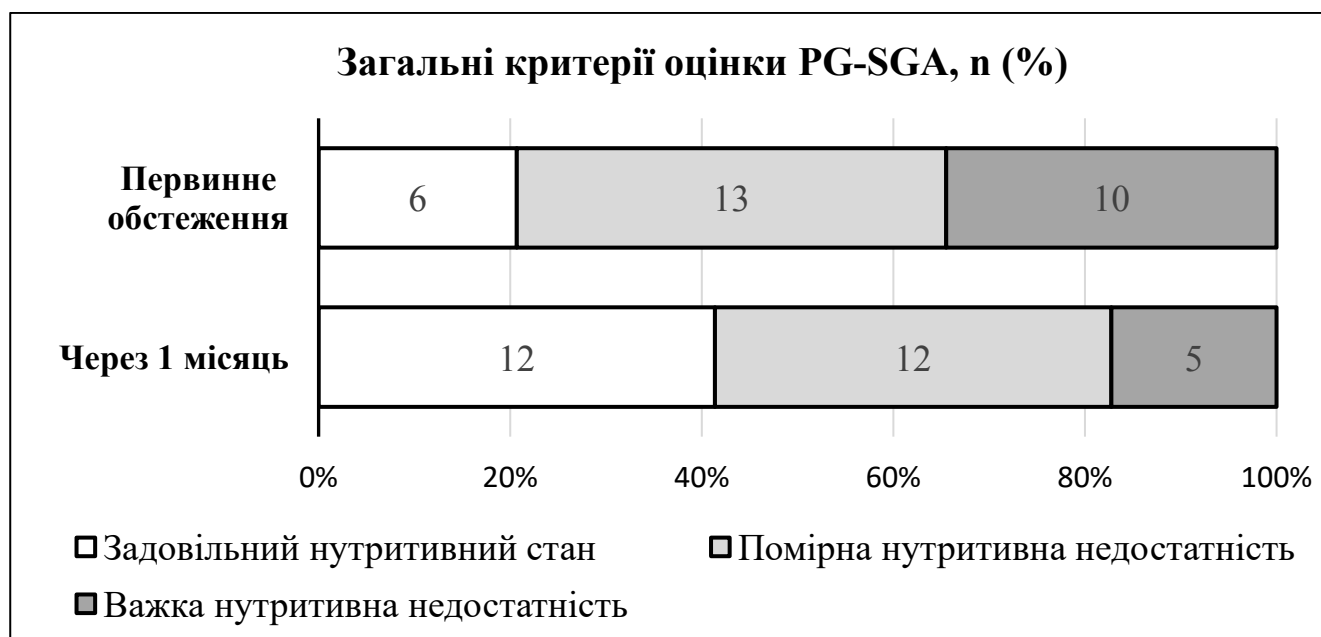


Рис. 5.10. Вплив консервативної терапії на частоту мальнутриції за PG-SGA у хворих на декомпенсований ЦП.

Середній бал клініко-лабораторної шкали CONUT через 1 місяць лікування зменшився і склав $5,03 \pm 1,61$ проти $6,45 \pm 2,29$ при первинному обстеженні ($p < 0,05$). Зменшення важкості мальнутриції мало місце у 19 з 29 пацієнтів (рис. 5. 11).

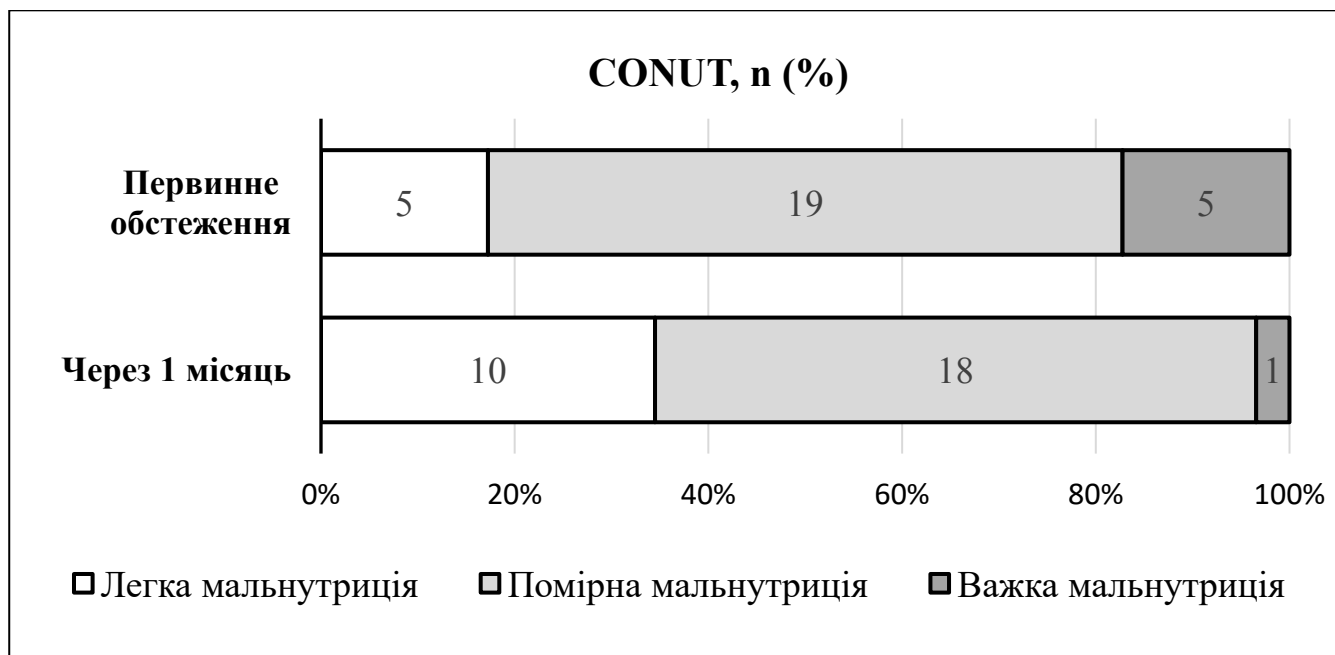


Рис. 5.11. Вплив консервативної терапії на частоту мальнутриції за CONUT у хворих на декомпенсований ЦП.

В той же час ми не виявили достовірної різниці антропометричних та динамометричних показників стану скелетної мускулатури протягом першого місяця лікування (табл. 5.14).

Таблиця 5.14.

Вплив консервативної терапії на антропометричні та динамометричні показники стану скелетних м'язів у хворих на декомпенсований ЦП ($M \pm SD$).

Показники	Первинне обстеження	Через 1 місяць лікування
Обвід м'язів плеча, см	$23,82 \pm 5,41$	$24,08 \pm 5,58$
Сила стискання кисті, кг	$27,91 \pm 9,07$	$28,77 \pm 8,64$

З'ясувалось, що стандартна терапія ЦП сприяє зменшенню явищ мікробної транслокації та системного запалення. Вміст LBP та IL-6 в сироватці крові хворих через 1 місяць спостереження достовірно знизився (табл. 5.15). Вміст ірисину в сироватці крові хворих зріс майже вдвічі, в той час як вміст міостатину достовірно не змінився.

Таблиця 5.15.

Вплив консервативної терапії на вміст маркерів кишкової мікробної транслокації, системного запалення та міокінів у хворих на декомпенсований ЦП, Me (P₂₅ – P₇₅).

Показники	Первинне обстеження	Через 1 місяць лікування
LBP (нг/мл), n = 14	21,5 (5,76 – 45,6)	4,37 (2,84 – 18,6) p = 0,031
IL-6 (пг/мл), n = 14	4,10 (2,17 – 11,7)	2,23 (1,34 – 4,65) p = 0,049
CRP (мг/л), n = 29	5,33 (2,89 – 14,3)	2,89 (2,09 – 4,22) p = 0,202
Міостатин (нг/мл), n = 14	3,62 (3,06 – 5,06)	3,71 (3,25 – 5,33) p = 0,730
Ірисин (нг/мл), n = 14	1,71 (1,23 – 2,93)	3,41 (2,58 – 5,09) p = 0,024

Таким чином, рекомендоване поточними настановами консервативне лікування хворих на декомпенсований ЦП протягом 1 місяця сприяє покращенню нутритивного стану, зменшенню явищ кишкової мікробної транслокації та системного запалення, зростання рівня анаболічного міокіну ірисину, однак практично не впливає на показники м'язової маси плеча, силу стискання кисті та вміст катаболічного міокіну міостатину в сироватці крові.

Підсумовуючи викладені в розділі дані, слід зазначити, що формування мальнутриції та саркопенії у хворих на декомпенсований ЦП асоціюється з посиленням явищ кишкової мікробної транслокації, системного запалення та дисбалансом катаболічних та анаболічних міокінів. Наші результати підтверджують думку про те, що оцінка циркулюючих рівнів маркера мікробної транслокації LBP, маркерів запалення IL-6 та CRP, міокінів міостатину та ірисину може бути корисною для оцінки та моніторингу нутритивного стану та стану скелетних м'язів у хворих на декомпенсований ЦП. Було доведено, що кишкова мікробна транслокація, системне запалення та дисміокінемія мають несприятливий вплив на виживання хворих на декомпенсований ЦП. Існуючі сьогодні підходи до консервативного лікування хворих на декомпенсований ЦП, в тому числі, і рекомендовані останніми настановами нутритивні втручання, покликані

збільшити калорійність їжі та споживання білка, дозволяють певною мірою покращити нутритивний стан хворих, однак практично не впливають на стан скелетних м'язів та рівень катаболічного мікіну міостатину в крові.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Motsiuk, V. M., & Pentiuk, N. O. (2022). Вплив бактеріальної транслокації та системного запалення на нутритивний стан, стан скелетних м'язів і виживання хворих на цироз печінки. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(4), 592-599. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(4\)-13](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-13)
2. Motsiuk, V. M., & Pentiuk, N. O. (2023). Serum myostatin and irisin as predictive biomarkers of sarcopenia, malnutrition and mortality in patients with decompensated liver cirrhosis. *Reports of Morphology*, 29(2), 18-25. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29\(2\)-03](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29(2)-03)

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЦП є термінальною стадією ХЗП та обумовлює понад 1,03 млн смертей у світі щороку [255]. Сьогодні ЦП розглядається як динамічний процес погіршення печінкової недостатності, портальної гіпертензії та розвитку асоційованих із ними ускладнень, – жовтяниці, асцити, кровотечі, енцефалопатії, ураження нирок, інфекційних ускладнень, та, врешті, поліорганної недостатності. Ефективні стратегії попередження прогресування ЦП відсутні, а трансплантація залишається малодоступним методом лікування декомпенсованого ЦП [277].

Оцінка прогнозу при ЦП є критично важливою для виявлення пацієнтів високого ризику та вибору оптимальної тактики лікування. Традиційні інструменти оцінки прогнозу СТР та MELD мають певні обмеження. Асцит та печінкова енцефалопатія, включені до СТР, є суб'єктивними показниками, а їх важкість змінюється під впливом терапії. Лабораторні показники СТР (протромбіновий час, білірубін, альбумін) мають рангову, а не лінійну інтерпретацію та обрані емпірично [148]. MELD враховує об'єктивні змінні (креатинін, білірубін, протромбіновий тест), однак менше ніж у 80 % хворих прогнозує короткострокове виживання [148, 223]. Вагомим недоліком обидвох інструментів є неврахування інших коморбідностей або ускладнень ЦП, зокрема, нутритивного стану хворих.

В останні роки доведено, що мальнутриція виникає у багатьох хворих та асоціюється з прогресуванням захворювання, збільшенням частоти ускладнень та, імовірно, зниженням виживаності [248]. В реальній клінічній практиці порушений нутритивний стан часто недооцінюється. Мальнутриція може бути прихованою у випадку затримки рідини, асцити або ожиріння. Клінічні настанови декларують, що оцінка, моніторинг нутритивного стану та відповідні нутритивні втручання мають вирішальне значення при ЦП [95, 215]. Однак оптимальні методи діагностики мальнутриції при ЦП залишаються не визначеними [45]. Інструменти оцінки, апробовані у онкологічних хворих, пацієнтів літнього віку, наразі не валідизовані у хворих на ЦП, а їх

прогностична цінність не відома. Ще однією перешкодою є відсутність перекладених та культурально адаптованих оригінальних англомовних інструментів, особливо тих, що містять залежні від пацієнта компоненти оцінки.

Завданням першого етапу дослідження стало оцінити діагностичну та прогностичну цінність клініко-анамнестичних (LDUST, GLIM, PG-SGA) та клініко-лабораторних (CONUT, NRI) інструментів та визначити найбільш надійні засоби діагностики мальнутриції при ЦП. LDUST та PG-SGA містять блоки, що заповнюються пацієнтом, тому до початку дослідження ми здійснили їх переклад та культуральну адаптацію.

Інструмент скринінгу LDUST був створений ASPEN у 2015 році для виявлення мальнутриції у амбулаторних хворих на ЦП [40]. В нашому дослідженні 78,3 % пацієнтів з ЦП мали мальнутрицію за LDUST (табл. 3.3). Зменшення споживання їжі відмічали 62,1 % хворих, втрату маси тіла за останній рік – 67,1 %, втрату підшкірного жиру та м'язів – 50,9 та 55,9 %, відповідно, затримку рідини та асцит – 83,2 %, зниження функціональних можливостей – 77,0 % хворих (табл. 3.2). Нещодавно було показано, що LDUST є простим для пацієнтів та швидким методом скринінгу та виявляє більше випадків мальнутриції, ніж інші скринінгові тести, такі як MUST, NRS-2002 та NRI [176, 103]. Проведене нами валідаційне дослідження україномовної версії LDUST засвідчило, що елементи опитування є зрозумілими та однозначними для пацієнтів, а відтворюваність результатів при повторному опитуванні є високою [6].

Критерії GLIM позиціонуються сьогодні як основний інструмент розширеної нутритивної оцінки в загальній популяції [53]. Метааналіз 20 досліджень, проведений Cederholm T. та Barazzoni R. (2023) та метааналіз 12 досліджень, проведений Alves L. F. et al. (2023), засвідчили, що критерії GLIM мають добру діагностичну та прогностичну цінність у пацієнтів літнього віку та стаціонарних пацієнтів [51, 17]. Дані щодо валідності GLIM при ЦП обмежені. Ми встановили, що частота мальнутриції за критеріями GLIM була зіставною з такою у LDUST та складала 70,8 % (табл. 3.5). Аналіз компонентів GLIM виявив певні обмеження. Так частота зниження маси тіла (49,7 %) та частота зниженого індексу маси тіла (8,7 %) у обстежених нами хворих була відносно низькою, що може бути обумовлено затримкою рідини та веде до неврахування цих двох фенотипових критеріїв (табл. 3.4). Оцінка критерію втрати маси м'язів також

утруднена. GLIM пропонує застосовувати рентгенівську абсорбціометрію, або, як альтернативу, КТ чи антропометрію. Однак при ЦП затримка рідини може спотворювати результати абсорбціометрії [236]. Відсутні чіткі рекомендації і щодо оцінки етіологічних критеріїв GLIM. Не запропоновано кількісної оцінки зменшеного споживання їжі (від незначного обмеження до неможливості їсти). Залишається незрозумілим, чи усі випадки ЦП слід розцінювати як системний запальний стан та чи потрібно визначати CRP для оцінки запалення [28]. З огляду на ці міркування, існує необхідність адаптації критеріїв GLIM для хворих на ЦП.

Шкала сукупного суб'єктивного оцінювання пацієнта PG-SGA сьогодні є еталонним методом виявлення мальнутриції в онкології [130]. Інструмент був валідизований у пацієнтів відділень інтенсивної терапії, пацієнтів з ішемічним інсультом та хронічною хворобою нирок [137, 151, 170], однак його діагностичне і прогностичне значення при ЦП не досліджувалось. Нами було показано, що хворі на ЦП демонструють погіршення усіх основних доменів нутритивного стану, включених до PG-SGA: зниження ваги, зменшення споживання їжі та появу симптомів, які обмежують споживання їжі, зниження фізичної активності та функціонування, збільшення метаболічних потреб, затримку рідини, втрату м'язів та жирової тканини (табл. 3.6). Помірна або важка мальнутриція мала місце у 59,6 % обстежених, а 54,0 % хворих критично потребували поліпшення симптоматичної терапії та нутритивного втручання (табл. 3.7).

Перевагами PG-SGA є зрозуміла та кількісна оцінка зміни споживання їжі та симптомів, що обмежують споживання їжі, ступінь зменшення фізичної активності (у блоках, що заповнюються пацієнтом), а також чіткий алгоритм оцінки втрати маси тіла, впливу основного захворювання на потреби в харчуванні, збільшення метаболічних потреб при лихоманці або прийомі глюкокортикоїдів, ступеню втрати жиру, м'язів та затримки рідини (у додатках, що заповнюються медичним персоналом). В процесі валідизації україномовної версії ми встановили, що PG-SGA має відмінний рівень зрозумілості та складності для пацієнтів та прийнятний рівень зрозумілості та складності для лікарів (табл. 2.9). «Тест-ретест» засвідчив високу надійність та

відтворюваність оцінки як в пацієнтських блоках, так і в додатках професійної оцінки (табл. 2.10).

Постає питання, чи є LDUST, GLIM та PG-SGA взаємозамінними інструментами та чи виявляють вони одних і тих самих пацієнтів з порушеним нутритивним станом. З'ясувалось (табл. 3.8 та 3.9), що LDUST має слабку діагностичну узгодженість з GLIM та PG-SGA (k Cohen's $< 0,600$, $p < 0,001$), тобто лише у третини хворих оцінка нутритивного стану була тотожною [178]. Діагностична узгодженість GLIM та PG-SGA також була слабкою (k Cohen's $0,541$, $p < 0,001$). Наші дані узгоджуються з De Groot L. M., et al. (2020) та Yin L. et al. (2021), які показали, що у хворих на рак конкордантність оцінки GLIM та PG-SGA була слабкою або навіть мінімальною [78, 276].

Шкала контролю нутритивного стану CONUT враховує ступінь зниження альбуміну, холестерину сироватки крові та лімфоцитів крові, що відображає, відповідно, порушення синтезу білка, дефіцит калорій та порушення імунного захисту [80, 123]. Індекс ризику мальнутриції NRI враховує зміну маси тіла та рівень альбуміну сироватки крові [47]. CONUT та NRI не оцінюють споживання їжі, порушення травлення, зміни фізичної активності, втрату м'язів тощо, однак у онкологічних та пацієнтів похилого віку зарекомендували себе як прості, швидкі та відтворювані методи скринінгу та моніторингу нутритивного стану [225, 166, 115, 133]. Як видно з табл. 3.10, помірна або важка мальнутриція за CONUT та NRI мала місце більше, ніж у половини хворих. Не дивлячись на те, що обидва інструменти мають однакову змінну (альбумін сироватки крові), діагностична конкордантність між ними виявилась низькою (k Cohen's $0,306$, $p < 0,001$), див. табл. 3.11.

З клінічної точки зору важливо мати не лише інструмент діагностики мальнутриції при ЦП, але і інструмент прогнозування перебігу ЦП. Тому в ROC аналізі ми вивчили прогностичну цінність LDUST, GLIM, PG-SGA, CONUT та NRI та порівняли її з такою у традиційних інструментів прогнозування перебігу ЦП – шкалами CTP та MELD. В якості кінцевої точки нами була обрана смертність пацієнтів протягом періоду спостереження 489 (293–639) днів. Було встановлено, що найвищу прогностичну цінність у передбаченні летального випадку мали PG-SGA та CONUT (AUC $0,775$ та $0,771$, $p = 0,000$; табл. 3.12, рис. 3.1). LDUST та GLIM мали погану прогностичну

цінність у наших хворих (AUC 0,641 та 0,622, $p = 0,000$). Недостатнє прогностичне значення GLIM було показано і в інших когортах. Mitani A. et al. (2021) встановили, що у хворих відділення невідкладної допомоги CONUT краще прогнозує клінічні наслідки, ніж GLIM [181]. Crestani M. S. et al. (2023) та Zhang Q. et al. (2021) показали, що PG-SGA краще прогнозує тривалість госпіталізації та смертність хворих на рак, ніж GLIM [66, 282].

З'ясувалось, що прогностична цінність PG-SGA та CONUT є зрівняною з такою у CTP (AUC 0,741, $p = 0,000$) та достовірно перевищує таку у MELD (AUC 0,645, $p = 0,000$). Дані літератури свідчать, що прогностична цінність MELD коливається в межах AUC 0,600 – 0,800 та є найбільшою щодо короткострокової (28 днів) смертності [223, 204, 65]. Не виключено, що низька прогностична цінність MELD в нашій когорті обумовлена тривалим (більше 12 місяців) терміном спостереження.

Наші дані свідчать, що порушення нутритивного стану є типовим ускладненням ЦП. Помірна та важка нутритивна недостатність реєструвалась у 59,6 % хворих згідно PG-SGA та у 55,9 % хворих згідно CONUT. Збільшення важкості ЦП асоціювалось із достовірним збільшенням частоти мальнутриції. Так мальнутрицію за PG-SGA мали 4,3 % хворих на ЦП класу А, 43,9 % хворих класу В та 86,4 % класу С (табл. 3.7). Нещодавно Dumont C. et al. (2022), використовуючи інструменти MUST та NRS-2002, показали, що мальнутрицію мають 29, 48,8 та 72,2 % хворих на ЦП класів А, В та С, відповідно [84]. Sharma P. et al. (2021), використовуючи SGA, показали, що хворі на ЦП класу С мали більш важку нутритивну недостатність, ніж хворі класів А та В [233].

Наші пацієнти з мальнутрицією частіше мали алкогольну етіологію захворювання, ніж вірусну (табл. 3.13, 3.14). Додатковими чинниками мальнутриції при алкогольному ЦП можуть бути тривалі періоди старвації та відмови від їжі внаслідок змін психіки і поведінки, супутня панкреатична недостатність, гіперцитокінемія та гіперлептинемія, споживання «порожніх алкогольних калорій», глибокі зміни метаболізму жирів та катаболізм білків [235, 144].

Ми з'ясували, що виникнення нутритивної недостатності у хворих на ЦП тісно асоціюється зі збільшенням важкості портальної гіпертензії та гепатоцелюлярної

дисфункції (табл. 3.15, 3.16). Пацієнти з мальнутрицією мали достовірно вищу частоту масивного або резистентного до діуретиків асциту, гідротораксу, гепаторенального синдрому, виразної гіпоальбумінемії, маніфестної печінкової енцефалопатії, ніж пацієнти з задовільним нутритивним станом. Сумарний бал CTP та MELD у пацієнтів з мальнутрицією був достовірно вищим, ніж у пацієнтів із задовільним нутритивним станом, та корелював з числовою PG-SGA або CONUT (табл. 3.17).

Зв'язок між нутритивною недостатністю та іншими ускладненнями ЦП був підтверджений і у кількох дослідженнях. Vorhofen S. M. et al. (2016) також відзначають зростання частоти асциту, гепаторенального синдрому, печінкової енцефалопатії при мальнутриції [41]. Dumont C. et al. (2022) показали, що частота основних ускладнень ЦП у госпіталізованих пацієнтів з мальнутрицією складає 60,7 % проти 39,3 % у пацієнтів із задовільним нутритивним станом (Odds Ratio 5,06, $p < 0,001$) [84]. Ma C. H. et al. (2022) виявили більшу частоту позапланових госпіталізацій у пацієнтів з важкою мальнутрицією за SGA [168]. Li J. et al. (2022) показали, що значення $\text{CONUT} \geq 5$ балів асоціюється з вищою частотою печінкової енцефалопатії у пацієнтів після транс'югулярного порто-системного шунтування [162]. Ретроспективний аналіз даних понад 90 тис пацієнтів національної бази даних Сполучених Штатів у 2011 – 2017 роках, засвідчив, що хворі на ЦП з симптомами мальнутриції мають достовірно вищий ризик інфекцій (Odds Ratio 1,94, $p < 0,01$), в тому числі сепсису та пневмонії [160]. Charman V. et al. (2022) продемонстрували, що мальнутриція асоціювалась із збільшенням ризику посттрансплантаційних інфекційних ускладнень [56].

Для вивчення впливу мальнутриції на довгострокову виживаність хворих на ЦП нами було проведено проспективне дослідження. Встановлено, що померлі хворі мали не лише більш важкі прояви портальної гіпертензії та печінкової недостатності, але і більшу частоту та важкість нутритивної недостатності при первинному обстеженні (табл. 3.18, 3.19). Мальнутриція за PG-SGA була діагностована у 84,0 % хворих, які в подальшому померли, та у 48,6 % хворих, які вижили ($p < 0,05$).

В аналізі Каплана-Мейєра нами вперше було встановлено, що виживаність пацієнтів з важкою мальнутрицією за PG-SGA є меншою (Log Rank $p < 0,001$), ніж пацієнтів із задовільними нутритивним станом або з помірною мальнутрицією (табл. 3.20,

рис. 3.2). Кумулятивна пропорція дожиття у хворих з важкою мальнутрицією за PG-SGA на 6 та 18 місяці спостереження склала 58,3 та 38,1 % проти 95,4 та 85,2 % у хворих із задовільним нутритивним станом. Депримуючий вплив мальнутриції був підтверджений і з використанням інструменту CONUT. Довгострокова виживаність хворих з помірною або важкою мальнутрицією за CONUT була меншою (Log Rank $p < 0,01$), ніж виживаність хворих із задовільним нутритивним станом чи легкою мальнутрицією (табл. 3.20, рис. 3.2). Несприятливий прогностичний вплив мальнутриції був продемонстрований і у інших когортах хворих на ЦП. Ретроспективний аналіз медичних записів понад 50 тис пацієнтів, які перенесли операцію транс`югулярного порто-системного шунтування протягом 2005 – 2014 років, засвідчив, що нутритивна недостатність асоціюється з більшою тривалістю госпіталізації, подвоєнням витрат на лікування та вищим ризиком госпітальної смертності (Odds Ratio 1,31, $p < 0,05$) [60]. Мальнутриція у хворих, які очікують або перенесли трансплантацію, пов'язана з гіршими клінічними наслідками [221, 56, 208].

Ми показали, що нутритивна недостатність тісно пов'язана з важкістю ЦП. Так пацієнти з мальнутрицією частіше мали маніфестні асцит та енцефалопатію, гідроторакс, виразну гіпоальбумінемію, гіпербілірубінемію, подовження протромбінового часу, тромбоцитопенію. Деякі з цих факторів, такі як асцит, енцефалопатія, жовтяниця, гіпоальбумінемія, подовження протромбінового часу, інкорпоровані до прогностичних інструментів CTP або MELD та асоціюються з низьким виживанням хворих. В зв'язку з цим постає питання, що саме обумовлює погану виживаність хворих: мальнутриція як така, чи інші ускладнення ЦП, які накопичуються у пацієнтів з мальнутрицією.

Для визначення предикторів пов'язаної з ЦП смертності нами була застосована модель пропорційних ризиків Кокса (табл. 3.22, 3.23), яка дозволяє визначити залежність часу дожиття від незалежних змінних та прогнозувати ризик смерті (Hazard Risk, HR). Одновимірний аналіз засвідчив, що асцит 2 – 3 ступеню, резистентний асцит, гідроторакс, печінкова енцефалопатія II – III стадії, загальний білірубін сироватки крові > 50 мкмоль/л, альбумін сироватки крові < 30 г/л, тромбоцити $< 100 \cdot 10^9$ /л, важка мальнутриція за PG-SGA, помірна або важка мальнутриція за CONUT достовірно

асоціювались зі смертністю хворих. В багатовимірному аналізі встановлено, що лише гіпоальбумінемія, печінкова енцефалопатія та мальнутриція мали незалежний вплив на час настання смерті пацієнтів. Коефіцієнт відносного ризику (HR) виникнення смертності для важкої нутритивної недостатності за PG-SGA та помірної або важкої мальнутриції за CONUT склали, відповідно 2,314 та 3,690 ($p < 0,02$). Наскільки нам відомо, наші дані вперше демонструють високу прогностичну цінність інструментів PG-SGA та CONUT у хворих на ЦП та доводять, що мальнутриція, визначена цими інструментами, є незалежним від інших ускладнень ЦП чинником довгострокової смертності. Значення PG-SGA ≥ 13 та CONUT ≥ 7 з високою чутливістю та специфічністю дозволяють прогнозувати виникнення фатальних ускладнень ЦП.

Результати кількох нещодавніх досліджень дозволяють вважати, що PG-SGA та CONUT можуть бути корисними інструментами прогнозування перебігу ГЦК та відповіді на лікування. Так Huang T. H. et al. (2019) показали, що PG-SGA ≥ 4 балів асоціюється високим ризиком ускладнень після резекції печінки (Risk Ratio 9,85, $p < 0,001$) [120]. Hung H. C. et al. (2021) встановили, що значення PG-SGA < 4 балів є незалежним предиктором відповіді на хіміотерапію інгібіторами імунних контрольних точок [122]. Наявність навіть легкої або помірної мальнутриції за CONUT перед резекцією печінки асоціювалось з погіршенням загальної та безрецидивної виживаності [113, 165]. Метааналіз 5 досліджень, який включив дані 4679 хворих на ГЦК засвідчив, що CONUT достовірно асоціювався з загальною виживаністю (HR 1,78, $p = 0,004$), безрецидивною виживаністю (HR 1,34, $P < 0,001$) та частотою великих післяопераційних ускладнень (HR 1,85, $P = 0,006$), незалежно від розміру, кількості пухлин та мікрovasкулярної інвазії [240].

Основним клінічним наслідком мальнутриції є саркопенія. Останні дані свідчать, що втрата маси скелетних м'язів при ЦП пов'язана з ризиком виникнення печінкової енцефалопатії та інфекцій, погіршенням посттрансплантаційних наслідків та, імовірно, зменшенням виживаності хворих [147, 155, 35]. Візуалізація поперечного зрізу скелетних м'язів за допомогою КТ є оптимальним методом діагностики саркопенії при ЦП. Індекс скелетних м'язів SMI, який являє собою нормалізовану до зросту площу поперечного зрізу м'язів на рівні L3, показав свою діагностичну та

прогностичну цінність у пацієнтів з термінальними захворюваннями печінки [172]. Альтернативним місцем оцінки є поперековий м'яз, який легше ідентифікується на КТ-зрізах, а його розміри можуть бути обчислені без спеціального програмного забезпечення. У кількох роботах показано, що зменшення нормалізованих до зросту товщини поперекового м'язу ТРМТ та площі поперекового м'язу РМІ асоціюються з низьким виживанням хворих на рак та ЦП [11, 108].

Межові величини радіологічних показників маси скелетної мускулатури залишаються невизначеними, що обумовлено, головним чином, їх статевою та етнічною варіабельністю [24, 147, 198]. Референтні величини SMI, РМІ та ТРМТ в українській популяції не досліджувались. Залишається не відомим, чи можуть товщина та площа поперекового м'язу слугувати самостійним інструментом діагностики саркопенії при ЦП. Тому метою наступного розділу дослідження стало оцінити діагностичну цінність окремих інструментів оцінки стану скелетних м'язів, визначити поширеність саркопенії при ЦП, її зв'язок з важкістю основного захворювання та виживанням хворих.

Для визначення референтних значень радіологічних показників скелетної маси у нашій популяції ми проаналізували КТ зрізи 216 умовно здорових осіб (вік $50,9 \pm 1,47$ років, 105 чоловіків та 111 жінок), які, за даними електронних медичних записів, не мали гострих або хронічних патологічних станів, здатних спричинити саркопенію (табл. 2.14). Референтними значеннями, за рекомендацією EWGSOP 2019, вважали зменшені на два стандартних відхилення середні значення показників у умовно здорових осіб [69]. Було встановлено, що у чоловіків та жінок української популяції точками відсікання (cut-off value) індексу скелетних м'язів є $SMI \leq 52,2$ та $\leq 39,3$ cm^2/m^2 , відповідно. Дані літератури демонструють вагомість етнічного компоненту у показниках маси скелетної мускулатури. У ранніх дослідженнях були використані точки відсікання SMI, отримані Prado C.M. et al. (2008) у хворих на рак північноамериканської популяції, які складала $\leq 52,4$ та $\leq 38,5$ cm^2/m^2 у чоловіків та жінок [217]. Пізніше з'ясувалось, що нижня межа референтних значень SMI у японських чоловіків і жінок була суттєво меншою та склала, відповідно, ≤ 42 та ≤ 38 cm^2/m^2 , у турецьких – $\leq 38,7$ та $\leq 27,8$ cm^2/m^2 [202, 24]. Kim E.Y. et al. (2020) встановили, що у значення SMI $\leq 56,2$

та $\leq 53,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$ у корейських чоловіків та жінок слід розцінювати, як знижене [146]. Наші дані дозволяють вважати, що межові значення SMI в українській популяції є близькими до таких північно-американської популяції.

За нашими даними нижньою межею референтних значень PMI в українській популяції є 6,44 та 3,49 $\text{см}^2/\text{м}^2$ у чоловіків і жінок, відповідно. Менші за значеннями референтні величини були встановлені у чоловіків і жінок японського походження (3,74 та 2,29 $\text{см}^2/\text{м}^2$) та турецького походження (4,62 та 2,66 $\text{см}^2/\text{м}^2$) [203, 24]. Згідно наших даних граничними показниками TPMТ в українській популяції є 11,1 та 7,42 мм/м. Зіставні точки відсікання низької м'язової маси за TPMТ були отримані в дослідженні Віденського медичного університету [211].

Наші дані підтверджують той факт, що прогресування ЦП супроводжується зниженням маси скелетних м'язів (табл. 2.16, 4.2). Персентильний розподіл засвідчив стійке зменшення рівнів SMI, PMI та TPMТ в бік більш низьких значень. Частка хворих з низькими значеннями SMI, PMI та TPMТ серед усіх обстежених складала 57,8, 51,0 та 50,3 %, відповідно (рис. 4.3). Було помічено, що у частини хворих з нормальними SMI виявлялись низькі значення PMI або TPMТ, і навпаки. Низькі значення усіх трьох показників мали 42,2 %, а хоча б одного показника – 63,9 % хворих. Зниження хоча б одного з показників нами розцінювалось як саркопенія.

Отримані нами дані переконливо свідчать, що PMI або TPMТ мають високу діагностичну цінність у хворих на ЦП та можуть використовуватись як самостійні показники. Використовуючи SMI як референтний метод оцінки ми показали, що PMI та TPMТ надійно прогнозують наявність саркопенії ($\text{AUC} > 0,880$, $p < 0,001$). Діагностична конкордантність SMI та PMI була сильною ($k = 0,734$, $p < 0,001$), а конкордантність SMI та TPMТ – помірною ($k = 0,649$, $p < 0,001$). Дані літератури щодо діагностичної узгодженості між радіологічними показниками є вкрай обмеженими. Кілька досліджень продемонстрували кореляційний зв'язок між SMI та PMI у здорових осіб, пацієнтів з хворобою Крона та термінальною нирковою недостатністю [150, 119, 126]. В роботі Ebadi M. et al. (2018) діагностична узгодженість між SMI та PMI була помірною у жінок, але недостатньою у чоловіків, які очікували на трансплантацію печінки, що дозволило авторам висловили припущення про недооцінку саркопенії у чоловіків

у випадку ізольованого використання РМІ [87]. Paternostro R. et al. (2019) продемонстрували, що ТРМТ має значну точність (AUC 0,700, $p = 0,001$) у виявленні саркопенії, діагностованої за SMI [211]. Zwart A. T. et al. (2019) та Beer L et al. (2020) відзначили високу міжекспертну відтворюваність обчислення SMI та ТРМТ, відповідно [287, 30].

Антропометрія та визначення обводу м'язів плеча є традиційним показником маси скелетних м'язів, який використовується як в практиці, так і у клінічних дослідженнях. Знижена маса плеча виявлялась у 37,2 % обстежених нами хворих, тобто майже вдвічі рідше, ніж знижена маса скелетних м'язів за даними КТ (табл. 4.1, рис 4.1). Діагностична узгодженість між SMI та обводом м'язів плеча була низькою. ЦП негативно позначався також на силі скелетних м'язів (табл. 4.3, рис. 4.4). 30,4 % обстежених нами хворих мали знижену силу стискання кисті згідно з рекомендаціями EWGSOP2. Низька узгодженість між антропометричними та радіологічними показниками продемонстрована і у пацієнтів з гастроінтестинальним раком [135, 192].

Наші дані свідчать, що індекс скелетних м'язів SMI має високу прогностичну цінність у передбаченні летального випадку при на ЦП (AUC 0,815 та 0,786 у чоловіків та жінок, відповідно, $p = 0,000$). Прогностична цінність РМІ та ТРМТ була зіставною, а прогностична цінність сили стискання кисті поступалась такій у SMI (табл. 4.5, рис. 4.6). Натомість обвід м'язів плеча не дозволяв прогнозувати перебіг ЦП. В ROC аналізі нами були встановлені оптимальні точки відсікання для прогнозування летального випадку у хворих на ЦП чоловіків та жінок української популяції: SMI $\leq 49,1$ та $\leq 38,4$ cm^2/m^2 ; РМІ $\leq 5,99$ та $\leq 3,30$ cm^2/m^2 ; ТРМТ $\leq 11,0$ та $\leq 6,70$ mm/m (табл. 4.6).

У двох роботах було продемонстровано, що прогностична цінність SMI є вищою у чоловіків, ніж у жінок, хворих на ЦП та рак стравоходу [58, 171]. В нашому дослідженні AUC SMI прогнозування летального випадку у осіб обох статей достовірно не відрізнялась. Висока прогностична цінність РМІ (AUC $> 0,900$, $p < 0,001$) була показана у пацієнтів, які підлягали ургентній лапаротомії [269] та хворих на ЦП, які очікували на трансплантацію (AUC $> 0,750$, $p < 0,001$) [106]. Huguet, A., (2018) та Paternostro, 2019 показали, що низькі рівні ТРМТ достовірно асоціюються зі смертністю хворих на ЦП (AUC $> 0,600$) [121, 211].

Саркопенія (знижені SMI, PMI або TPMT) мала місце у 63,9 % обстежених хворих, саркопенія в поєднанні з динапенією (знижена сила стискання кисті) – у 27,7 %. Погіршення нутритивного стану закономірно асоціювалось зі зниженням показників маси та сили м'язів (табл. 4.7). Сумарний бал PG-SGA обернено корелював з SMI, PMI, TPMT, силою стискання кисті та обводом м'язів плеча. Більше 80 % з нутритивною недостатністю мали саркопенію, майже 50 % хворих – саркопенію в поєднанні з динапенією. Однак з'ясувалось, що низькі показники м'язової маси мали також 30 % хворих з нормальним нутритивним станом (рис. 4. 7), що, очевидно, вказує на те, що мальнутриція є не єдиною причиною саркопенії при ЦП.

Частота саркопенії достовірно зростала по мірі збільшення важкості основного захворювання, – від 4,3 % хворих на ЦП класу А до 54,9 % хворих класу В та 86,3 % хворих класу С (рис. 4.3). Знижена маса скелетних м'язів частіше реєструвалась у пацієнтів з алкогольним, ніж у пацієнтів з вірусним ураженням (табл. 4.8). У ряді досліджень також була продемонстрована асоціація між частотою саркопенії, важкістю ЦП та алкогольною етіологією [264, 211, 86]. Ми показали, що пацієнти з саркопенією мали достовірно вищий бал за MELD та СТР, ніж пацієнти зі збереженою масою м'язів. Серед саркопенічних хворих достовірно зростала частка осіб з виразним асцитом, гідротораксом, маніфестною печінковою енцефалопатією, гіпоальбумінемією. Вміст загального білірубіну та протромбіновий час у пацієнтів з саркопенією були достовірно вищими. Зв'язок між саркопенією та «класичними» ускладненнями ЦП був продемонстрований і в інших роботах. В проспективному дослідженні Торан М. М. et al. (2021) показано, що саркопенія у 4,8 рази збільшує ризик інфекцій сечової системи, у 2,49 рази – спонтанного бактеріального перитоніту, у 9,23 разів – ГЦК [246]. Bhanji R. A. et al. (2018) та Nardelli S. et al. (2019) показали, що саркопенія частіше виявляється у пацієнтів з виразною енцефалопатією та є незалежним предиктором розвитку останньої [35, 199]. Припускають, що гіперамоніємія та м'язова атрофія при ЦП можуть чинити взаємний негативний вплив. З одного боку, накопичення аміаку у м'язах веде до посилення експресії міостатину, виникнення мітохондріальної дисфункції та автофагії м'язів [102]. З іншого боку, атрофія м'язів веде до зменшення утилізації аміаку та посилення гіперамоніємії [159].

В кількох роботах було продемонстровано, що саркопенія є незалежним предиктором декомпенсації ЦП та асоціюється зі збільшенням ризику виникнення маніфестного асцити, незалежно від жорсткості печінки чи градієнту венозного тиску в печінці [246, 71]. Додатковим підтвердженням зв'язку між портальною гіпертензією та м'язовою атрофією при ЦП є той факт, що регрес портальної гіпертензії після транс'югулярного порто-системного шунтування супроводжується регресом саркопенії [101]. Серед імовірних механізмів взаємного негативного впливу ЦП та атрофії м'язів розглядають дисбаланс амінокислотного пулу крові, виснаження амінокислот з розгалуженим ланцюгом, гіперамоніємію, зниження рівнів та біологічних ефектів тестостерону та гормону росту, інсулінорезистентність, мікробну транслокацію та системне запалення, порушення міокінової та адипокінової регуляції [158, 143].

Ми показали, що втрата маси скелетних м'язів негативно позначається на довгостроковому виживанні хворих. Хворі, які померли протягом періоду спостереження, мали достовірно менші показники маси скелетних м'язів та майже вдвічі вищу частоту саркопенії, ніж пацієнти, які вижили (табл. 4.10). В аналізі Каплана-Мейєра (рис. 4.8, табл. 4.11.) пацієнти з низькими значеннями SMI, PMI, TPMT, або хоча б одного них, мали меншу виживаність (Log Rank $p = 0,000$). Примітно, що криві виживання розійшлися уже в перші 100 діб спостереження та продовжувались розходитись в наступні 300 діб, а найбільша різниця у кумулятивній пропорції дожиття саркопенічних та несаркопенічних хворих була на 12 – 18 місяцях спостереження (табл. 4.12). Негативний вплив саркопенії на виживання був показаний у кількох інших дослідженнях [188, 174]. Bai Y. W. et al. (2022) та Li T. et al. (2023) показали, що кумулятивна виживаність саркопенічних хворих після проведення транс'югулярного портосистемного шунтування була достовірно гіршою [25, 164]. В дослідженні Vegini P. et al. (2017) середня виживаність саркопенічних пацієнтів з ГЦК на тлі ЦП була достовірно меншою та складала 66 проти 123 тижнів у пацієнтів з нормальною масою м'язів [31].

Саркопенія частіше виявлялась у пацієнтів з важкими проявами ЦП, тому ми мали на меті з'ясувати, чи має вона незалежний вплив на виживання. Одновимірний регресійний аналіз засвідчив, що виразний асцит, печінкова енцефалопатія, гідроторакс, гіпербілірубінемія, гіпоальбумінемія та тромбоцитопенія, а також низькі

показники маси скелетних м'язів SMI, PMI, та TPMT достовірно впливали на час настання смерті у нашій когорті (табл. 4.13). В багатовимірному регресійному аналізі лише печінкова енцефалопатія II – III стадії, альбумін сироватки крові < 30 г/л та саркопенія мали незалежний вплив на смертність (табл. 4.14). Важливо, що низькі рівні PMI, TPMT мали зіставний з SMI ризик смерті (HR 2,19, 2,21 та 2,66, $p < 0,05$). Це свідчить про те, що розміри поперекового м'язу PMI, TPMT є самостійними, надійними маркерами саркопенії та прогнозують довгострокову виживаність хворих на ЦП. Найбільший ризик смерті мали пацієнти з низьким рівнем хоча б одного з показників (HR 3,65, $p < 0,05$). Іншими словами, такі пацієнти мали 78,5 % шанс більш раннього виникнення фатальних ускладнень ЦП, ніж пацієнти із збереженою м'язовою масою.

Останній метааналіз 10 досліджень, 8 з яких оцінювали прогностичне значення SMI, 2 – TPMT у пацієнтів з ЦП без ГЦК показали зіставний з нашими результатами ризик смертності (HR 2,31, $p < 0,05$) [244]. Кілька інших ретроспективних досліджень продемонстрували прогностичне значення TPMT у хворих на ЦП [108, 30, 211, 210]. Praktiknjo M. et al. (2019) встановили, що TPMT є незалежним предиктором однорічної смертності та виникнення ГХПН після транс'югулярного портосистемного шунтування [218]. У пацієнтів з ГЦК, які отримували таргетну терапію, TPMT був незалежним предиктором загальної виживаності [272].

Дані літератури щодо PMI більш суперечливі. Раніше Ebadi M. et al. (2018) показали, що PMI є недостатньо надійним інструментом діагностики саркопенії та виявлення хворих високого ризику чоловічої статі, порівняно з SMI [87]. В іншій роботі низькі значення PMI, незалежно від MELD, асоціювались з несприятливими посттрансплантаційними наслідками: інфекціями, тривалою штучною вентиляцією легень, інтенсивною терапією, вищою однорічною смертністю [139]. Три минулорічні дослідження засвідчують, що саркопенія, оцінена за PMI, асоціювалась зі зменшенням виживання хворих на ЦП, які очікують або уже перенесли трансплантацію, та хворих на ГЦК, які отримують протипухлинну терапію [33, 283, 241].

Таким чином, нутритивна недостатність та втрата маси скелетних м'язів є поширеними, прогноз-модифікуючими ускладненням ЦП. Важливо, що мальнутриція та саркопенія є потенційно модифікованими факторами несприятливого перебігу ЦП,

тому розкриття механізмів виникнення цих ускладнень та визначення нових терапевтичних мішеней дозволить покращити виживання хворих [242].

Останні дослідження свідчать, що спричинені портальною гіпертензією та печінковою дисфункцією зміни кишкової мікробіоти, порушення цілісності кишкового бар'єру, кишкова мікробна транслокація та системне запалення відіграють центральну роль в декомпенсації ЦП [252]. Кишкова мікробна транслокація являє собою міграцію кишкових бактерій або їх фрагментів, таких як ліпополісахарид, пептидоглюкан, ліпопептид, інших молекул патоген-асоційованого патерну в мезентеріальні лімфовузли, асцитичну рідину, портальний та системний кровоплин [16]. Ці молекули активують імунні клітини, стимулюють синтез та вивільнення вазоктивних, прооксидантних та прозапальних медіаторів, які запускають гемодинамічні порушення, імунне ураження органів і тканин та глибокі зміни метаболізму [91]. LBP є білком гострої фази, що синтезується печінкою, зв'язує ліпополісахарид, транспортує його до CD14 рецепторів мієлоїдних клітин, макрофагів, клітин Купфера та промотує вивільнення фактору некрозу пухлин- α , IL-6 та інших цитокінів [270]. LBP є стабільним продовж тривалого часу після епізоду бактеріємії або ендотоксинемії та розглядається як надійний маркер кишкової мікробної транслокації [16]. У відповідь на секрецію макрофагами та Т-лімфоцитами IL-6 гепатоцити продукують гостро-фазовий CRP, який, за останніми даними, є не лише маркером, але і медіатором запалення та втручається в систему комплементу, процеси апоптозу, фагоцитозу, вивільнення оксиду азоту та продукцію цитокінів [239].

Не виключено, що кишкова мікробна транслокація та системне запалення можуть бути причетні до розвитку нутритивної недостатності та м'язової атрофії при ЦП [216]. Ми мали на меті з'ясувати зв'язок між маркерами кишкової мікробної транслокації (LBP), системного запалення (IL-6, CRP) та нутритивним станом, станом скелетних м'язів та виживанням хворих на декомпенсований ЦП.

У значної частини хворих на декомпенсований ЦП, які не мали клінічних ознак інфекції, ми реєстрували високі рівні LBP, IL-6 та CRP (табл. 5.1). Пацієнти з маніфестною енцефалопатією мали вищі рівні LBP, IL-6 та CRP, пацієнти з важким асцитом

– вищий рівень LBP (табл. 5.2). Зв'язок між мікробною транслокацією, запаленням та портальною гіпертензією був показаний в інших дослідженнях [15, 220].

Нутритивний стан та стан скелетних м'язів більшою мірою, ніж традиційні ускладнення ЦП, були пов'язані з кишковою мікробною транслокацією та запаленням (рис. 5.1, рис. 5.2). Сироваткові рівні LBP, IL-6 та CRP у хворих з мальнутрицією, саркопенією та динапенією у кілька разів перевищували такі у пацієнтів з задовільним нутритивним станом, збереженою масою і силою м'язів. PG-SGA, SMI та сила стискання кисті корелювали з LBP, IL-6 та CRP (табл. 5.3). Sato S. et al. (2021) показали, що активність бактеріального ендотоксину в сироватці крові хворих на алкогольний ЦП корелювала з SMI [226]. Метааналіз 141 досліджень підтвердив кореляційний зв'язок між показниками сили та маси скелетних м'язів та маркерів запалення (фактора некрозу пухлин- α , IL-6, CRP) у саркопенічних хворих онкологічного, кардіологічного, нефрологічного, геріатричного, пульмонологічного та ревматологічного профілю [256]. Нами було встановлено, що високі рівні CRP, IL-6 та LBP з великою імовірністю прогнозують наявність важкої мальнутриції (AUC 0,672 – 0,746, $p < 0,02$) та саркопенії (AUC 0,744 – 0,861, $p < 0,02$) у хворих на декомпенсований ЦП (рис. 5.3).

Системне запалення, навіть низького ступеня, імовірно може втручатись в регуляцію процесів анаболізму та катаболізму скелетних м'язів. За умов запалення відбувається перерозподіл амінокислотного пулу крові для синтезу гострофазових білків в печінці, що веде до депривації доступу м'язів до амінокислот [90]. Системне запалення зменшує біодоступність та знижує ефекти гормонів росту та підтримання м'язової маси, таких як тестостерон, інсуліноподібний фактор росту-1 [81]. Прозапальні цитокіни, зокрема IL-6, промотують експресію у м'язових волокнах каспази-3 та міостатину, – медіаторів, що пригнічують ріст та диференціацію клітин та збільшують гідроліз м'язових білків. IL-6 та фактор некрозу пухлин- α прискорюють деградацію м'язових волокон шляхом активації убіквітин-залежної системи протеолізу [281] та порушують регенерацію сателітних стовбурових клітин м'язів [44]. За умов запалення зростають явища оксидативного стресу та прискорюється апоптоз міоцитів [156]. Було показано, що високі концентрації CRP інгібують синтез білка у м'язах,

зменшують реактивність ендотелію та перфузію м'язів, які є визначальними для утворення енергії та білка у м'язових волокнах [97, 261].

Наші дані засвідчили, що високі рівні маркерів кишкової мікробної транслокації та запалення асоціюються з несприятливим прогнозом. Пацієнти, які померли від ускладнень ЦП, мали вищі рівні LBP, IL-6 та CRP в сироватці крові при первинному обстеженні (табл. 5.4). Раніше Cervoni J. P. et al. (2012) показали, що CRP виявився незалежним предиктором шестимісячної смертності 148 хворих на декомпенсований ЦП, 37 % з яких мали підтверджену бактеріальну інфекцію [55]. Пізніше авторами була проаналізована тримісячна виживаність 583 хворих з гострою декомпенсацією ЦП, 20 % з яких мали бактеріальні інфекції на момент включення. З'ясувалось, що персистенція високих (більше 29 мг/л) рівнів CRP є незалежним предиктором смертності [54].

Наші хворі не мали ознак інфекції при первинному обстеженні. Протягом періоду спостереження померло 57 % пацієнтів, однак клінічно значущі інфекції у жодному випадку не були серед причин смерті. Ми встановили, що виживаність хворих з умовно високими рівнями LBP, IL-6 та CRP (більше 33,4 нг/мл, 7,68 пг/мл та 5,52 мг/л, відповідно) була достовірно меншою (Log Rank $p = 0,001$), ніж виживаність хворих з умовно низькими рівнями (табл. 5.5, 5.6, рис. 5.4). Agiasotelli D. et al. (2017) також показали, що вміст LBP (HR 8,1, $p = 0,003$) та MELD виявились незалежними предикторами тримісячної смертності хворих на ЦП, які не мали симптомів бактеріальної інфекції [13]. Таким чином, кишкова мікробна транслокація та системне запалення при декомпенсованому ЦП асоціюються з розвитком нутритивної недостатності, саркопенії та зменшенням виживаності хворих.

Останні дані дозволяють думати, що скелетні м'язи мають не лише локомоторну, але і ендокринну функцію. Міокіни, що синтезуються м'язами при навантаженні, регулюють м'язову силу та масу, забезпечують зв'язок з іншими органами та причетні до регуляції енерговитрат, метаболізму вуглеводів та ліпідів, функції печінки, чутливості до інсуліну, запальних реакцій [232, 29]. Припускають, що порушення секреції міокінів може негативно впливати на стан скелетних м'язів, однак дані щодо ролі міокінів в патогенезі мальнутриції та саркопенії при ЦП обмежені [157]. Наразі не

відомо, чи можуть циркулюючі міокіни слугувати біомаркерами мальнутриції та саркопенії та мати самостійну прогностичну цінність у хворих на ЦП.

Нами було встановлено, що рівні міостатину та ірисину в сироватці крові хворих на декомпенсований ЦП були слабко пов'язані з важкістю основного захворювання (табл. 5.8). Хоча хворі на ЦП класу С за СТР мали вищий рівень міостатину та нижчий рівень ірисину, ніж хворі на ЦП класу В, ми не знайшли кореляційного зв'язку між рівнем міокінів та шкалами важкості ЦП СТР та MELD. Nishikawa H. et al. (2017) показали, що концентрація міостатину в сироватці крові хворих на ЦП класів В і С була вищою, ніж у хворих на ЦП класу А [201]. Kukla M. et al. (2020) не виявили різниці в сироватковому рівні ірисину між хворими на ЦП залежно від СТР, MELD, наявності асцити [152]. Razgan-Simon M. et al. (2020) продемонстрували, що рівень ірисину у хворих на ЦП та ГЦК є меншим, ніж у здорових, але не пов'язаний з важкістю ЦП та стадією пухлини [212]. Імовірно, що погіршення функції печінки та зростання портальної гіпертензії не має вирішального впливу на циркулюючий рівень міостатину та ірисину у хворих на ЦП.

Наскільки нам відомо, дана робота є одним із небагатьох досліджень циркулюючих рівнів міокінів як біомаркерів мальнутриції та саркопенії у хворих на декомпенсований ЦП. Встановлено, що розвиток мальнутриції та саркопенії у хворих на декомпенсований ЦП асоціювався із зростанням концентрації міостатину в сироватці крові (рис. 5.5, 5.6). Міостатин є потужним негативним регулятором міогенезу, а тварини з нокаутіваним геном міостатину мають гіпертрофію скелетних м'язів [194, 232]. Міостатин активує кілька сигнальних шляхів пригнічення проліферації та диференціювання сателітних клітин, зниження синтезу білка та посилення деградації білка у м'язах [260]. Високі рівні міостатину асоціювались з виснаженням м'язової маси у пацієнтів похилого віку, з нирковою недостатністю та переломами [266, 286, 79]. В нашому дослідженні міостатин помірно корелював з SMI та слабко корелював з PG-SGA (табл. 5.9). Концентрація міостатину в сироватці крові більше 4,20 / 2,72 нг/мл у чоловіків / жінок, відповідно, дозволяла прогнозувати саркопенію ($AUC > 0,800$, $p < 0.01$), див. табл. 5.10. В ретроспективному дослідженні Nishikawa H. et al. (2017) було встановлено, що концентрація міостатину в сироватці крові негативно корелювала з

РМІ у японських хворих на ЦП та ГЦК [201]. Пізніше Sato S. et al. (2021) виявили негативну кореляцію між рівнем міостатину та SMI у пацієнтів з вірусним, але не алкогольним ЦП [226]. Voga S., et al. (2022) показали, що високий рівень міостатину є незалежним предиктором саркопенії у турецьких хворих на ЦП, при цьому зв'язок між міостатином та саркопенією був більш виразним при декомпенсованому ЦП [37].

Наші дані свідчать, що ірисин мав меншу, ніж міостатин, залежність від м'язового стану (рис. 5.6). Ірисин слабо корелював з SMI та мав обмежену цінність у прогнозуванні саркопенії в ROC аналізі (табл. 5.9, 5.10). Раніше Kukla M. et al. (2020) в подібній когорті хворих на ЦП не виявили зв'язку між концентрацією ірисину та величиною обводу м'язів плеча та площею поперекового м'язу [152]. Однак в ретроспективному дослідженні Zhao M. et al. (2020), яке залучило 262 хворих на ЦП переважно вірусної етіології, було встановлено, що вміст ірисину знижується у саркопенічних хворих, корелює з SMI та є незалежним предиктором саркопенії в регресійному аналізі [284].

Наші дані свідчать, що ірисин виявляв більшу залежність від нутритивного стану хворих на ЦП (рис. 5.5). Його концентрація достовірно знижувалась у пацієнтів з помірною мальнутрицією та продовжувала знижуватись у пацієнтів з важкою мальнутрицією. Ірисин помірно корелював з PG-SGA, а його низька концентрація в сироватці крові (точка відсікання 1,78 нг/мл) прогнозувала важку нутритивну недостатність (AUC 0,830, $p < 0,001$), див. табл. 5.9, 5.10. Відомо, що ірисин утворюється при фізичному навантаженні не лише в м'язах, але і в жировій тканині, що дозволяє його класифікувати як адипоміокін [43, 222]. Його біологічні ефекти пов'язані з енерговитратами, терморегуляцією та трансформацією білої жирової тканини в буру [222]. Ірисин є інсуліносенсibiliзуючим гормоном, сприяє засвоєнню глюкози м'язами, знижує ліпогенез та глікогеногенез в печінці, активує окислення ліпідів та гліколіз [229]. Нещодавно були відкриті протизапальні властивості цього регуляторного пептиду: ірисин пригнічує експресію прозапальних цитокінів фактору некрозу пухлин- α та ІЛ-6 та зменшує міграцію макрофагів у жировій тканині [21]. Вказуючи на важливу роль ірисину в регуляції метаболізму та витраті енергії, ми припускаємо, втрата жирової та

м'язової тканини у мальнутритивних хворих на ЦП асоціюється з падінням рівня ірисину в сироватці крові.

Ми мали на меті оцінити зв'язок між рівнями міокінів та прогнозом у хворих на декомпенсований ЦП. В аналізі Каплана-Мейєра ми показали, що високий рівень міостатину та низький рівень ірисину асоціюються з достовірним погіршенням виживаності хворих (табл. 5.11, 5.12, рис. 5.8). Дані літератури щодо прогностичної цінності міокінів при ЦП обмежені та суперечливі. Ретроспективне дослідження Kim J. H. et al. (2020) показало, що хворі на алкогольний ЦП з високим сироватковим рівнем міостатину мали вищий ризик ГЦК протягом наступних 5-років (HR 7,53, $p < 0,001$) [149]. Yoshio S. et al. (2021) показали, що високий рівень міостатину є незалежним предиктором смертності хворих на ГЦК незалежно від наявності саркопенії [278]. Nishikawa H. et al. (2017) показали, що 5-річна та 7-річна виживаність хворих на ЦП з високим рівнем міостатину була достовірно меншою, ніж у пацієнтів з низьким рівнем міостатину [201]. В дослідженні Voga S. et al. (2022) було показано, що зниження рівня ірисину асоціювалось із збільшенням 4-річної смертності хворих на ЦП класу А, в той час як міостатин не показав достатньої прогностичної цінності [37]. Таким чином, наші результати підтверджують думку про те, що оцінка циркулюючих рівнів міокінів може бути корисною для оцінки та моніторингу нутритивного стану та стану скелетних м'язів та прогнозування виживаності хворих на ЦП.

Наразі не відомо, чи дозволяє консервативна терапія ЦП зменшити прояви мальнутриції та саркопенії. Тому метою заключного етапу дослідження стало визначити вплив заснованого на рекомендаціях лікування на показники нутритивного стану, маси та сили скелетних м'язів, маркерів запалення, мікробної транслокації та міокінів сироватки крові. 29 хворих на декомпенсований ЦП з високою прихильністю до лікування були обстежені на початку через 1 місяць терапії. Ми очікували, що стандартна терапія ЦП опосередковано впливає на основні патофізіологічні механізми розвитку мальнутриції та саркопенії при ЦП: зменшення портальної гіпертензії (діуретики, пропранолол), усунення симптомів, що обмежують споживання їжі (лапароцентез), збільшення енергетичної цінності раціону (адекватне споживання енергії, білка, додаткові прийоми їжі), усунення дефіциту білка та амінокислот (інфузії альбуміну та

амінокислот з розгалуженим ланцюгом), зменшення мікробної транслокації та гіперамоніємії (норфлоксацин, рифаксимін, лактулоза, L-орнітин-L-аспартат).

Було встановлено, що стандартна терапія позитивно позначається на нутритивному стані хворих: збільшились споживання їжі, фізична активність та функціонування, зменшилися симптоми, що обмежували споживання їжі, покращилися дані нутритивно-орієнтованого огляду пацієнта, а загальний бал PG-SGA та CONUT достовірно зменшився (табл. 5.13, рис. 5.10, 5.11). Лікування сприяло зменшенню явищ кишкової мікробної транслокації та системного запалення, про що свідчить зниження концентрацій LBP та IL-6, а також зростанню рівня анаболічного адипоміокіну ірису. В той же час обвід м'язів плеча, сила стискання кисті та вміст катаболічного міокіну міостатину в крові протягом 1 місяця лікування не змінились. Літературні дані щодо можливості корекції мальнутриції та саркопенії при ЦП обмежені та суперечливі. Зокрема Hanai T. et al. (2019) показали, що активна діуретична терапія ЦП негативно позначається на скелетних м'язах, а застосування фуросеміду в дозі більше 20 мг на добу асоціюється з падінням SMI протягом року спостереження [111]. Ishikawa T. et al. (2020) показали, що шестимісячний прийом рифаксиміну у 21 пацієнта з печінковою енцефалопатією асоціювався із зменшенням гіперамоніємії, покращенням CONUT, але не збільшенням SMI [125]. Crisan D. et al. (2020) виявили, що смертність пацієнтів з ЦП, прихильних до високого вмісту протеїну в раціоні, є достовірно меншою та складає 8 % протягом першого року, 28% протягом другого року проти 47 % та 56 %, відповідно, у пацієнтів, які обмежували білок [67]. Пізніше Kalal C. et al. (2022) в рандомізованому дослідженні продемонстрували, що агресивна нутритивна терапія (40 – 45 ккал та 1,5 г білка на кг маси тіла на добу) при алкогольному ЦП покращує нутритивний стан хворих, зменшує асцит, проте не впливає на однорічну виживаність хворих [142].

Таким чином, нутритивна недостатність та втрата маси скелетних м'язів є поширеними прогност модифікуючими ускладненнями ЦП. Сьогодні відсутні дієві підходи до корекції мальнутриції та саркопенії при ЦП. Залишається незрозумілим, чи веде поліпшення нутритивного стану, стану скелетних м'язів до покращення виживаності хворих на ЦП. Тому існує нагальна потреба у подальшому вивченні механізмів

формування мальнутриції та саркопенії при ЦП, пошуку та апробації нових терапевтичних засобів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального завдання сучасної медицини, що полягає в підвищенні ефективності діагностики ускладнень цирозу печінки (ЦП) на основі дослідження поширеності, клінічного і прогностичного значення мальнутриції та саркопенії та удосконалення підходів до їх оцінки.

1. Шкала сукупного суб'єктивного оцінювання стану пацієнта PG-SGA і шкала контролю нутритивного стану CONUT є надійними інструментами діагностики мальнутриції у хворих на цироз печінки та мають прийнятну прогностичну цінність (AUC 0,775 та 0,771, відповідно, $p < 0,001$) у передбаченні летального наслідку захворювання. Значення PG-SGA ≥ 13 та CONUT ≥ 7 з високою чутливістю і специфічністю дозволяють прогнозувати довгострокову смертність хворих. Інструмент скринінгу мальнутриції при захворюваннях печінки LDUST, критерії глобальної лідерської ініціативи з мальнутриції GLIM та індекс ризику мальнутриції NRI мають слабку діагностичну узгодженість з PG-SGA та CONUT (k Cohen's $< 0,600$, $p < 0,001$) та поступаються останнім у прогностичній цінності (AUC 0,641, 0,622 та 0,672, відповідно, $p < 0,001$).

2. Помірна і важка мальнутриція реєструється у 59,6 та 55,9 % хворих на ЦП згідно PG-SGA та CONUT, відповідно. Частота мальнутриції зростає по мірі збільшення важкості ЦП: від 4,3 та 13,0 % у хворих класу А до 86,4 та 95,0 % у хворих класу С, згідно PG-SGA та CONUT, відповідно. Пацієнти з мальнутрицією частіше мають алкогельну етіологію захворювання та вищий бал CTP і MELD. Частота масивного і рефрактерного асцити, гідротораксу, маніфестної печінкової енцефалопатії, гепаторенального синдрому, виразної гіпоальбумінемії у пацієнтів з нутритивною недостатністю є достовірно вищою, ніж у пацієнтів із задовільним нутритивним станом. Важка мальнутриція за PG-SGA, помірна і важка мальнутриція за CONUT асоціюється зі зменшенням довгострокової виживаності (Log Rank $p < 0,001$ та $p < 0,008$, відповідно) та є незалежними предикторами смертності хворих на цироз печінки (HR 2,394, $p < 0,02$ та HR 3,690, $p < 0,005$, відповідно).

3. Радіологічні показники індекс скелетних м'язів SMI, індекс поперекового м'язу PMI і товщина поперекового м'язу TPMT на рівні L3 є об'єктивними маркерами саркопенії у хворих на цироз печінки, мають значну діагностичну узгодженість (к Cohen's 0,649 – 0,734, $p < 0,001$) та високу прогностичну цінність (AUC 0,745 – 0,871, $p < 0,002$) у передбаченні летального наслідку захворювання. Визначення усіх трьох індексів дозволяє виявляти більшу кількість хворих зі зниженою масою скелетних м'язів. Значення $SMI \leq 49,1 / 38,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$, $PMI \leq 5,99 / 3,30 \text{ см}^2/\text{м}^2$ та $TPMT \leq 11,0 / 6,70 \text{ мм/м}$ у чоловіків / жінок української популяції з високою чутливістю та специфічністю дозволяють прогнозувати довгострокову смертність хворих. Антропометричні показники обвід м'язів плеча і сила стискання кисті мають низьку діагностичну і прогностичну цінність у хворих на цироз печінки.

4. Саркопенія (знижені SMI або PMI або TPMT) має місце у 63,9 % хворих на цироз печінки, саркопенія в поєднанні з динапенією – у 27,7 % хворих. Саркопенія виявляється у 34,4 % пацієнтів із задовільним нутритивним станом та у 89,9 % пацієнтів з мальнутрицією ($p < 0,05$). Частота саркопенії зростає по мірі збільшення важкості цирозу печінки і складає 4,3, 54,9 та 89,0 % у хворих класів А, В та С, відповідно ($p < 0,05$). Саркопенічні пацієнти мають достовірно вищу частоту масивного асцити, гідротораксу, маніфестної печінкової енцефалопатії, виразної гіпоальбумінемії, вищий бал CTP та MELD ($p < 0,05$) та меншу довгострокову виживаність (Log Rank $p < 0,001$), ніж пацієнти із збереженою масою скелетних м'язів. Знижені SMI, PMI та TPMT є незалежними предикторами смертності хворих на цироз печінки (HR 2,66, 2,19 та 2,21, відповідно, $p < 0,05$). Зниження хоча б одного із трьох показників маси скелетних м'язів асоціюється з найбільшим відносним ризиком смерті (HR 3,65, $p = 0,021$).

5. Розвиток мальнутриції та саркопенії у хворих на декомпенсований ЦП асоціюється з посиленням явищ кишкової мікробної транслокації та системного запалення. Сироваткові рівні ліпополісахарид-зв'язуючого протеїну, інтерлейкіну-6 і С-реактивного протеїну помірно корелюють з шкалою PG-SGA ($r = 0,549, 0,434$ та $0,453$, відповідно, $p < 0,005$) та SMI ($r = -0,517, -0,518, -0,468$, відповідно, $p < 0,005$), проте слабо корелюють з шкалою CTP ($r = 0,365, 0,275$ та $0,329$, відповідно, $p < 0,05$),

ступенем асцити, печінкової енцефалопатії та альбуміном сироватки крові. Підвищені рівні маркерів кишкової мікробної транслокації та системного запалення в сироватці крові мають прийнятну цінність у прогнозуванні важкої нутритивної недостатності (AUC > 0,670, $p < 0,02$) та саркопенії (AUC > 0,740, $p < 0,005$). Високі рівні ліпополісахарид-зв'язуючого протеїну ($> 33,4$ нг/мл), інтерлейкіну-6 ($> 7,68$ пг/мл) і С-реактивного протеїну ($> 5,52$ мг/л) асоціюються із зменшенням довгострокової виживаності хворих на декомпенсований цироз печінки (Log Rank $p < 0,005$).

6. Сироваткові рівні міокінів міостатину та ірисину є потенційними прогностичними біомаркерами мальнутриції та саркопенії у хворих на декомпенсований цироз печінки. Підвищення рівня міостатину в сироватці крові асоціюється зі зниженням показників маси скелетних м'язів SMI, PMI, TPMT ($r = -0,644 / -0,608, -0,547 / -0,601, -0,505 / -0,545$ у чоловіків / жінок, відповідно, $p < 0,001$) і саркопенією (AUC 0,834 / 0,827 у чоловіків / жінок, відповідно, $p < 0,01$). Зниження рівня ірисину в сироватці крові більшою мірою асоціюється зі зростанням балу PG-SGA ($r = -0,615, p < 0,005$) і важкою мальнутрицією (AUC 0,830, $p < 0,001$). Виживаність хворих з умовно високими рівнями міостатину ($> 5,25 / 3,55$ нг/мл у чоловіків / жінок) та низькими рівнями ірисину ($< 1,72$ нг/мл) є достовірно меншою (Log Rank $p < 0,02$).

7. Рекомендована поточними настановами консервативна терапія декомпенсованого цирозу печінки асоціюється з покращенням нутритивного стану, зниженням рівня ліпополісахарид-зв'язуючого протеїну, інтерлейкіну-6, підвищенням рівня ірисину в сироватці крові ($p < 0,05$), однак не впливає на показники маси та сили скелетних м'язів та вміст міостатину в крові протягом 1 місяця лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Моцюк, В.М., & Пентюк, Н.О. (2023). *Прогностичне значення шкали контролю нутритивного стану CONUT у хворих на цироз печінки*. Тези опубліковані в матеріалах XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2023», Вінниця (стор. 617).
2. Моцюк, В.М., Пентюк, Н.О., & Пентюк, Л.О. (2020). *Клінічне значення шкали контролю нутритивного стану CONUT у хворих на цироз печінки*. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», Дніпро, Гастроентерологія, 54(4), С. 108.
3. Моцюк, В.М., & Пентюк, Н.О. (2021). *Діагностичне та прогностичне значення показників товщини та площі поперекового м'язу у хворих на цироз печінки, ускладнений саркопенією*. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(4), 551-558. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-06](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-06)
4. Моцюк, В.М., & Пентюк, Н.О. (2022). *Вплив бактеріальної транслокації та системного запалення на нутритивний стан, стан скелетних м'язів і виживання хворих на цироз печінки*. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(4), 592-599. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(4\)-13](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-13)
5. Пентюк, Н.О. (2010). *Гіпергомоцистеїнемія у хворих на хронічні гепатити та цирози печінки. Зв'язок з забезпеченістю вітамінами В6, В9, В12 та важкістю захворювання*. *Вісник проблем біології і медицини*, 3, 171-176.
6. Пентюк, Н.О., Моцюк, В.М., Марлова, А.С., & Томашкевич, Г.І. (2020). *Адаптація й валідація україномовної версії опитувальника LDUST у хворих на цироз печінки*. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», Дніпро, Гастроентерологія, 54(4), С. 109.
7. Пентюк, Н.О., Моцюк, В.М., & Феррі, А.С. (2021). *Адаптація та валідація україномовної версії шкали оцінки нутритивного стану Patient-Generated Subjective*

Global Assessment (PG-SGA) у хворих на цироз печінки. *Сучасна гастроентерологія*, 1, 58-66. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-1-58>

8. Ткаченко, Т.В., Мороз, Л.В., Шевчук, С.В., & Пентюк, Л.О. (2023). Забезпеченість вітаміном D та її зв'язок з нутритивним станом і виживанням хворих на цироз печінки. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 27(1), 79-85. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(1\)-15](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-15)

9. Цироз печінки та його ускладнення. Клінічна настанова. (2017). КНп 2017-103: чинний з 09.2017. Київ: Державний експертний центр МОЗ України.

10. Aamann, L., Dam, G., Rinnoy, A. R., Vilstrup, H., & Gluud, L. L. (2018). Physical exercise for people with cirrhosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD012678. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012678.pub2>

11. Abbass, T., Tsz Ho, Y. T., Horgan, P. G., Dolan, R. D., & McMillan, D. C. (2020). The relationship between computed tomography derived skeletal muscle index, psoas muscle index and clinical outcomes in patients with operable colorectal cancer. *Clinical nutrition ESPEN*, 39, 104–113. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.07.010>

12. Aghdassi, A. A., Schneider, A., Kahl, M., Schütte, K., Kuliaviene, I., Salacone, P., ... Ceyhan, G. O. (2017). Analysis of lifestyle factors in patients with concomitant chronic pancreatitis and liver cirrhosis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*, 17(5), 698–705. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.07.194>

13. Agiasotelli, D., Alexopoulou, A., Vasilieva, L., Hadziyannis, E., Goukos, D., Daikos, G. L., & Dourakis, S. P. (2017). High serum lipopolysaccharide binding protein is associated with increased mortality in patients with decompensated cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 37(4), 576–582. <https://doi.org/10.1111/liv.13264>

14. Albillos, A., de Gottardi, A., & Rescigno, M. (2020). The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *Journal of hepatology*, 72(3), 558–577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003>

15. Albillos, A., de la Hera, A., González, M., Moya, J. L., Calleja, J. L., Monserrat, J., ... Alvarez-Mon, M. (2003). Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients

with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 37(1), 208–217. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50038>

16. Alexopoulou, A., Agiasotelli, D., Vasilieva, L. E., & Dourakis, S. P. (2017). Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. *Annals of gastroenterology*, 30(5), 486–497. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0178>

17. Alves, L. F., de Jesus, J. D. S., Britto, V. N. M., de Jesus, S. A., Santos, G. S., & de Oliveira, C. C. (2023). GLIM criteria to identify malnutrition in patients in hospital settings: A systematic review. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 10.1002/jpen.2533. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jpen.2533>

18. American Association for the Study of Liver Diseases, & European Association for the Study of the Liver (2014). Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Journal of hepatology*, 61(3), 642–659. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>

19. Anand A. C. (2017). Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 7(4), 340–357. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.11.001>

20. Arroyo, V., Angeli, P., Moreau, R., Jalan, R., Clària, J., Trebicka, J., ... investigators from the EASL-CLIF Consortium, Grifols Chair and European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-Clif) (2021). The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *Journal of hepatology*, 74(3), 670–685. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.048>

21. Askari, H., Rajani, S. F., Poorebrahim, M., Haghi-Aminjan, H., Raeis-Abdollahi, E., & Abdollahi, M. (2018). A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: An introductory review. *Pharmacological research*, 129, 44–55. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.012>

22. Ataseven, H., Bahcecioglu, I. H., Kuzu, N., Yalniz, M., Celebi, S., Erensoy, A., & Ustundag, B. (2006). The levels of ghrelin, leptin, TNF-alpha, and IL-6 in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma due to HBV and HDV infection. *Mediators of inflammation*, 2006(4), 78380. <https://doi.org/10.1155/MI/2006/78380>

23. Ayorinde, T., Panayotova, G., Sharma, A., & Lunsford, K. E. (2021). Clinical and biomarker assessment of frailty in liver transplantation. *Current opinion in organ transplantation*, 26(5), 488–497. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000911>
24. Bahat, G., Turkmen, B. O., Aliyev, S., Catikkas, N. M., Bakir, B., & Karan, M. A. (2021). Cut-off values of skeletal muscle index and psoas muscle index at L3 vertebra level by computerized tomography to assess low muscle mass. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(6), 4360–4365. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.010>
25. Bai, Y. W., Liu, J. C., Yang, C. T., Wang, Y. L., Wang, C. Y., Ju, S. G., ... Xiong, B. (2022). Inclusion of sarcopenia improves the prognostic value of MELD score in patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 34(9), 948–955. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002391>
26. Bajaj, J. S., Lauridsen, M., Tapper, E. B., Duarte-Rojo, A., Rahimi, R. S., Tandon, P., ... Montagnese, S. (2020). Important Unresolved Questions in the Management of Hepatic Encephalopathy: An ISHEN Consensus. *The American journal of gastroenterology*, 115(7), 989–1002. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000603>
27. Bajaj, J. S., O'Leary, J. G., Reddy, K. R., Wong, F., Biggins, S. W., Patton, H., ... North American Consortium For The Study Of End-Stage Liver Disease (NACSELD) (2014). Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 60(1), 250–256. <https://doi.org/10.1002/hep.27077>
28. Bannert, K., Sautter, L. F., Wiese, M. L., Meyer, F., Ehlers, L., Fromhold-Treu, S., ... Lamprecht, G. (2023). Analysis of ESPEN and GLIM algorithms reveals specific drivers for the diagnosis of malnutrition in patients with chronic gastrointestinal diseases. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 106, 111887. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111887>
29. Barbalho, S. M., Prado Neto, E. V., De Alvares Goulart, R., Bechara, M. D., Baisi Chagas, E. F., Audi, M. ... Cressoni Araujo, A. (2020). Myokines: a descriptive review. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 60(12), 1583–1590. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.20.10884-3>
30. Beer, L., Bastati, N., Ba-Ssalamah, A., Pötter-Lang, S., Lampichler, K., Bican, Y., ... Reiberger, T. (2020). MRI-defined sarcopenia predicts mortality in patients with chronic

liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 40(11), 2797–2807. <https://doi.org/10.1111/liv.14648>

31. Begini, P., Gigante, E., Antonelli, G., Carbonetti, F., Iannicelli, E., Anania, G., ... Margnani, M. (2017). Sarcopenia predicts reduced survival in patients with hepatocellular carcinoma at first diagnosis. *Annals of hepatology*, 16(1), 107–114. <https://doi.org/10.5604/16652681.1226821>

32. Belarmino, G., Gonzalez, M. C., Sala, P., Torrinhas, R. S., Andraus, W., D'Albuquerque, ... Waitzberg, D. L. (2018). Diagnosing Sarcopenia in Male Patients With Cirrhosis by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Estimates of Appendicular Skeletal Muscle Mass. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 42(1), 24–36. <https://doi.org/10.1177/0148607117701400>

33. Benmassaoud, A., Roccarina, D., Arico, F. M., Marta, C., Donghia, R., Leandro, G., ... Tsochatzis, E. A. (2022). Sex is a major effect modifier between body composition and mortality in patients with cirrhosis assessed for liver transplantation. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 10.1111/liv.15293. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/liv.15293>

34. Bernardi, M., Moreau, R., Angeli, P., Schnabl, B., & Arroyo, V. (2015). Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Journal of hepatology*, 63(5), 1272–1284. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.004>

35. Bhanji, R. A., Moctezuma-Velazquez, C., Duarte-Rojo, A., Ebadi, M., Ghosh, S., Rose, C., & Montano-Loza, A. J. (2018). Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology international*, 12(4), 377–386. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9875-9>

36. Bhanji, R. A., Takahashi, N., Moynagh, M. R., Narayanan, P., Angirekula, M., Mara, K. C., ... Watt, K. D. (2019). The evolution and impact of sarcopenia pre- and post-liver transplantation. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 49(6), 807–813. <https://doi.org/10.1111/apt.15161>

37. Boga, S., Yildirim, A. E., Ucbilek, E., Koksall, A. R., Sisman, S. T., Durak, I., ... Alkim, C. (2022). The effect of sarcopenia and serum myokines on prognosis and survival in

- cirrhotic patients: a multicenter cross-sectional study. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 34(12), 1261–1268. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002461>
38. Bojko M. (2019). Causes of Sarcopenia in Liver Cirrhosis. *Clinical liver disease*, 14(5), 167–170. <https://doi.org/10.1002/cld.851>
39. Bolognesi, M., Di Pascoli, M., Verardo, A., & Gatta, A. (2014). Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World journal of gastroenterology*, 20(10), 2555–2563. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2555>
40. Booi, A. N., Menendez, J., Norton, H. J., Anderson, W. E., & Ellis, A. C. (2015). Validation of a Screening Tool to Identify Undernutrition in Ambulatory Patients With Liver Cirrhosis. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 30(5), 683–689. <https://doi.org/10.1177/0884533615587537>
41. Borhofen, S. M., Gerner, C., Lehmann, J., Fimmers, R., Görtzen, J., Hey, B., ... Trebicka, J. (2016). The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*, 61(6), 1735–1743. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-4015-z>
42. Bosch, J., Groszmann, R. J., & Shah, V. H. (2015). Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *Journal of hepatology*, 62(1 Suppl), S121–S130. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.003>
43. Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
44. Brzeszczyńska, J., Meyer, A., McGregor, R., Schilb, A., Degen, S., Tadini, V., ... Jacobi, C. (2018). Alterations in the in vitro and in vivo regulation of muscle regeneration in healthy ageing and the influence of sarcopenia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 9(1), 93–105. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12252>
45. Buchard, B., Boirie, Y., Cassagnes, L., Lamblin, G., Coilly, A., & Abergel, A. (2020). Assessment of Malnutrition, Sarcopenia and Frailty in Patients with Cirrhosis: Which Tools

- Should We Use in Clinical Practice?. *Nutrients*, 12(1), 186.
<https://doi.org/10.3390/nu1201018>
46. Budui, S. L., Rossi, A. P., & Zamboni, M. (2015). The pathogenetic bases of sarcopenia. Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, *Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, 12(1), 22–26.
<https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.1.022>
47. Buzby, G. P., Williford, W. O., Peterson, O. L., Crosby, L. O., Page, C. P., Reinhardt, G. F., & Mullen, J. L. (1988). A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design. *The American journal of clinical nutrition*, 47(2 Suppl), 357–365.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/47.2.357>
48. Byass P. (2014). The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. *BMC medicine*, 12, 159. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0159-5>
49. Calmet, F., Martin, P., & Pearlman, M. (2019). Nutrition in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology & hepatology*, 15(5), 248–254.
50. Carey, E. J., Lai, J. C., Wang, C. W., Dasarathy, S., Lobach, I., Montano-Loza, A. J. ... Fitness, Life Enhancement, and Exercise in Liver Transplantation Consortium (2017). A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 23(5), 625–633.
<https://doi.org/10.1002/lt.24750>
51. Cederholm, T., & Barazzoni, R. (2023). Validity and feasibility of the global leadership initiative on malnutrition diagnostic concept in older people: a literature review from August 2021 to August 2022. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 26(1), 23–31. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000886>
52. Cederholm, T., Barazzoni, R., Austin, P., Ballmer, P., Biolo, G., Bischoff, S. C., ... Singer, P. (2017). ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 36(1), 49–64.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004>

53. Cederholm, T., Jensen, G. L., Correia, M. I. T. D., Gonzalez, M. C., Fukushima, R., Higashiguchi, ... GLIM Working Group (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>
54. Cervoni, J. P., Amorós, À., Bañares, R., Luis Montero, J., Soriano, G., Weil, D., ... EASL-CLIF Consortium (2016). Prognostic value of C-reactive protein in cirrhosis: external validation from the CANONIC cohort. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 28(9), 1028–1034. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000676>
55. Cervoni, J. P., Thévenot, T., Weil, D., Muel, E., Barbot, O., Sheppard, F., ... Di Martino, V. (2012). C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*, 56(6), 1299–1304. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.030>
56. Chapman, B., Goh, S. K., Parker, F., Romero, S., Sinclair, M., Gow, P., ... Testro, A. (2022). Malnutrition and low muscle strength are independent predictors of clinical outcomes and healthcare costs after liver transplant. *Clinical nutrition ESPEN*, 48, 210–219. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.02.013>
57. Chapman, B., Sinclair, M., Gow, P. J., & Testro, A. G. (2020). Malnutrition in cirrhosis: More food for thought. *World journal of hepatology*, 12(11), 883–896. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i11.883>
58. Chen, C., Chu, Y., Sheng, Q., Feng, S., Niu, Q., Zhan, J., ... Han, L. (2022). Skeletal muscle index and muscle attenuation with liver cirrhosis as survival prognosticators by sex. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 31(1), 24–32. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202203_31\(1\).0003](https://doi.org/10.6133/apjcn.202203_31(1).0003)
59. Cheung, K., Lee, S. S., & Raman, M. (2012). Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 10(2), 117–125. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.016>
60. Chiang, R. S., Parish, A., Niedzwiecki, D., Kappus, M. R., & Muir, A. J. (2020). Impact of Malnutrition on Outcomes in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic

Portosystemic Shunt Insertion. *Digestive diseases and sciences*, 65(11), 3332–3340. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-06038-y>

61. Choi, K., Jang, H. Y., Ahn, J. M., Hwang, S. H., Chung, J. W., Choi, Y. S., ... Jeong, S. H. (2020). The association of the serum levels of myostatin, follistatin, and interleukin-6 with sarcopenia, and their impacts on survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clinical and molecular hepatology*, 26(4), 492–505. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0005>

62. Chung, W., Jo, C., Chung, W. J., & Kim, D. J. (2018). Liver cirrhosis and cancer: comparison of mortality. *Hepatology international*, 12(3), 269–276. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9850-5>

63. Ciocîrlan, M., Cazan, A. R., Barbu, M., Mănuc, M., Diculescu, M., & Ciocîrlan, M. (2017). Subjective Global Assessment and Handgrip Strength as Predictive Factors in Patients with Liver Cirrhosis. *Gastroenterology research and practice*, 2017, 8348390. <https://doi.org/10.1155/2017/8348390>

64. Clària, J., Stauber, R. E., Coenraad, M. J., Moreau, R., Jalan, R., Pavesi, M., ... CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium and the European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF) (2016). Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(4), 1249–1264. <https://doi.org/10.1002/hep.28740>

65. Costa E Silva, P. P., Codes, L., Rios, F. F., Esteve, C. P., Valverde Filho, M. T., Lima, D. O. C., ... Bittencourt, P. L. (2021). Comparison of General and Liver-Specific Prognostic Scores in Their Ability to Predict Mortality in Cirrhotic Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 2021, 9953106. <https://doi.org/10.1155/2021/9953106>

66. Crestani, M. S., Stefani, G. P., Scott, L. M., & Steemburgo, T. (2023). Accuracy of the GLIM Criteria and SGA Compared to PG-SGA for the Diagnosis of Malnutrition and Its Impact on Prolonged Hospitalization: A Prospective Study in Patients with Cancer. *Nutrition and cancer*, 75(4), 1177–1188. <https://doi.org/10.1080/01635581.2023.2184748>

67. Crisan, D., Procopet, B., Epure, A., Stefanescu, H., Suci, A., Fodor, A., ... Crisan, N. (2020). Malnutrition and non-compliance to nutritional recommendations in patients with

cirrhosis are associated with a lower survival. *World journal of hepatology*, 12(10), 829–840. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i10.829>

68. Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., ... European Working Group on Sarcopenia in Older People (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*, 39(4), 412–423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>

69. Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., ... Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2 (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48(4), 601. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz046>

70. da Costa Teixeira, L. A., Avelar, N. C. P., Peixoto, M. F. D., Parentoni, A. N., Santos, J. M. D., Pereira, F. S. M., ... Lacerda, A. C. R. (2023). Inflammatory biomarkers at different stages of Sarcopenia in older women. *Scientific reports*, 13(1), 10367. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37229-3>

71. Dajti, E., Renzulli, M., Ravaioli, F., Marasco, G., Vara, G., Brandi, N., ... Colecchia, A. (2023). The interplay between sarcopenia and portal hypertension predicts ascites and mortality in cirrhosis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 55(5), 637–643. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.11.011>

72. D'Amico, G., Garcia-Tsao, G., & Pagliaro, L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*, 44(1), 217–231. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>

73. D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., Pasta, L., Malizia, G., Rebora, P., & Valsecchi, M. G. (2018). Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of hepatology*, 68(3), 563–576. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020>

74. D'Amico, G., Pasta, L., Morabito, A., D'Amico, M., Caltagirone, M., Malizia, G., ... Pagliaro, L. (2014). Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 39(10), 1180–1193. <https://doi.org/10.1111/apt.12721>

75. Dasarathy S. (2013). Posttransplant sarcopenia: an underrecognized early consequence of liver transplantation. *Digestive diseases and sciences*, 58(11), 3103–3111. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2791-x>
76. Dasarathy, S., & Hatzoglou, M. (2018). Hyperammonemia and proteostasis in cirrhosis. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 21(1), 30–36. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000426>
77. Dasarathy, S., & Merli, M. (2016). Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *Journal of hepatology*, 65(6), 1232–1244. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.040>
78. De Groot, L. M., Lee, G., Ackerie, A., & van der Meij, B. S. (2020). Malnutrition Screening and Assessment in the Cancer Care Ambulatory Setting: Mortality Predictability and Validity of the Patient-Generated Subjective Global Assessment Short form (PG-SGA SF) and the GLIM Criteria. *Nutrients*, 12(8), 2287. <https://doi.org/10.3390/nu12082287>
79. de Sire, A., Baricich, A., Renò, F., Cisari, C., Fusco, N., & Invernizzi, M. (2020). Myostatin as a potential biomarker to monitor sarcopenia in hip fracture patients undergoing a multidisciplinary rehabilitation and nutritional treatment: a preliminary study. *Aging clinical and experimental research*, 32(5), 959–962. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01436-8>
80. de Ulíbarri Pérez, J. I., González-Madroño Giménez, A., González Pérez, P., Fernández, G., Rodríguez Salvanés, F., Mancha Alvarez-Estrada, A., & Díaz, A. (2002). Nuevo procedimiento para la detección precoz y control de la desnutrición hospitalaria [New procedure for the early detection and control of hospital malnutrition]. *Nutricion hospitalaria*, 17(4), 179–188.
81. Debigaré, R., Marquis, K., Côté, C. H., Tremblay, R. R., Michaud, A., LeBlanc, P., & Maltais, F. (2003). Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest*, 124(1), 83–89. <https://doi.org/10.1378/chest.124.1.83>
82. Detsky, A. S., McLaughlin, J. R., Baker, J. P., Johnston, N., Whittaker, S., Mendelson, R. A., & Jeejeebhoy, K. N. (1987). What is subjective global assessment of nutritional status?. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 11(1), 8–13. <https://doi.org/10.1177/014860718701100108>

83. Di Cola, S., Nardelli, S., Ridola, L., Gioia, S., Riggio, O., & Merli, M. (2022). Ammonia and the Muscle: An Emerging Point of View on Hepatic Encephalopathy. *Journal of clinical medicine*, 11(3), 611. <https://doi.org/10.3390/jcm11030611>
84. Dumont, C., Wuestenberghs, F., Lanthier, N., Piessevaux, H., & Dahlqvist, G. (2022). Malnutrition is highly prevalent in hospitalized cirrhotic patients and associates with a poor outcome. *Acta gastro-enterologica Belgica*, 85(2), 311–319. <https://doi.org/10.51821/85.2.9016>
85. Dunn, M. A., Josbeno, D. A., Schmotzer, A. R., Tevar, A. D., DiMartini, A. F., Landsittel, D. P., & Delitto, A. (2016). The gap between clinically assessed physical performance and objective physical activity in liver transplant candidates. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 22(10), 1324–1332. <https://doi.org/10.1002/lt.24506>
86. Ebadi, M., Bhanji, R. A., Dunichand-Hoedl, A. R., Mazurak, V. C., Baracos, V. E., & Montano-Loza, A. J. (2020). Sarcopenia Severity Based on Computed Tomography Image Analysis in Patients with Cirrhosis. *Nutrients*, 12(11), 3463. <https://doi.org/10.3390/nu12113463>
87. Ebadi, M., Wang, C. W., Lai, J. C., Dasarathy, S., Kappus, M. R., Dunn, M. A., ... From the Fitness, Life Enhancement, and Exercise in Liver Transplantation (FLEXIT) Consortium (2018). Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 9(6), 1053–1062. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12349>
88. Egea Valenzuela, J., Fernández Llamas, T., García Marín, A. V., Alberca de Las Parras, F., & Carballo Álvarez, F. (2017). Diagnostic and therapeutic features of small bowel involvement in portal hypertension. *Revista española de enfermedades digestivas*, 109(12), 856–862. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.4596/2016>
89. Eghtesad, S., Poustchi, H., & Malekzadeh, R. (2013). Malnutrition in liver cirrhosis: the influence of protein and sodium. *Middle East journal of digestive diseases*, 5(2), 65–75.
90. Engelen, M. P., Wouters, E. F., Deutz, N. E., Menheere, P. P., & Schols, A. M. (2000). Factors contributing to alterations in skeletal muscle and plasma amino acid profiles in

patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of clinical nutrition*, 72(6), 1480–1487. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.6.1480>

91. Engelmann, C., Clària, J., Szabo, G., Bosch, J., & Bernardi, M. (2021). Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *Journal of hepatology*, 75 Suppl 1(Suppl 1), S49–S66. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.002>

92. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, & European Association for the Study of the Liver (2023). EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *Journal of hepatology*, S0168-8278(23)00244-1. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.021>

93. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, & European Association for the Study of the Liver (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 69(2), 406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>

94. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, & European Association for the Study of the Liver (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of hepatology*, 69(1), 154–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>

95. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, & European Association for the Study of the Liver (2019). EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of hepatology*, 70(1), 172–193. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>

96. Fernandes, S. A., Bona, S., Cerski, C. T., Marroni, N. P., & Marroni, C. A. (2016). Alteration of taste buds in experimental cirrhosis. Is there correlation with human hypogeusia?. *Arquivos de gastroenterologia*, 53(4), 278–284. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032016000400013>

97. Fichtlscherer, S., Rosenberger, G., Walter, D. H., Breuer, S., Dimmeler, S., & Zeiher, A. M. (2000). Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in

- patients with coronary artery disease. *Circulation*, 102(9), 1000–1006. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.9.1000>
98. Fleming, K. M., Aithal, G. P., Card, T. R., & West, J. (2012). All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 32(1), 79–84. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02517.x>
99. Flemming, J. A., Djerboua, M., Groome, P. A., Booth, C. M., & Terrault, N. A. (2021). NAFLD and Alcohol-Associated Liver Disease Will Be Responsible for Almost All New Diagnoses of Cirrhosis in Canada by 2040. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 74(6), 3330–3344. <https://doi.org/10.1002/hep.32032>
100. Frisancho A. R. (1981). New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *The American journal of clinical nutrition*, 34(11), 2540–2545. <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.11.2540>
101. Gazda, J., Di Cola, S., Lapenna, L., Khan, S., & Merli, M. (2023). The Impact of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt on Nutrition in Liver Cirrhosis Patients: A Systematic Review. *Nutrients*, 15(7), 1617. <https://doi.org/10.3390/nu15071617>
102. Geladari, E., Alexopoulos, T., Kontogianni, M. D., Vasilieva, L., Mani, I., & Alexopoulou, A. (2023). Mechanisms of sarcopenia in liver cirrhosis and the role of myokines. *Annals of gastroenterology*, 36(4), 392–404. <https://doi.org/10.20524/aog.2023.0804>
103. Georgiou, A., Papatheodoridis, G. V., Alexopoulou, A., Deutsch, M., Vlachogiannakos, I., Ioannidou, P., ... Kontogianni, M. D. (2019). Evaluation of the effectiveness of eight screening tools in detecting risk of malnutrition in cirrhotic patients: the KIRRHOS study. *The British journal of nutrition*, 122(12), 1368–1376. <https://doi.org/10.1017/S0007114519002277>
104. Ghosh, G., & Jesudian, A. B. (2019). Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 9(2), 257–267. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.08.006>
105. Ginès, P., Castera, L., Lammert, F., Graupera, I., Serra-Burriel, M., Allen, A. M., ... LiverScreen Consortium Investigators (2022). Population screening for liver fibrosis:

Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 75(1), 219–228. <https://doi.org/10.1002/hep.32163>

106. Golse, N., Bucur, P. O., Ciacio, O., Pittau, G., Sa Cunha, A., Adam, R., ... Vibert, E. (2017). A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 23(2), 143–154. <https://doi.org/10.1002/lt.24671>

107. Gomez-Perez, S.L., Haus, J.M., Sheean, P., Patel, B., Mar, W., Chaudhry, V., ... Braunschweig, C. (2016) Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed Tomography Image: A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health ImageJ. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016, Mar40(3), 308-318. doi: 10.1177/0148607115604149.

108. Gu, D. H., Kim, M. Y., Seo, Y. S., Kim, S. G., Lee, H. A., Kim, T. H., ... Um, S. H. (2018). Clinical usefulness of psoas muscle thickness for the diagnosis of sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Clinical and molecular hepatology*, 24(3), 319–330. <https://doi.org/10.3350/cmh.2017.0077>

109. Gundling, F., Seidl, H., Pehl, C., Schmidt, T., & Schepp, W. (2009). How close do gastroenterologists follow specific guidelines for nutrition recommendations in liver cirrhosis? A survey of current practice. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 21(7), 756–761.

110. Hanai, T., Shiraki, M., Imai, K., Suetsugu, A., Takai, K., Moriwaki, H., & Shimizu, M. (2019). Reduced handgrip strength is predictive of poor survival among patients with liver cirrhosis: A sex-stratified analysis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 49(12), 1414–1426. <https://doi.org/10.1111/hepr.13420>

111. Hanai, T., Shiraki, M., Miwa, T., Watanabe, S., Imai, K., Suetsugu, A., ... & Shimizu, M. (2019). Effect of loop diuretics on skeletal muscle depletion in patients with liver cirrhosis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 49(1), 82–95. <https://doi.org/10.1111/hepr.13244>

112. Hari A. (2021). Muscular abnormalities in liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology*, 27(29), 4862–4878. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i29.4862>

113. Harimoto, N., Yoshizumi, T., Inokuchi, S., Itoh, S., Adachi, E., Ikeda, Y., ... Maehara, Y. (2018). Prognostic Significance of Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) Score in Patients Undergoing Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Multi-institutional Study. *Annals of surgical oncology*, 25(11), 3316–3323. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6672-6>
114. Hasa, E., Hartmann, P., & Schnabl, B. (2022). Liver cirrhosis and immune dysfunction. *International immunology*, 34(9), 455–466. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxac030>
115. Hayama, T., Ozawa, T., Okada, Y., Tsukamoto, M., Fukushima, Y., Shimada, R., ... Hashiguchi, Y. (2020). The pretreatment Controlling Nutritional Status (CONUT) score is an independent prognostic factor in patients undergoing resection for colorectal cancer. *Scientific reports*, 10(1), 13239. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70252-2>
116. Heiser, C., Haller, B., Sohn, M., Hofauer, B., Knopf, A., Mühling, T., ... Gundling, F. (2018). Olfactory Function is Affected in Patients with Cirrhosis Depending on the Severity of Hepatic Encephalopathy. *Annals of hepatology*, 17(5), 822–829. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.3143>
117. Henin, G., Lanthier, N., & Dahlqvist, G. (2022). Pathophysiological changes of the liver-muscle axis in end-stage liver disease: what is the right target?. *Acta gastro-enterologica Belgica*, 85(4), 611–624. <https://doi.org/10.51821/85.4.10899>
118. Himoto, T., & Masaki, T. (2020). Current Trends of Essential Trace Elements in Patients with Chronic Liver Diseases. *Nutrients*, 12(7), 2084. <https://doi.org/10.3390/nu12072084>
119. Hong, J. T., James, S., Tran, A., & Kutaiba, N. (2022). Sarcopenia measurements and clinical outcomes in Crohn's disease surgical patients. *ANZ journal of surgery*, 92(12), 3209–3213. <https://doi.org/10.1111/ans.18063>
120. Huang, T. H., Hsieh, C. C., Kuo, L. M., Chang, C. C., Chen, C. H., Chi, C. C., & Liu, C. H. (2019). Malnutrition associated with an increased risk of postoperative complications following hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 21(9), 1150–1155. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.01.003>

121. Huguet, A., Latournerie, M., Debry, P. H., Jezequel, C., Legros, L., Rayar, M., ... Thibault, R. (2018). The psoas muscle transversal diameter predicts mortality in patients with cirrhosis on a waiting list for liver transplantation: A retrospective cohort study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 51-52, 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.01.008>
122. Hung, H. C., Lee, J. C., Wang, Y. C., Cheng, C. H., Wu, T. H., Lee, C. F., ... Lee, W. C. (2021). Response Prediction in Immune Checkpoint Inhibitor Immunotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, 13(7), 1607. <https://doi.org/10.3390/cancers13071607>
123. Ignacio de Ulíbarri, J., González-Madroño, A., de Villar, N. G., González, P., González, B., Mancha, A., ... Fernández, G. (2005). CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutricion hospitalaria*, 20(1), 38–45.
124. Ikuta, S., Aihara, T., Nakajima, T., Kasai, M., & Yamanaka, N. (2023). Preoperative Psoas Muscle Thickness to Height Ratio Predicts Poor Survival After Resection of Biliary Tract Cancer. *In vivo (Athens, Greece)*, 37(2), 879–886. <https://doi.org/10.21873/invivo.13156>
125. Ishikawa, T., Endo, S., Imai, M., Azumi, M., Nozawa, Y., Sano, T., ... Yoshida, T. (2020). Changes in the Body Composition and Nutritional Status after Long-term Rifaximin Therapy for Hyperammonemia in Japanese Patients with Hepatic Encephalopathy. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 59(20), 2465–2469. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5094-20>
126. Ito, K., Ookawara, S., Imai, S., Kakuda, H., Bandai, Y., Fueki, M., ... Morishita, Y. (2021). Muscle mass evaluation using psoas muscle mass index by computed tomography imaging in hemodialysis patients. *Clinical nutrition ESPEN*, 44, 410–414. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.04.029>
127. Iwakiri, Y., & Trebicka, J. (2021). Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP reports : innovation in hepatology*, 3(4), 100316. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100316>
128. Izzy, M. J., & VanWagner, L. B. (2021). Current Concepts of Cirrhotic Cardiomyopathy. *Clinics in liver disease*, 25(2), 471–481. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2021.01.012>

129. Jagdish, R. K., Roy, A., Kumar, K., Premkumar, M., Sharma, M., Rao, P. N., ... Kulkarni, A. V. (2023). Pathophysiology and management of liver cirrhosis: from portal hypertension to acute-on-chronic liver failure. *Frontiers in medicine*, 10, 1060073. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1060073>
130. Jager-Wittenaar, H., & Ottery, F. D. (2017). Assessing nutritional status in cancer: role of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 20(5), 322–329. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000389>
131. Jalan, R., D'Amico, G., Trebicka, J., Moreau, R., Angeli, P., & Arroyo, V. (2021). New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *Journal of hepatology*, 75 Suppl 1, S14–S26. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.018>
132. Jepsen, P., Ott, P., Andersen, P. K., Sørensen, H. T., & Vilstrup, H. (2010). Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 51(5), 1675–1682. <https://doi.org/10.1002/hep.23500>
133. Jiao, Z., Liang, C., Luo, G., Liu, M., Jiang, K., Yang, A., & Liang, Y. (2023). Prognostic Utility of Nutritional Risk Index in Patients with Head and Neck Soft Tissue Sarcoma. *Nutrients*, 15(3), 641. <https://doi.org/10.3390/nu15030641>
134. Jo, E., Lee, S. R., Park, B. S., & Kim, J. S. (2012). Potential mechanisms underlying the role of chronic inflammation in age-related muscle wasting. *Aging clinical and experimental research*, 24(5), 412–422. <https://doi.org/10.3275/8464>
135. Jones, D. J., Lal, S., Strauss, B. J., Todd, C., Pilling, M., & Burden, S. T. (2020). Measurement of Muscle Mass and Sarcopenia Using Anthropometry, Bioelectrical Impedance, and Computed Tomography in Surgical Patients with Colorectal Malignancy: Comparison of Agreement Between Methods. *Nutrition and cancer*, 72(6), 1074–1083. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1659381>
136. Juakiem, W., Torres, D. M., & Harrison, S. A. (2014). Nutrition in cirrhosis and chronic liver disease. *Clinics in liver disease*, 18(1), 179–190. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.09.004>
137. Kaddoura, R., Shanks, A., Chapman, M., O'Connor, S., Lange, K., & Yandell, R. (2021). Relationship between nutritional status on admission to the intensive care unit and

- clinical outcomes. *Nutrition & dietetics: the journal of the Dietitians Association of Australia*, 78(2), 128–134. <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12637>
138. Kaido, T., Ogawa, K., Fujimoto, Y., Ogura, Y., Hata, K., Ito, T., ... Uemoto, S. (2013). Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 13(6), 1549–1556. <https://doi.org/10.1111/ajt.12221>
139. Kalafateli, M., Mantzoukis, K., Choi Yau, Y., Mohammad, A. O., Arora, S., Rodrigues, S., ... Tsochatzis, E. A. (2017). Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 8(1), 113–121. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12095>
140. Kalaitzakis, E. (2014). Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology*, 20(40), 14686–14695. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14686>
141. Kalaitzakis, E., Bosaeus, I., Ohman, L., & Björnsson, E. (2007). Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: correlations with energy intake and resting energy expenditure. *The American journal of clinical nutrition*, 85(3), 808–815. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.3.808>
142. Kalal, C., Benjamin, J., Shasthry, V., Kumar, G., Sharma, M. K., Joshi, Y. K., & Sarin, S. K. (2022). Effect of long-term aggressive nutrition therapy on survival in patients with alcohol-related cirrhosis: A randomized controlled trial. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 41(1), 52–62. <https://doi.org/10.1007/s12664-021-01187-3>
143. Kamimura, H., Sato, T., Natsui, K., Kobayashi, T., Yoshida, T., Kamimura, K., ... Terai, S. (2021). Molecular Mechanisms and Treatment of Sarcopenia in Liver Disease: A Review of Current Knowledge. *International journal of molecular sciences*, 22(3), 1425. <https://doi.org/10.3390/ijms22031425>
144. Kamran, U., Towey, J., Khanna, A., Chauhan, A., Rajoriya, N., & Holt, A. (2020). Nutrition in alcohol-related liver disease: Physiopathology and management. *World journal of gastroenterology*, 26(22), 2916–2930. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i22.2916>

145. Kaufman, J. M., & Vermeulen, A. (2005). The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine reviews*, 26(6), 833–876. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0013>
146. Kim, E. Y., Jun, K. H., Kim, S. Y., & Chin, H. M. (2020). Body mass index and skeletal muscle index are useful prognostic factors for overall survival after gastrectomy for gastric cancer: Retrospective cohort study. *Medicine*, 99(47), e23363. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023363>
147. Kim, G., Kang, S. H., Kim, M. Y., & Baik, S. K. (2017). Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 12(10), e0186990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186990>
148. Kim, H. J., & Lee, H. W. (2013). Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clinical and molecular hepatology*, 19(2), 105–115. <https://doi.org/10.3350/cmh.2013.19.2.105>
149. Kim, J. H., Kang, S. H., Lee, M., Youn, G. S., Kim, T. S., Jun, B. G., ... Suk, K. T. (2020). Serum Myostatin Predicts the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Alcoholic Cirrhosis: A Multicenter Study. *Cancers*, 12(11), 3347. <https://doi.org/10.3390/cancers12113347>
150. Kong, M., Lin, N., Wang, L., Geng, N., Xu, M., Li, S., ... Duan, Z. (2022). Age-specific reference values for low psoas muscle index at the L3 vertebra level in healthy populations: A multicenter study. *Frontiers in nutrition*, 9, 1033831. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1033831>
151. Kusters, C. M., van den Berg, M. G. A., & van Hamersvelt, H. W. (2020). Sensitive and practical screening instrument for malnutrition in patients with chronic kidney disease. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 72, 110643. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110643>
152. Kukla, M., Skladany, L., Menżyk, T., Derra, A., Stygar, D., Skonieczna, M., ... Koller, T. (2020). Irisin in Liver Cirrhosis. *Journal of clinical medicine*, 9(10), 3158. <https://doi.org/10.3390/jcm9103158>
153. Kumar, A., Davuluri, G., Silva, R. N. E., Engelen, M. P. K. J., Ten Have, G. A. M., Prayson, R., ... Dasarathy, S. (2017). Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by

restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 65(6), 2045–2058. <https://doi.org/10.1002/hep.29107>

154. Kumar, R., Prakash, S. S., Priyadarshi, R. N., & Anand, U. (2022). Sarcopenia in Chronic Liver Disease: A Metabolic Perspective. *Journal of clinical and translational hepatology*, 10(6), 1213–1222. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2022.00239>

155. Kumar, V., Benjamin, J., Shasthry, V., Subramanya Bharathy, K. G., Sinha, P. K., Kumar, G., & Pamecha, V. (2020). Sarcopenia in Cirrhosis: Fallout on Liver Transplantation. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 10(5), 467–476. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.12.003>

156. Kuwano, K., & Hara, N. (2000). Signal transduction pathways of apoptosis and inflammation induced by the tumor necrosis factor receptor family. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 22(2), 147–149. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.22.2.f178>

157. Kwon, J. H., Moon, K. M., & Min, K. W. (2020). Exercise-Induced Myokines can Explain the Importance of Physical Activity in the Elderly: An Overview. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 8(4), 378. <https://doi.org/10.3390/healthcare8040378>

158. Lai, J. C., Tandon, P., Bernal, W., Tapper, E. B., Ekong, U., Dasarathy, S., & Carey, E. J. (2021). Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 74(3), 1611–1644. <https://doi.org/10.1002/hep.32049>

159. Lattanzi, B., D'Ambrosio, D., & Merli, M. (2019). Hepatic Encephalopathy and Sarcopenia: Two Faces of the Same Metabolic Alteration. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 9(1), 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.04.007>

160. Lee, D. U., Fan, G. H., Ahern, R. R., & Karagozian, R. (2021). The effect of malnutrition on the infectious outcomes of hospitalized patients with cirrhosis: analysis of the 2011–2017 hospital data. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 32(2), 269–278. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001991>

161. Lemos, T., & Gallagher, D. (2017). Current body composition measurement techniques. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 24(5), 310–314. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000360>

162. Li, J., Feng, D., Pang, N., Zhao, C., Gao, L., Liu, S., & Li, L. (2022). Controlling nutritional status score as a new indicator of overt hepatic encephalopathy in cirrhotic patients following transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 41(2), 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.12.036>
163. Li, Q., An, T., Wu, J., Lu, W., Wang, Y., Li, J., ... Yang, Z. (2023). The impact of sarcopenia on the outcome of patients with left-sided colon and rectal cancer after curative surgery. *BMC cancer*, 23(1), 640. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11073-0>
164. Li, T., Liu, J., Zhao, J., Bai, Y., Huang, S., Yang, C., ... Xiong, B. (2023). Sarcopenia Defined by Psoas Muscle Thickness Predicts Mortality After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Digestive diseases and sciences*, 68(4), 1641–1652. <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07806-z>
165. Lin, Z. X., Ruan, D. Y., Jia, C. C., Wang, T. T., Cheng, J. T., Huang, H. Q., & Wu, X. Y. (2020). Controlling nutritional status (CONUT) score-based nomogram to predict overall survival of patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 22(3), 370–380. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02137-4>
166. Lo Buglio, A., Bellanti, F., Capurso, C., & Vendemiale, G. (2023). Controlling Nutritional Status (CONUT) Score as a Predictive Marker in Hospitalized Frail Elderly Patients. *Journal of personalized medicine*, 13(7), 1119. <https://doi.org/10.3390/jpm13071119>
167. Lucidi, C., Lattanzi, B., Di Gregorio, V., Incicco, S., D'Ambrosio, D., Venditti, M., ... Merli, M. (2018). A low muscle mass increases mortality in compensated cirrhotic patients with sepsis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 38(5), 851–857. <https://doi.org/10.1111/liv.13691>
168. Ma, C. H., Cruz, C., Eslamparast, T., Taylor, L., Farhat, K., Shommu, N., ... Tandon, P. (2022). The patient generated subjective global assessment short form is a useful screening tool to detect risk for malnutrition in patients with cirrhosis. *Clinical nutrition ESPEN*, 50, 330–333. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.05.010>

169. Maharshi, S., Sharma, B. C., & Srivastava, S. (2015). Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 30(10), 1507–1513. <https://doi.org/10.1111/jgh.12999>
170. Mahmoudinezhad, M., Khalili, M., Rezaeemanesh, N., Farhoudi, M., & Eskandarieh, S. (2021). Subjective global assessment of malnutrition and dysphagia effect on the clinical and Para-clinical outcomes in elderly ischemic stroke patients: a community-based study. *BMC neurology*, 21(1), 466. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02501-4>
171. Mallet, R., Modzelewski, R., Lequesne, J., Mihailescu, S., Decazes, P., Auvray, H., ... Thureau, S. (2020). Prognostic value of sarcopenia in patients treated by Radiochemotherapy for locally advanced oesophageal cancer. *Radiation oncology (London, England)*, 15(1), 116. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01545-z>
172. Marasco, G., Sadalla, S., Vara, G., Golfieri, R., Festi, D., Colecchia, A., & Renzulli, M. (2021). Imaging Software-Based Sarcopenia Assessment in Gastroenterology: Evolution and Clinical Meaning. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 2021, 6669480. <https://doi.org/10.1155/2021/6669480>
173. Marasco, G., Serenari, M., Renzulli, M., Alemanni, L. V., Rossini, B., Pettinari, I., ... Colecchia, A. (2020). Clinical impact of sarcopenia assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing treatments. *Journal of gastroenterology*, 55(10), 927–943. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01711-w>
174. Matsui, T., Nagai, H., Watanabe, G., Mouri, K., Yoshimine, N., Amanuma, M., ... Igarashi, Y. (2022). Measurement of skeletal muscle volume is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 34(11), 1151–1157. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002435>
175. McCormick, P.A., & Jalan R. (2018) Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. In *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System, 13th Edition*. (pp. 111-112). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
176. McFarlane, M., Hammond, C., Roper, T., Mukarati, J., Ford, R., Burrell, J., ... Burch, N. (2018). Comparing assessment tools for detecting undernutrition in patients with liver cirrhosis. *Clinical nutrition ESPEN*, 23, 156–161. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.10.009>

177. McGovern, J., Dolan, R. D., Horgan, P. G., Laird, B. J., & McMillan, D. C. (2021). Computed tomography-defined low skeletal muscle index and density in cancer patients: observations from a systematic review. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 12(6), 1408–1417. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12831>
178. McHugh M. L. (2012). Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia medica*, 22(3), 276–282.
179. Merli, M., Riggio, O., & Dally, L. (1996). Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 23(5), 1041–1046. <https://doi.org/10.1002/hep.510230516>
180. Meyer, F., Bannert, K., Wiese, M., Esau, S., Sautter, L. F., Ehlers, L., ... Valentini, L. (2020). Molecular Mechanism Contributing to Malnutrition and Sarcopenia in Patients with Liver Cirrhosis. *International journal of molecular sciences*, 21(15), 5357. <https://doi.org/10.3390/ijms21155357>
181. Mitani, A., Iwai, T., Shichinohe, T., Takeda, H., Kumagai, S., Nishida, M., ... Teshima, T. (2021). The Combined Usage of the Global Leadership Initiative on Malnutrition Criteria and Controlling Nutrition Status Score in Acute Care Hospitals. *Annals of nutrition & metabolism*, 77(3), 178–184. <https://doi.org/10.1159/000516994>
182. Miwa, T., Hanai, T., Nishimura, K., Unome, S., Maeda, T., Ogiso, Y., ... Shimizu, M. (2022). Usefulness of the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria to predict sarcopenia and mortality in patients with chronic liver disease. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 52(11), 928–936. <https://doi.org/10.1111/hepr.13816>
183. Moctezuma-Velazquez, C., Ebadi, M., Bhanji, R. A., Stirnimann, G., Tandon, P., & Montano-Loza, A. J. (2019). Limited performance of subjective global assessment compared to computed tomography-determined sarcopenia in predicting adverse clinical outcomes in patients with cirrhosis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(6), 2696–2703. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.11.024>
184. Mogensen, K. M., Malone, A., Becker, P., Cutrell, S., Frank, L., Gonzales, K., ... Malnutrition Committee of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) (2019). Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral

- Nutrition Consensus Malnutrition Characteristics: Usability and Association With Outcomes. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 34(5), 657–665. <https://doi.org/10.1002/ncp.10310>
185. Møller, S., & Bendtsen, F. (2018). The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 38(4), 570–580. <https://doi.org/10.1111/liv.13589>
186. Montano-Loza A. J. (2013). New concepts in liver cirrhosis: clinical significance of sarcopenia in cirrhotic patients. *Minerva gastroenterologica e dietologica*, 59(2), 173–186.
187. Montano-Loza, A. J., Meza-Junco, J., Baracos, V. E., Prado, C. M., Ma, M., Meeberg, G., ... Kneteman, N. (2014). Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 20(6), 640–648. <https://doi.org/10.1002/lt.23863>
188. Montano-Loza, A. J., Meza-Junco, J., Prado, C. M., Lieffers, J. R., Baracos, V. E., Bain, V. G., & Sawyer, M. B. (2012). Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 10(2), 166–173.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.028>
189. Montgomery, J., & Englesbe, M. (2019). Sarcopenia in Liver Transplantation. *Current transplantation reports*, 6(1), 7–15. <https://doi.org/10.1007/s40472-019-0223-3>
190. Moon, A. M., Singal, A. G., & Tapper, E. B. (2020). Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 18(12), 2650–2666. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>
191. Morando, F., Rosi, S., Gola, E., Nardi, M., Piano, S., Fasolato, S., ... Angeli, P. (2015). Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 35(5), 1508–1515. <https://doi.org/10.1111/liv.12583>

192. Moreau, J., Ordan, M. A., Barbe, C., Mazza, C., Perrier, M., Botsen, D., ... Bouché, O. (2019). Correlation between muscle mass and handgrip strength in digestive cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer medicine*, 8(8), 3677–3684. <https://doi.org/10.1002/cam4.2238>
193. Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., Pavesi, M., Angeli, P., Cordoba, J., ... CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium (2013). Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*, 144(7), 1426–1437.e14379. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>
194. Mosher, D. S., Quignon, P., Bustamante, C. D., Sutter, N. B., Mellersh, C. S., Parker, H. G., & Ostrander, E. A. (2007). A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. *PLoS genetics*, 3(5), e79. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030079>
195. Motsiuk, V.M., & Pentiuk, N.O. (2020). *Sarcopenia in patients with liver cirrhosis: prevalence and relation to severity of disease*. Biomedical Perspectives II: Abstract book of International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists, Sumy (page 63).
196. Motsiuk, V. M., & Pentiuk, N. O. (2023). Serum myostatin and irisin as predictive biomarkers of sarcopenia, malnutrition and mortality in patients with decompensated liver cirrhosis. *Reports of Morphology*, 29(2), 18-25. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29\(2\)-03](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29(2)-03)
197. Motsiuk, V. M., & Pentiuk, N. O. (2022). Radiological psoas muscle parameters as a reliable tool for detection of sarcopenia and prediction of short-term survival in liver cirrhosis. *Reports of Morphology*, 28(3), 5-13. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28\(3\)-01](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28(3)-01)
198. Mourtzakis, M., Prado, C. M., Lieffers, J. R., Reiman, T., McCargar, L. J., & Baracos, V. E. (2008). A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 33(5), 997–1006. <https://doi.org/10.1139/H08-075>

199. Nardelli, S., Lattanzi, B., Merli, M., Farcomeni, A., Gioia, S., Ridola, L., & Riggio, O. (2019). Muscle Alterations Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 70(5), 1704–1713. <https://doi.org/10.1002/hep.30692>
200. Nilsson, A., Wilhelms, D. B., Mirrasekhian, E., Jaarola, M., Blomqvist, A., & Engblom, D. (2017). Inflammation-induced anorexia and fever are elicited by distinct prostaglandin dependent mechanisms, whereas conditioned taste aversion is prostaglandin independent. *Brain, behavior, and immunity*, 61, 236–243. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.007>
201. Nishikawa, H., Enomoto, H., Ishii, A., Iwata, Y., Miyamoto, Y., Ishii, N., ... Nishiguchi, S. (2017). Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 8(6), 915-925. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12212>
202. Nishikawa, H., Shiraki, M., Hiramatsu, A., Moriya, K., Hino, K., & Nishiguchi, S. (2016). Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 46(10), 951–963. <https://doi.org/10.1111/hepr.12774>
203. Ohara, M., Suda, G., Kimura, M., Maehara, O., Shimazaki, T., Shigesawa, T., ... Sakamoto, N. (2020). Analysis of the optimal psoas muscle mass index cut-off values, as measured by computed tomography, for the diagnosis of loss of skeletal muscle mass in Japanese people. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 50(6), 715–725. <https://doi.org/10.1111/hepr.13499>
204. Oikonomou, T., Goulis, I., Kiapidou, S., Tagkou, N., Akriviadis, E., Papatheodoridis, G., & Cholongitas, E. (2020). The significance of C-reactive protein to albumin ratio in patients with decompensated cirrhosis. *Annals of gastroenterology*, 33(6), 667–674. <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0534>
205. Olson J. C. (2016). Acute-on-chronic and Decompensated Chronic Liver Failure: Definitions, Epidemiology, and Prognostication. *Critical care clinics*, 32(3), 301–309. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.02.001>

206. Ottery F. D. (1996). Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 12(1 Suppl), S15–S19. [https://doi.org/10.1016/0899-9007\(96\)90011-8](https://doi.org/10.1016/0899-9007(96)90011-8)
207. Park, J. G., Tak, W. Y., Park, S. Y., Kweon, Y. O., Jang, S. Y., Lee, Y. R., ... Lee, W. K. (2017). Effects of branched-chain amino acids (BCAAs) on the progression of advanced liver disease: A Korean nationwide, multicenter, retrospective, observational, cohort study. *Medicine*, 96(24), e6580. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006580>
208. Pashayee-Khamene, F., Hajimohammadebrahim-Ketabforoush, M., ShahrbaF, M. A., Saadati, S., Karimi, S., Hatami, B., ... Hekmatdoost, A. (2023). Malnutrition and its association with the mortality in liver cirrhosis; a prospective nutritional assessment in two referral centers in Iran. *Clinical nutrition ESPEN*, 54, 453–458. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.02.021>
209. Patel, A., Silverman, S., Baghdadi, J., Shah, O., & Sundaram, V. (2019). Osteoporotic Fracture Risk and Health Care Burden in Patients With Cirrhosis. *Journal of clinical gastroenterology*, 53(7), 543–548. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001105>
210. Paternostro, R., Bardach, C., Hofer, B. S., Scheiner, B., Schwabl, P., Asenbaum, U., ... Lampichler, K. (2021). Prognostic impact of sarcopenia in cirrhotic patients stratified by different severity of portal hypertension. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 41(4), 799–809. <https://doi.org/10.1111/liv.14758>
211. Paternostro, R., Lampichler, K., Bardach, C., Asenbaum, U., Landler, C., Bauer, D., ... Ferlitsch, A. (2019). The value of different CT-based methods for diagnosing low muscle mass and predicting mortality in patients with cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 39(12), 2374–2385. <https://doi.org/10.1111/liv.14217>
212. Pazgan-Simon, M., Zuwala-Jagiello, J., Menzyk, T., Bator, M., Derra, A., Lekstan, A., ... Kukla, M. (2020). Serum betatrophin and irisin levels in hepatocellular carcinoma. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, 71(1), 10.26402/jpp.2020.1.11. <https://doi.org/10.26402/jpp.2020.1.11>

213. Pentiuk, N.O., & Motsiuk, V.M. (2022). Evaluation of nutritional status in patients with liver cirrhosis. Validity and prognostic value of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. (published online). <https://doi.org/10.5114/pg.2022.119964>
214. Planas, R., Montoliu, S., Ballesté, B., Rivera, M., Miquel, M., Masnou, H., ... Solà, R. (2006). Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 4(11), 1385–1394. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.08.007>
215. Plauth, M., Bernal, W., Dasarathy, S., Merli, M., Plank, L. D., Schütz, T., & Bischoff, S. C. (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(2), 485–521. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.022>
216. Ponziani, F. R., & Gasbarrini, A. (2018). Sarcopenia in Patients with Advanced Liver Disease. *Current protein & peptide science*, 19(7), 681–691. <https://doi.org/10.2174/1389203718666170428121647>
217. Prado, C. M., Lieffers, J. R., McCargar, L. J., Reiman, T., Sawyer, M. B., Martin, L., & Baracos, V. E. (2008). Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *The Lancet. Oncology*, 9(7), 629–635. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70153-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70153-0)
218. Praktijnjo, M., Clees, C., Pigliacelli, A., Fischer, S., Jansen, C., Lehmann, J., ... Trebicka, J. (2019). Sarcopenia Is Associated With Development of Acute-on-Chronic Liver Failure in Decompensated Liver Cirrhosis Receiving Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Clinical and translational gastroenterology*, 10(4), e00025. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000025>
219. Qin, N., Yang, F., Li, A., Prifti, E., Chen, Y., Shao, L., ... Li, L. (2014). Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*, 513(7516), 59–64. <https://doi.org/10.1038/nature13568>
220. Reiberger, T., Ferlitsch, A., Payer, B. A., Mandorfer, M., Heinisch, B. B., Hayden, H., ... Vienna Hepatic Hemodynamic Lab (2013). Non-selective betablocker therapy decreases

- intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*, 58(5), 911–921. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.011>
221. Ribeiro, H. S., Maurício, S. F., Antônio da Silva, T., de Vasconcelos Generoso, S., Lima, A. S., & Toulson Davisson Correia, M. I. (2018). Combined nutritional assessment methods to predict clinical outcomes in patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 47, 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.09.014>
222. Rodríguez, A., Becerril, S., Ezquerro, S., Méndez-Giménez, L., & Frühbeck, G. (2017). Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 219(2), 362–381. <https://doi.org/10.1111/apha.12686>
223. Sacleux, S. C., & Samuel, D. (2019). A Critical Review of MELD as a Reliable Tool for Transplant Prioritization. *Seminars in liver disease*, 39(4), 403–413. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688750>
224. Said, A., Williams, J., Holden, J., Remington, P., Gangnon, R., Musat, A., & Lucey, M. R. (2004). Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *Journal of hepatology*, 40(6), 897–903. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.02.010>
225. Salinas, M., Flores, E., Blasco, A., López-Garrigós, M., Puche, C., Asencio, A., & Leiva-Salinas, C. (2020). CONUT: a tool to assess nutritional status. First application in a primary care population. *Diagnosis (Berlin, Germany)*, 8(3), 373–376. <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0073>
226. Sato, S., Namisaki, T., Murata, K., Fujimoto, Y., Takeda, S., Enomoto, M., ... Yoshiji, H. (2021). The association between sarcopenia and endotoxin in patients with alcoholic cirrhosis. *Medicine*, 100(36), e27212. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027212>
227. Schiavo, L., Busetto, L., Cesaretti, M., Zelber-Sagi, S., Deutsch, L., & Iannelli, A. (2018). Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis. *World journal of gastroenterology*, 24(30), 3330–3346. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i30.3330>
228. Sealy, M. J., Ottery, F. D., van der Schans, C. P., Roodenburg, J. L. N., & Jager-Witenaar, H. (2018). Evaluation of change in dietitians' perceived comprehensibility and difficulty of the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) after a single

- training in the use of the instrument. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*, 31(1), 58–66. <https://doi.org/10.1111/jhn.12491>
229. Senesi, P., Luzi, L., & Terruzzi, I. (2020). Adipokines, Myokines, and Cardiokines: The Role of Nutritional Interventions. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8372. <https://doi.org/10.3390/ijms21218372>
230. Serón-Arbeloa, C., Labarta-Monzón, L., Puzo-Foncillas, J., Mallor-Bonet, T., Lafita-López, A., Bueno-Vidales, N., & Montoro-Huguet, M. (2022). Malnutrition Screening and Assessment. *Nutrients*, 14(12), 2392. <https://doi.org/10.3390/nu14122392>
231. Sevastianos, V. & Dourakis, S. (2016). Malnutrition and Sarcopenia in Advanced Liver Disease. *Journal of Nutrition & Food Sciences*. 06, 487, DOI: 10.4172/2155-9600.1000487.
232. Severinsen, M. C. K., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine Reviews*, 41(4), 594-609. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016>
233. Sharma, P., Gupta, C., Kumar, A., Arora, A., Anikhindi, S. A., Singla, V., ... Jasrotia, S. (2021). Nutritional assessment and factors affecting dietary intake in patients with cirrhosis: A single-center observational study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 84, 111099. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111099>
234. Shen, W., Punyanitya, M., Wang, Z., Gallagher, D., St-Onge, M.-P., Albu, J., ... Heshka, S. (2004) Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: Estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J. Appl. Physiol.*, 2004, 97, 2333–2338. doi: 10.1152/jappphysiol.00744.2004.
235. Shin, S., Jun, D. W., Saeed, W. K., & Koh, D. H. (2021). A narrative review of malnutrition in chronic liver disease. *Annals of translational medicine*, 9(2), 172. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4868>
236. Sinclair, M., Chapman, B., Hoermann, R., Angus, P. W., Testro, A., Scodellaro, T., & Gow, P. J. (2019). Handgrip Strength Adds More Prognostic Value to the Model for End-Stage Liver Disease Score Than Imaging-Based Measures of Muscle Mass in Men With Cirrhosis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 25(10), 1480–1487. <https://doi.org/10.1002/lt.25598>

237. Sinclair, M., Gow, P. J., Grossmann, M., & Angus, P. W. (2016). Review article: sarcopenia in cirrhosis--aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 43(7), 765–777. <https://doi.org/10.1111/apt.13549b>
238. Sorrentino, P., Castaldo, G., Tarantino, L., Bracigliano, A., Perrella, A., Perrella, O., ... D' Angelo, S. (2012). Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 27(4), 813–822. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.07043.x>
239. Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in immunology*, 9, 754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
240. Takagi, K., Domagala, P., Polak, W. G., Buettner, S., & Ijzermans, J. N. M. (2019). Prognostic significance of the controlling nutritional status (CONUT) score in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC gastroenterology*, 19(1), 211. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1126-6>
241. Tan, Y., Duan, T., Li, B., Zhang, B., Zhu, Y., Yan, K., ... Yan, L. (2022). Sarcopenia defined by psoas muscle index independently predicts long-term survival after living donor liver transplantation in male recipients. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 12(1), 215–228. <https://doi.org/10.21037/qims-21-314>
242. Tandon, P., Montano-Loza, A. J., Lai, J. C., Dasarathy, S., & Merli, M. (2021). Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 75 Suppl 1(Suppl 1), S147–S162. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.025>
243. Tandon, P., Raman, M., Mourtzakis, M., & Merli, M. (2017). A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 65(3), 1044–1057. <https://doi.org/10.1002/hep.29003>
244. Tantai, X., Liu, Y., Yeo, Y. H., Praktiknjo, M., Mauro, E., Hamaguchi, Y., ... Nguyen, M. H. (2022). Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Journal of hepatology*, 76(3), 588–599. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.006>
245. Thandassery, R. B., & Montano-Loza, A. J. (2016). Role of Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *Current treatment options in gastroenterology*, 14(2), 257–273. <https://doi.org/10.1007/s11938-016-0093-z>

246. Topan, M. M., Sporea, I., Dănilă, M., Popescu, A., Ghiuchici, A. M., Lupușoru, R., & Șirli, R. (2021). Impact of Sarcopenia on Survival and Clinical Outcomes in Patients With Liver Cirrhosis. *Frontiers in nutrition*, 8, 766451. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.766451>
247. Traub, J., Bergheim, I., Eibisberger, M., & Stadlbauer, V. (2020). Sarcopenia and Liver Cirrhosis-Comparison of the European Working Group on Sarcopenia Criteria 2010 and 2019. *Nutrients*, 12(2), 547. <https://doi.org/10.3390/nu12020547>
248. Traub, J., Reiss, L., Aliwa, B., & Stadlbauer, V. (2021). Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients*, 13(2), 540. <https://doi.org/10.3390/nu13020540>
249. Trebicka, J., Amoros, A., Pitarch, C., Titos, E., Alcaraz-Quiles, J., Schierwagen, R., ... Arroyo, V. (2019). Addressing Profiles of Systemic Inflammation Across the Different Clinical Phenotypes of Acutely Decompensated Cirrhosis. *Frontiers in immunology*, 10, 476. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00476>
250. Trebicka, J., Fernandez, J., Papp, M., Caraceni, P., Laleman, W., Gambino, C., ... PREDICT STUDY group of the EASL-CLIF Consortium (2020). The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *Journal of hepatology*, 73(4), 842–854. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.013>
251. Trebicka, J., Fernandez, J., Papp, M., Caraceni, P., Laleman, W., Gambino, C., ... PREDICT STUDY group of the EASL-CLIF CONSORTIUM (2021). PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 74(5), 1097–1108. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.019>
252. Trebicka, J., Macnaughtan, J., Schnabl, B., Shawcross, D. L., & Bajaj, J. S. (2021). The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. *Journal of hepatology*, 75 Suppl 1(Suppl 1), S67–S81. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.013>
253. Tsien, C., Garber, A., Narayanan, A., Shah, S. N., Barnes, D., Egtesad, B., Fung, J., McCullough, A. J., & Dasarathy, S. (2014). Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: a prospective evaluation. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 29(6), 1250–1257. <https://doi.org/10.1111/jgh.12524>
254. Tsien, C., Shah, S. N., McCullough, A. J., & Dasarathy, S. (2013). Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. *European*

- journal of gastroenterology & hepatology*, 25(1), 85–93.
<https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328359a759>
255. Tsochatzis, E. A., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014). Liver cirrhosis. *Lancet (London, England)*, 383(9930), 1749–1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)
256. Tuttle, C. S. L., Thang, L. A. N., & Maier, A. B. (2020). Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*, 64, 101185. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101185>
257. Ullah, M. I., Alameen, A. A. M., Al-Oanzi, Z. H., Eltayeb, L. B., Atif, M., Munir, M. U., & Ejaz, H. (2023). Biological Role of Zinc in Liver Cirrhosis: An Updated Review. *Biomedicines*, 11(4), 1094. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041094>
258. Valentini, L., Schuetz, T., Omar, A., Gläser, S., Kasim, E., Nowotny, P., ... Ockenga, J. (2011). Abnormal plasma peptide YY(3-36) levels in patients with liver cirrhosis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 27(9), 880–884. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.12.013>
259. van Vugt, J., Buettner, S., Alferink, L., Bossche, N., de Bruin, R., Darwish Murad, S., ... IJzermans, J. (2018). Low skeletal muscle mass is associated with increased hospital costs in patients with cirrhosis listed for liver transplantation—a retrospective study. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*, 31(2), 165–174. <https://doi.org/10.1111/tri.13048>
260. Verzola, D., Barisione, C., Picciotto, D., Garibotto, G., & Koppe, L. (2019). Emerging role of myostatin and its inhibition in the setting of chronic kidney disease. *Kidney international*, 95(3), 506–517. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.010>
261. Wåhlin-Larsson, B., Wilkinson, D. J., Strandberg, E., Hosford-Donovan, A., Atherton, P. J., & Kadi, F. (2017). Mechanistic Links Underlying the Impact of C-Reactive Protein on Muscle Mass in Elderly. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 44(1), 267–278. <https://doi.org/10.1159/000484679>
262. Wang, H., & Ye, J. (2015). Regulation of energy balance by inflammation: common theme in physiology and pathology. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 16(1), 47–54. <https://doi.org/10.1007/s11154-014-9306-8>

263. Wang, T., & Shen, J. (2018). Usefulness of Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ) in Appetite Assessment in Elder Patients with Liver Cirrhosis. *The journal of nutrition, health & aging*, 22(8), 911–915. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1086-5>
264. Welch, N., Dasarathy, J., Runkana, A., Penumatsa, R., Bellar, A., Reen, J., ... Dasarathy, S. (2020). Continued muscle loss increases mortality in cirrhosis: Impact of aetiology of liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 40(5), 1178–1188. <https://doi.org/10.1111/liv.14358>
265. White, J. V., Guenter, P., Jensen, G., Malone, A., Schofield, M., Academy Malnutrition Work Group, A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force, & A.S.P.E.N. Board of Directors (2012). Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 36(3), 275–283. <https://doi.org/10.1177/0148607112440285>
266. Widajanti, N., Soelistijo, S., Hadi, U., Thaha, M., Aditiawardana, Widodo, Firdausi, H., ... Syakdiyah, N. (2022). Association between Sarcopenia and Insulin-Like Growth Factor-1, Myostatin, and Insulin Resistance in Elderly Patients Undergoing Hemodialysis. *Journal of aging research*, 2022, 1327332. <https://doi.org/10.1155/2022/1327332>
267. Wild, D., Grove, A., Martin, M., Eremenco, S., McElroy, S., Verjee-Lorenz, A., Erikson, P., & ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation (2005). Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 8(2), 94–104. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x>
268. [Wong, M. C. S., Huang, J. L. W., George, J., Huang, J., Leung, C., Eslam, M., ... Ng, S. C. \(2019\). The changing epidemiology of liver diseases in the Asia-Pacific region. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16\(1\), 57–73. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0055-0>](#)
269. Wu, X. L., Shen, J., Danzeng, C. D., Xu, X. S., Cao, Z. X., & Jiang, W. (2022). CT psoas calculations on the prognosis prediction of emergency laparotomy: a single-center,

- retrospective cohort study in eastern Asian population. *World journal of emergency surgery : WJES*, 17(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s13017-022-00435-x>
270. Xiao, S., & Zhao, L. (2014). Gut microbiota-based translational biomarkers to prevent metabolic syndrome via nutritional modulation. *FEMS microbiology ecology*, 87(2), 303–314. <https://doi.org/10.1111/1574-6941.12250>
271. Yadav, S. K., Choudhary, N. S., Saraf, N., Saigal, S., Goja, S., Rastogi, A., ... Soin, A. S. (2017). Nutritional status using subjective global assessment independently predicts outcome of patients waiting for living donor liver transplant. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 36(4), 275–281. <https://doi.org/10.1007/s12664-017-0779-8>
272. Yamashima, M., Miyaaki, H., Honda, T., Shibata, H., Miuma, S., Taura, N., & Nakao, K. (2017). Significance of psoas muscle thickness as an indicator of muscle atrophy in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Molecular and clinical oncology*, 7(3), 449–453. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1321>
273. Yang, W., Guo, G., Cui, B., Li, Y., Sun, M., Li, C., ... Sun, C. (2023). Malnutrition according to the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria is associated with in-hospital mortality and prolonged length of stay in patients with cirrhosis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 105, 111860. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111860>
274. Yao, J., Chang, L., Yuan, L., & Duan, Z. (2016). Nutrition status and small intestinal bacterial overgrowth in patients with virus-related cirrhosis. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 25(2), 283–291. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2016.25.2.06>
275. Yao, J., Zhou, X., Yuan, L., Niu, L. Y., Zhang, A., Shi, H., ... Xu, J. (2020). Prognostic value of the third lumbar skeletal muscle mass index in patients with liver cirrhosis and ascites. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 39(6), 1908–1913. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.08.006>
276. Yin, L., Cheng, N., Chen, P., Zhang, M., Li, N., Lin, X., ... Liu, J. (2021). Association of Malnutrition, as Defined by the PG-SGA, ESPEN 2015, and GLIM Criteria, With Complications in Esophageal Cancer Patients After Esophagectomy. *Frontiers in nutrition*, 8, 632546. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.632546>

277. Yoshiji, H., Nagoshi, S., Akahane, T., Asaoka, Y., Ueno, Y., Ogawa, K., ... Koike, K. (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *Journal of gastroenterology*, 56(7), 593–619. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01788-x>
278. Yoshio, S., Shimagaki, T., Hashida, R., Kawaguchi, T., Tsutsui, Y., Sakamoto, Y., ... Kanto, T. (2021). Myostatin as a fibroblast-activating factor impacts on postoperative outcome in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 51(7), 803–812. <https://doi.org/10.1111/hepr.13667>
279. Zaccherini, G., Weiss, E., & Moreau, R. (2020). Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP reports : innovation in hepatology*, 3(1), 100176. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100176>
280. Zeng, X., Shi, Z. W., Yu, J. J., Wang, L. F., Luo, Y. Y., Jin, S. M., ... Xie, W. F. (2021). Sarcopenia as a prognostic predictor of liver cirrhosis: a multicentre study in China. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 12(6), 1948–1958. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12797>
281. Zhang, L., Du, J., Hu, Z., Han, G., Delafontaine, P., Garcia, G., & Mitch, W. E. (2009). IL-6 and serum amyloid A synergy mediates angiotensin II-induced muscle wasting. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 20(3), 604–612. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008060628>
282. Zhang, Q., Li, X. R., Zhang, X., Ding, J. S., Liu, T., Qian, L., ... Investigation on Nutrition Status and its Clinical Outcome of Common Cancers (INSCOC) Group (2021). PG-SGA SF in nutrition assessment and survival prediction for elderly patients with cancer. *BMC geriatrics*, 21(1), 687. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02662-4>
283. Zhao, M., Duan, X., Han, X., Wang, J., Han, G., Mi, L., ... Yin, F. (2022). Sarcopenia and Systemic Inflammation Response Index Predict Response to Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma and Are Associated With Immune Cells. *Frontiers in oncology*, 12, 854096. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.854096>
284. Zhao, M., Zhou, X., Yuan, C., Li, R., Ma, Y., & Tang, X. (2020). Association between serum irisin concentrations and sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Scientific reports*, 10(1), 16093. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73176-z>
285. Zhou, W. C., Zhang, Q. B., & Qiao, L. (2014). Pathogenesis of liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology*, 20(23), 7312–7324. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7312>

286. Zunner, B. E. M., Wachsmuth, N. B., Eckstein, M. L., Scherl, L., Schierbauer, J. R., Haupt, S., ... Moser, O. (2022). Myokines and Resistance Training: A Narrative Review. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 3501. <https://doi.org/10.3390/ijms23073501>
287. Zwart, A. T., van der Hoorn, A., van Ooijen, P. M. A., Steenbakkens, R. J. H. M., de Bock, G. H., & Halmos, G. B. (2019). CT-measured skeletal muscle mass used to assess frailty in patients with head and neck cancer. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 10(5), 1060–1069. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12443>

ДОДАТКИ

Додаток А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Пентюк, Н.О., Моцюк, В.М., Феррі, А.С. (2021). Адаптація та валідизація україномовної версії шкали оцінки нутритивного стану Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) у хворих на цироз печінки. *Сучасна гастроентерологія*, 1, 58-66.
2. Моцюк, В.М., Пентюк, Н.О. (2021). Діагностичне та прогностичне значення показників товщини та площі поперекового м'язу у хворих на цироз печінки, ускладнений саркопенією. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(4), 551-558.
3. Motsiuk, V. M., Pentiuk, N. O. (2022). Radiological psoas muscle parameters as a reliable tool for detection of sarcopenia and prediction of short-term survival in liver cirrhosis. *Reports of Morphology*, 28(3), 5-13.
4. Моцюк, В.М., Пентюк, Н.О. (2022). Вплив бактеріальної транслокації та системного запалення на нутритивний стан, стан скелетних м'язів і виживання хворих на цироз печінки. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(4), 592-599.
5. Motsiuk, V. M., Pentiuk, N. O. (2023). Serum myostatin and irisin as predictive biomarkers of sarcopenia, malnutrition and mortality in patients with decompensated liver cirrhosis. *Reports of Morphology*, 29(2), 18-25.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

6. Motsiuk, V.M., & Pentiuk, N.O. (2020). *Sarcopenia in patients with liver cirrhosis: prevalence and relation to severity of disease*. Biomedical Perspectives II: Abstract book

of International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists, Sumy (page 63).

7. Моцюк, В.М., Пентюк, Н.О., & Пентюк, Л.О. (2020). *Клінічне значення шкали контролю нутритивного стану CONUT у хворих на цироз печінки*. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», Дніпро, Гастроентерологія, 54(4), С. 108.

8. Пентюк, Н.О., Моцюк, В.М., Марлова, А.С., & Томашкевич, Г.І. (2020). *Адаптація й валідація україномовної версії опитувальника LDUST у хворих на цироз печінки*. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», Дніпро, Гастроентерологія, 54(4), С. 109.

9. Моцюк, В.М., & Пентюк, Н.О. (2023). Прогностичне значення шкали контролю нутритивного стану CONUT у хворих на цироз печінки. Тези опубліковані в матеріалах XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2023», Вінниця (стор. 617).

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:

10. Pentiuk, N.O., Motsiuk, V.M. (2022). Evaluation of nutritional status in patients with liver cirrhosis. Validity and prognostic value of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. (published online).

Апробація результатів дисертації:

- міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Biomedical Perspectives II» (Суми, 2020) – стендова доповідь.
- науково-практична конференція з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (Дніпро, 2020) – тези.
- всеукраїнська науково-практична конференція «Терапія 2020: Досягнення в діагностиці і лікуванні» (Вінниця, 2020) – усна доповідь.
- всеукраїнська науково-практична конференція «Терапія 2023: Досягнення і перспективи» (Вінниця, 2023) – усна доповідь.
- XX наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023» (Вінниця, 2023) – усна доповідь.

Додаток Б-1

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

матеріалів наукових досліджень у діагностичний та лікувальний процес

1. Назва пропозиції для впровадження: «Метод оцінки нутритивного стану у хворих на цироз печінки за допомогою шкали Liver Disease Undernutrition Screening Tool (LDUST)».

2. Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

3. Ким запропоновано: професором кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, д.мед.н. Пентюк Н.О., асистентом Моцюком В.М., зав. терапевтичного відділення Бровко О.О.

4. Джерело інформації:

McFarlane M., Hammond C., Roper T., et al. Comparing assessment tools for detecting undernutrition in patients with liver cirrhosis. Clin Nutr ESPEN. 2018. No. 23. P. 156-161 DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.10.009.

Пентюк Н.О., Моцюк В.М., Марлова А.С., Томашкевич Г.І. Адаптація й валідація україномовної версії опитувальника LDUST у хворих на цироз печінки. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (26–27 листопада 2020 року). – Гастроентерологія.- 2020.- Том 54. № 4. С.109.

5. Де та коли впроваджено: у терапевтичному відділенні КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1». З 06.01.2020 по 03.09.2020

6. Загальна кількість спостережень: 25 хворих

7. Результати впровадження: застосування шкали LDUST, яка враховує харчову поведінку, зміни маси тіла, жирового і м'язового компоненту тіла, наявність набряків, здатність виконувати звичайну фізичну активність, є швидким і доступним інструментом оцінки нутритивного стану та дозволяє діагностувати нутритивну недостатність у госпіталізованих хворих на цироз печінки.

8. Ефективність впровадження: за даними розробника: 100%, за результатами 100%.

9. Зауваження, додатки.

Відповідальний за впровадження
Зав. терапевтичного відділення

Бровко О.О.

Додаток Б-2



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень у діагностичний та лікувальний процес

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оцінка нутритивного стану госпіталізованих пацієнтів за допомогою україномовної версії шкали оцінки нутритивного стану Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)»

2. Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

3. Ким запропоновано: професором кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, д.мед.н. Пентюк Н.О., асистентом Моцюком В.М., зав. терапевтичного відділення Бровко О.О.

4. Джерело інформації:

Пентюк Н. О., Моцюк В. М., Феррі А. С. Адаптація та валідація україномовної версії шкали оцінки нутритивного стану Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) у хворих на цироз печінки // Сучасна гастроентерологія. — 2021. — No 1. — С. 58 — 66. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-1-58>.

5. Де та коли впроваджено: у терапевтичному відділенні КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1». З 02.02.2021 по 03.11.2021

6. Загальна кількість спостережень: 68 хворих

7. Результати впровадження: застосування шкали PG-SGA включає чотири блоки, які заповнюються пацієнтом (втрата ваги, споживання їжі, симптоми, активність і функціонування) та чотири додатки професійної оцінки (підрахунок відсотку втрати ваги, хвороба та її зв'язок з потребами в харчуванні, метаболічні потреби, нутритивно-орієнтований огляд пацієнта). Встановлено, що шкала PG-SGA дозволяє провести скринінг нутритивної недостатності у госпіталізованих хворих, оцінити фактори ризику мальнутриції та нутритивний стан пацієнта, а також визначити необхідні заходи подальшого нутритивного втручання.

8. Ефективність впровадження: за даними розробника: 100%, за результатами 100%.

9. Зауваження, додатки.

Відповідальний за впровадження
Зав. терапевтичного відділення

Бровко О.О.

Додаток Б-3



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень у діагностичний та лікувальний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Діагностика саркопенії у хворих на ЦП за допомогою радіологічних параметрів великого поперекового м'язу».
2. **Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
3. **Ким запропоновано:** професором кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, д. мед. н. Пентюк Н.О., асистентом Моцюком В.М., зав. терапевтичного відділення Бровко О.О.
4. **Джерело інформації:**

Motsiuk, V. M., & Pentiuk, N. O. (2021). Діагностичне та прогностичне значення показників товщини та площі поперекового м'язу у хворих на цироз печінки, ускладнений саркопенією. Вісник Вінницького національного медичного університету, 25(4), 551-558. [https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-06](https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-06).

Motsiuk, V. M., & Pentiuk, N. O. (2022). Radiological psoas muscle parameters as a reliable tool for detection of sarcopenia and prediction of short-term survival in liver cirrhosis. Reports of Morphology, 28(3), 5-13. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28\(3\)-01](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28(3)-01)
5. **Де та коли впроваджено:** у терапевтичному відділенні КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1». З 01.07.2022 по 09.12.2022.
6. **Загальна кількість спостережень:** 36 хворих.
7. **Результати впровадження:** Визначення нормалізованих до зросту площі та товщини поперекового м'язу на рівні L3 поперечних зрізів комп'ютерних томограм дозволяє виявляти саркопенію у хворих на декомпенсований цироз печінки, визначати групи ризику несприятливого перебігу та прогнозувати середньострокову виживаність хворих.
8. **Ефективність впровадження:** за даними розробника: 100%, за результатами 100%.
9. **Зуваження та додатки:** немає

Відповідальний за впровадження

Зав. терапевтичного відділення

Бровко О.О.

Додаток Б-4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор ЗВ з навчальної роботи
 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
 проф. Олег ВІСАСЕНКО
 « 30 » _____ 2023 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень в навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: «Оцінка нутритивного стану пацієнтів з захворюванням травної системи за допомогою україномовної версії шкали оцінки нутритивного стану Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)».
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, м. Вінниця, в. М.І. Пирогова, 56, 21018, Україна.
Розробники: професор Пентюк Наталія Олександрівна, аспірант Моцюк Віталій Миколайович.
3. Джерело інформації:
 А) Пентюк, Н.О., Моцюк, В.М., Феррі, А.С. (2021). Адаптація та валідація україномовної версії шкали оцінки нутритивного стану Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) у хворих на цироз печінки. *Сучасна гастроентерологія*, 1, 58-66. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-1-58>
 Б) Pentiuk, N.O., Motsiuk, V.M. (2022). Evaluation of nutritional status in patients with liver cirrhosis. Validity and prognostic value of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. (published online) <https://doi.org/10.5114/pg.2022.119964>
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини.
3. Результати застосування пропозиції за період з вересня 2022 р. по травень 2023 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з дисципліни «пропедевтика внутрішньої медицини» для студентів III курсу медичного факультету №1 на практичному занятті №19 «Розпитування та загальний огляд хворих із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Огляд та поверхнева пальпація живота».
4. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей оцінки нутритивного стану хворих з патологією травної системи.
5. Зауваження, пропозиції: не вносилися.
6. Затверджено на засіданні кафедри 29.06.2023 (протокол № 10)

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
 Вінницького національного
 медичного університету ім. М.І. Пирогова,
 доктор медичних наук, професор



Наталія ПЕНТЮК

Додаток Б-5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор ЗВО з наукової роботи
 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
 проф. Олег ВЛАСЕНКО
 « 30 » _____ 2023



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
 матеріалів наукових досліджень в навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: «Прогностична цінність саркопенії у хворих на цироз печінки».
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, м. Вінниця, в. М.І. Пирогова, 56, 21018, Україна.
Розробники: професор Пентюк Наталія Олександрівна, аспірант Моцюк Віталій Миколайович.
3. Джерело інформації:
 А) Моцюк, В. М., & Пентюк, Н. О. (2021). Діагностичне та прогностичне значення показників товщини та площі поперекового м'язу у хворих на цироз печінки, ускладнений саркопенією. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(4), 551-558. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-06](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-06)
 Б) Motsiuk, V. M., & Pentiuk, N. O. (2022). Radiological psoas muscle parameters as a reliable tool for detection of sarcopenia and prediction of short-term survival in liver cirrhosis. *Reports of Morphology*, 28(3), 5-13. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28\(3\)-01](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28(3)-01)
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №3.
3. Результати застосування пропозиції за період з жовтня 2022 р. по травень 2023 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №3 з дисципліни «сучасна практика внутрішньої медицини» для студентів VI курсу за профілем «Внутрішня медицина» медичних факультетів №1 та №2 на практичному занятті №10 «Ведення хворого з гепатомегалією, гепатолієнальним синдромом, портальною гіпертензією і асцитом».
4. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вплив саркопенії на виживаність пацієнтів з цирозом печінки.
5. Зауваження, пропозиції: не вносилися.
6. Затверджено на засіданні кафедри 30.06.2023 (протокол № 13)

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3
 Вінницького національного
 медичного університету ім. М.І. Пирогова,
 доктор медичних наук, професор



Валерій ІВАНОВ

Додаток Б-6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор ЗВО з наукової роботи
 Вінницького національного
 медичного університету ім. М.І. Пирогова
 проф. Олег В. НАСЕНКО
 «30» _____ 2023 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень в навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: «Прогностична цінність саркопенії у хворих на цироз печінки».
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, м. Вінниця, в. М.І. Пирогова, 56, 21018, Україна.
Розробники: професор Пентюк Наталія Олександрівна, аспірант Моцюк Віталій Миколайович,
3. Джерело інформації:
 А) Моцюк, В. М., & Пентюк, Н. О. (2021). Діагностичне та прогностичне значення показників товщини та площі поперекового м'язу у хворих на цироз печінки, ускладнений саркопенією. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(4), 551-558. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-06](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-06)
 Б) Motsiuk, V. M., & Pentiuk, N. O. (2022). Radiological psoas muscle parameters as a reliable tool for detection of sarcopenia and prediction of short-term survival in liver cirrhosis. *Reports of Morphology*, 28(3), 5-13. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28\(3\)-01](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28(3)-01)
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №2.
3. Результати застосування пропозиції за період з жовтня 2022 р. по травень 2023 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №2 з дисципліни «внутрішня медицина» для студентів IV курсу медичних факультетів №1 та №2 на практичному занятті №31 «Цирози печінки. Етіологія, патогенез. Класифікація. Клініка. Диференційний діагноз. Лікування».
4. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вплив саркопенії на виживаність пацієнтів з цирозом печінки .
5. Зауваження, пропозиції: не вносилися.
6. Затверджено на засіданні кафедри 23.06.2023 (протокол № 14)

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2
 Вінницького національного
 медичного університету ім. М.І. Пирогова,
 доктор медичних наук, професор



Сергій ШЕВЧУК

Додаток В

Таблиця В.1. Інструменти скринінгу мальнутриції, що можуть бути використані у хворих на ЦП

Інструмент скринінгу		Параметри оцінки	Переваги	Обмеження
1	The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT) ¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Споживання їжі ▪ Зміна маси тіла ▪ Затримка рідини 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Специфічний для ЦП ▪ Простий ▪ Добра відтворюваність ▪ Прогнозує виживаність 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Валідизований лише для ЦП ▪ Вплив нутритивної терапії не вивчений
2	The Liver Disease Undernutrition Screening Tool (LDUST) ²	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Споживання їжі ▪ Зміна маси тіла ▪ Втрата підшкірного жиру та м'язів ▪ Затримка рідини ▪ Функціональний стан 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Специфічний для ЦП ▪ Валідизований у амбулаторних і стаціонарних хворих ▪ Простий і швидкий 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Суб'єктивний ▪ Прогностичне значення при ЦП не відоме
3	Malnutrition Screening Tool (MST) ³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Зміна маси тіла ▪ Зміна апетиту 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Простий ▪ Добра відтворюваність ▪ Прогнозує тривалість госпіталізації 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Суб'єктивний ▪ Не валідизований для ЦП ▪ Не враховує затримку рідини ▪ Не враховує важкість основного захворювання
4	Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF) ⁴	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Споживання їжі ▪ Зміна маси тіла ▪ Функціональний стан ▪ Вплив захворювання ▪ Нейрофізіологічні симптоми 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Простий ▪ Прогнозує виживаність у людей похилого віку 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Недостатня відтворюваність ▪ Не валідизований для ЦП ▪ Не враховує затримку рідини ▪ Не враховує важкість основного захворювання
5	Malnutrition Universal Screening Test (MUST) ⁵	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Споживання їжі ▪ Зміна маси тіла ▪ Вплив гострого захворювання 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Простий ▪ Добра відтворюваність у амбулаторних хворих ▪ Прогнозує виживаність та тривалість госпіталізації 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Не валідизований для ЦП ▪ Не враховує затримку рідини ▪ Не враховує важкість основного хронічного захворювання

Таблиця В.1.(продовження) Інструменти скринінгу мальнутриції, що можуть бути використані у хворих на ЦП

Інструмент скринінгу	Параметри оцінки	Переваги	Обмеження
6 Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) ⁶	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Споживання їжі ▪ Зміна маси тіла ▪ Вплив основного захворювання 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Простий ▪ Враховує вплив гострих ускладнень ЦП та інших тяжких станів ▪ Прогнозує виживаність у відділеннях інтенсивної терапії 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Низька чутливість і специфічність при ЦП ▪ Прогностичне значення при ЦП не відоме ▪ Не враховує затримку рідини ▪ Не враховує тяжкість основного хронічного захворювання
7 Nutritional Risk Index (NRI) ⁷	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Зміна маси тіла ▪ Альбумін сироватки крові 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Простий ▪ Створений для стаціонарних хворих ▪ Прогнозує виживаність у хворих на рак 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Не валідизований для ЦП ▪ Не враховує затримку рідини ▪ Не враховує тяжкість основного хронічного захворювання
8 Nutrition Risk in the Critically Ill (NUTRIC Score) ⁸	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Споживання їжі ▪ Вік ▪ APACHE II, SOFA ▪ Супутні захворювання ▪ Тривалість госпіталізації ▪ Інтерлейкін-6 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Валідизований у хворих відділень інтенсивної терапії, в тому числі і хворих на ЦП ▪ Враховує вплив запалення ▪ Прогнозує виживаність 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Не валідизований при стабільному ЦП ▪ Трудомісткий ▪ Не враховує зміни маси тіла ▪ Інтерлейкін-6 вартісний, мало доступний

Примітки:

- 1- Wu, Y., Zhu, Y., Feng, Y., Wang, R., Yao, N., Zhang, M., ... Yang, Y. (2020). Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool improves the prediction of malnutrition risk outcomes in liver cirrhosis patients compared with Nutritional Risk Screening 2002. *The British journal of nutrition*, 124(12), 1293–1302. <https://doi.org/10.1017/S0007114520002366>
- 2- McFarlane, M., Hammond, C., Roper, T., Mukarati, J., Ford, R., Burrell, J., ... Burch, N. (2018). Comparing assessment tools for detecting undernutrition in patients with liver cirrhosis. *Clinical nutrition ESPEN*, 23, 156–161. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.10.009>
- 3- Shaw, C., Fleuret, C., Pickard, J. M., Mohammed, K., Black, G., & Wedlake, L. (2015). Comparison of a novel, simple nutrition screening tool for adult oncology inpatients and the Malnutrition Screening Tool (MST) against the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA). *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 23(1), 47–54. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2319-8>
- 4- Kaiser, M. J., Bauer, J. M., Ramsch, C., Uter, W., Guigoz, Y., Cederholm, T., ... MNA-International Group (2009). Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *The journal of nutrition, health & aging*, 13(9), 782–788. <https://doi.org/10.1007/s12603-009-0214-7>
- 5- Gomes-Neto, A. W., van Vliet, I. M. Y., Osté, M. C. J., de Jong, M. F. C., Bakker, S. J. L., Jager-Witenaar, H., & Navis, G. J. (2021). Malnutrition Universal Screening Tool and Patient-Generated Subjective Global Assessment Short Form and their predictive validity in hospitalized patients. *Clinical nutrition ESPEN*, 45, 252–261. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.08.015>
- 6- Kondrup, J., Rasmussen, H. H., Hamberg, O., Stanga, Z., & Ad Hoc ESPEN Working Group (2003). Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 22(3), 321–336. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(02\)00214-5](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(02)00214-5)
- 7- Buzby, G. P., Williford, W. O., Peterson, O. L., Crosby, L. O., Page, C. P., Reinhardt, G. F., & Mullen, J. L. (1988). A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design. *The American journal of clinical nutrition*, 47(2 Suppl), 357–365. <https://doi.org/10.1093/ajcn/47.2.357>
- 8- Canales, C., Elsayes, A., Yeh, D. D., Belcher, D., Nakayama, A., McCarthy, C. M., ... Quraishi, S. A. (2019). Nutrition Risk in Critically Ill Versus the Nutritional Risk Screening 2002: Are They Comparable for Assessing Risk of Malnutrition in Critically Ill Patients?. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 43(1), 81–87. <https://doi.org/10.1002/jpen.1181>

Додаток Г



Шкала сукупного суб'єктивного оцінювання стану пацієнта (PG-SGA)

Анамнез: Блоки 1-4 призначені для заповнення пацієнтом.
[Блоки 1-4 називаються "Скороченою формою PG-SGA (SF)"]

1. Вага (див. Додаток 1)

Коротко про мою теперішню й недавню вагу:

Наразі я важу близько _____ кг
Мій зріст приблизно _____ см

Місяць тому я важив(ла) близько _____ кг
Шість місяців тому я важив(ла) близько _____ кг

За останні два тижні моя вага:

зменшилася (1) не змінилася (0) збільшилася (0)

Блок 1

Ідентифікаційні дані пацієнта

2. Споживання їжі: Порівнюючи з моїм звичайним харчуванням, я б оцінив (оцінила) споживання їжі протягом останнього місяця так

- без змін (0)
 більше, ніж зазвичай (0)
 менше, ніж зазвичай (1)

Наразі я споживаю

- звичайну їжу, але в меншій кількості, ніж зазвичай (1)
 мало твердої їжі (2)
 тільки рідину (3)
 лише харчові добавки (3)
 загалом дуже мало (4)
 харчування тільки через зонд або вену (0) Блок 2

3. Симптоми: У мене були такі проблеми, які заважали мені достатньо їсти протягом останніх двох тижнів (відмітьте всі слухні варіанти)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> жодних проблем із споживанням їжі (0) | <input type="checkbox"/> блювання (3) |
| <input type="checkbox"/> відсутність апетиту, просто не хотілося їсти (3) | <input type="checkbox"/> діарея (3) |
| <input type="checkbox"/> нудота (1) | <input type="checkbox"/> сухість у роті (1) |
| <input type="checkbox"/> запори (1) | <input type="checkbox"/> докучають запахи (1) |
| <input type="checkbox"/> виразки в роті (2) | <input type="checkbox"/> швидко відчуваю себе ситим(ою) (1) |
| <input type="checkbox"/> їжа дивна на смак або не має смаку (1) | <input type="checkbox"/> втома(1) |
| <input type="checkbox"/> проблеми з ковтанням (2) | |
| <input type="checkbox"/> біль; в якому місці? (3) _____ | |
| <input type="checkbox"/> інше (1)** _____ | |

**Приклади: депресія, фінансові труднощі або проблеми з зубами

Блок 3

4. Активність і Функціонування:

Загалом я оцінюю свою активність протягом останнього місяця так:

- нормальна, без обмежень (0)
 почувався (почувалася) не так, як зазвичай, але міг (могла) встати й порівняно нормально виконувати звичні дії (1)
 хоча не був (була) в змозі виконувати більшість справ, але в ліжку або в кріслі проводив (проводила) менше, ніж пів дня (2)
 мало що міг (могла) робити і проводив (проводила) більшу частину дня в ліжку або в кріслі (3)
 був (була) практично прикутий (прикута) до ліжка, рідко вставав (вставала) (3)

Блок 4

Решту частини цієї форми заповнює Ваш лікар, медсестра, дієтолог або терапевт. Дякуємо.

©FD Ottery 2005, 2006, 2015, 2020 v4.3.20
email: faithottervmdphd@gmail.com or info@pt-global.org

Сумарні бали блоків 1-4 А

Шкала сукупного суб'єктивного оцінювання стану пацієнта (PG-SGA)

Додаток 1 – Оцінка втрати ваги

Щоби визначити бал, використовуйте дані про вагу за 1 місяць, якщо такі є. Лише за відсутності даних за 1 місяць, використовуйте дані за 6 місяців. Скористайтесь балами, що наведені нижче, щоб оцінити зміну ваги, і додайте ще один бал, якщо пацієнт втратив вагу протягом останніх 2 тижнів. Зазначте загальний бал у графі 1 форми PG-SGA.

Втрата ваги за 1 місяць	Бали	Втрата ваги за 6 місяців
10% або більше	4	20% або більше
5-9.9%	3	10- 19.9%
3-4.9%	2	6- 9.9%
2-2.9%	1	2- 5.9%
0-1.9%	0	0- 1.9%

Оцінка в балах із Додатку 1

Сумарні бали блоків 1-4 (див. Сторону 1) А

5. Додаток 2 – Хвороба та її зв'язок із потребами в харчуванні:

Оцінка виводиться шляхом додавання 1 бала за кожен із перерахованих станів:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Рак | <input type="checkbox"/> Наявність пролежнів, відкритої рани або нориці |
| <input type="checkbox"/> СНД | <input type="checkbox"/> Наявність травми |
| <input type="checkbox"/> Легенева або серцева кахексія | <input type="checkbox"/> Вік старше 65 років |
| <input type="checkbox"/> Хронічна ниркова недостатність | |
- Інші суттєві діагнози (зазначте) _____

Стадія первинного захворювання (обвести, якщо відомо або виявлено) I II III IV Інше ____

Оцінка в балах із Додатку 2 В

6. Додаток 3 – Метаболічні потреби

Оцінка метаболічного стресу визначається низкою факторів, які, як відомо, збільшують потребу в білку та калоріях. **Примітка:** оцінюйте інтенсивність або тривалість лихоманки залежно від того, що з них більше. Оцінка є сумарною, тому пацієнт, який має лихоманку 38,8 °C (3 бали) протягом < 72 годин (1 бал) і тривалий час приймає 10 мг преднізону (преднізолону) (2 бали), отримує в цьому розділі 5 балів.

Стрес	відсутній (0)	низький (1)	помірний (2)	високий (3)
Лихоманка	відсутня	> 37.2 та < 38.3	≥ 38.3 та < 38.8	≥ 38.8 °C
Тривалість лихоманки	відсутня	< 72 годин	72 години	> 72 годин
Кортикостероїди	без застосування кортикостероїдів	низька доза < 10 мг еквівалентів преднізону (преднізолону)/добу	середня доза ≥ 10 та < 30 мг еквівалентів преднізону (преднізолону)/добу	висока доза ≥ 30 мг еквівалентів преднізону (преднізолону)/добу

Оцінка в балах із Додатку 3 С

7. Додаток 4 – Огляд пацієнта

Огляд включає суб'єктивну оцінку 3-х елементів складу тіла: жиру, м'язів й рідини. Оскільки оцінка суб'єктивна, то до кожного елемента визначається ступінь. Дефіцит/атрофія м'язової тканини впливає на бал більше, ніж дефіцит/зменшення жирової тканини. Визначення категорій: 0 = відсутність відхилень, 1+ = легкий дефіцит, 2+ = помірний дефіцит, 3+ = значний дефіцит. Оцінки в цих категоріях не сумуються, а використовуються для клінічного оцінювання ступеня дефіциту (або наявності надлишкової рідини).

Стан м'язів

Стан м'язів	0	1+	2+	3+
скроні (скроневі м'язи)				
ключиці (грудні й дельтоподібні м'язи)				
плечі (дельтоподібні м'язи)				
міжкісткові м'язи				
лопатки (найширший м'яз спини, трапецієподібні, дельтоподібні м'язи)				
стегна (чотириголові м'язи)				
гомілки (літкові м'язи)				
Загальна оцінка стану м'язів	0	1+	2+	3+

Жирові запаси

Жирові запаси	0	1+	2+	3+
параорбітальна клітковина				
складка шкіри над трицепсом				
жир над нижніми ребрами				
Загальна оцінка дефіциту жиру	0	1+	2+	3+

Баланс рідини

Баланс рідини	0	1+	2+	3+
набряк гомілок				
набряк крижової ділянки				
асцит				
Загальна оцінка балансу рідини	0	1+	2+	3+

Бал за огляд пацієнта визначається згідно з загальною суб'єктивною оцінкою сукупного дефіциту.

Жодного дефіциту	оцінка = 0 балів	Нагалусмо, що дефіцит м'язів більш вагомий, ніж втрата жиру або надлишок рідини.
Легкий дефіцит	оцінка = 1 бал	
Помірний дефіцит	оцінка = 2 бали	
Важкий дефіцит	оцінка = 3 бали	

Оцінка в балах із Додатку 4 D

Загальний бал PG-SGA (загальна оцінка в балах A+B+C+D)

Підпис лікаря _____ Інші _____ Дата _____ Загальна оцінка за категорією PG-SGA (стадія A, B або C)

Додаток 5 – Загальні категорії оцінки PG-SGA

Категорія	Стадія А	Стадія В	Стадія С
Задовільний нутритивний стан	Відсутність втрати ваги	Помірна/можлива нутритивна недостатність	Важка нутритивна недостатність
Вага	Відсутність втрати ваги АБО Незначне/незначуще збільшення ваги (місяць) АБО Прогресивна втрата ваги	Втрата ваги ≤ 5% за 1 місяць (≤10% за 6 місяців) АБО Прогресивна втрата ваги	Втрата ваги >5% за 1 місяць (>10% за 6 місяців) АБО Прогресивна втрата ваги
Споживання нутрієнтів	Відсутність дефіциту АБО Значне покращення останнім часом	Явне зменшення споживання їжі	Значний дефіцит споживання їжі
Симптоми, що впливають на харчування (СВХ)	Відсутність АБО Незначне покращення, що дозволяє адекватне споживання їжі	Наявність СВХ (Блок 3 PG-SGA)	Наявність СВХ (Блок 3 PG-SGA)
Функціонування	Відсутність дефіциту АБО Значне покращення останнім часом	Помірний функціональний дефіцит АБО Покращення останнім часом	Значний функціональний дефіцит АБО Покращення останнім часом
Фізикальне обстеження	Відсутність дефіциту АБО Хронічний дефіцит, але із клінічним покращенням останнім часом	Ознаки легкої або помірної втрати м'язової маси й/або м'язового тону під час пальпації й/або втрати підшкірного жиру	Очевидні ознаки недоїдання (наприклад, сильна втрата м'язової маси, жиру, можливий набряк)

Рекомендації щодо розподілу пацієнтів за групами: сумарний бал використовується для визначення конкретних заходів нутритивного втручання, зокрема навчання пацієнтів і членів їхніх сімей, симптоматична терапія, у тому числі фармакологічне втручання, і відповідне нутритивне втручання (їжа, харчові добавки, перехід на ентеральне чи парентеральне харчування).

Периодичні заходи з нутритивного втручання включають оптимальну симптоматичну терапію.

Розподіл на основі оцінки PG-SGA

0-1 Наразі жодного втручання не потрібно. Регулярне повторне оцінювання під час лікування.

2-3 Навчання пацієнта і членів його сім'ї дієтологом, медсестрою або іншим лікарем з фармакологічним втручанням відповідно до результатів оцінки симптомів (Блок 3) або лабораторних даних, залежно від ситуації.

4-8 Необхідне втручання з боку дієтолога у співпраці з медсестрою або з лікарем, залежно від симптомів (Блок 3).

≥ 9 Вказує на критичну необхідність поліпшення симптоматичної терапії та/або розгляд варіантів нутритивного втручання.

©FD Ottery 2005, 2006, 2015, 2020 v.4.3.20

email: faithotterydphd@gmail.com or info@pt-global.org

Додаток Д

**Інструмент скринінгу мальнутриції при захворюваннях печінки
(LDUST, version 1 – UKR)**

LDUST		А	В	С
1	Як ви харчуєтесь останнім часом?	добре	їм менше звичайного протягом 1 місяця	їм менше звичайного протягом періоду, що триває більше ніж 1 місяць
2	Чи схуднули Ви за останній рік?	ні	так, трохи схуднув(ла)	так, дуже схуднув(ла)
3	Чи Ви помітили, що жирові відкладення зменшилися або що руки чи ноги стали тоншими?	ні	так, трохи	так, дуже
4	Чи Ви помітили втрату м'язової маси на обличчі, у ногах або в плечах?	ні	так, трохи	так, дуже
5	Чи є у Вас які-небудь набряки чи рідина в животі або в ногах?	ні, жодної рідини	так, трохи рідини	так, багато рідини
6	Чи в змозі Ви займатися звичними повсякденними справами?	так, жодних обмежень	ні, іноді я не можу займатися звичними повсякденними справами через сильну втому чи слабкість	ні, я часто не можу займатися звичними повсякденними справами через сильну втому або слабкість
Дві або більше відповідей В або С свідчать про недостатність харчування та необхідність подальшої оцінки нутритивного стану				