

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора медичних наук, професора ЗВО кафедри внутрішньої медицини №2 ВНМУ ім. М. І. Пирогова, професора **Масік Надії Прокопівни** на дисертаційну роботу аспіранта кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ВНМУ ім. М.І. Пирогова **Моцюка Віталія Миколайовича** на тему: **«Мальнутриція та саркопенія у хворих на цироз печінки: поширеність, прогностичне значення, можливості корекції»**, подану до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.084, що утворена згідно з наказом в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова № 147 від 29 вересня 2023 р. на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М. І. Пирогова № 2 від 28 вересня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Проблема цирозу печінки стоїть перед загальносвітовою охороною здоров'я в цілому та гепатологією зокрема вже багато десятиріч. На сьогоднішній день цироз печінки посідає 11 місце серед найбільш поширених причин смерті населення. За даними ВООЗ, щороку у світі від цього захворювання, а також його ускладнень помирає понад 1 млн. людей. Вчені відмічають, що цироз печінки у наш час став свого роду індикатором соціального благополуччя в країні. Пацієнти з цирозом печінки схильні до високого ризику розвитку ряду ускладнень, що значно знижує тривалість їхнього життя.

У сучасній гепатології затвердилося розуміння того, що клінічну стадію цирозу печінки неможливо описати зміною якої-небудь однієї функції або показника. При значному зниженні функції печінки (наявність 20-50 %

функціонуючих гепатоцитів) внаслідок розвитку циротичних змін важкість захворювання найбільш точно відбиває комплекс показників. За даними літератури, недостатність харчування виявляють у 20 % пацієнтів з компенсованим перебігом захворювання та у понад 50 % осіб з декомпенсованим цирозом печінки. У пацієнтів може спостерігатися зменшення кількості як жирової, так і м'язової тканин. У жінок частіше розвивається виснаження жирових депо, тоді як у чоловіків — втрачається м'язова тканина.

Недостатність харчування та втрата м'язової маси (саркопенія), яку часто використовують як еквівалент вираженої недостатності харчування, пов'язані з вищими показниками розвитку ускладнень, таких як схильність до інфекцій, печінкова енцефалопатія та асцит, а також є незалежними прогностичними чинниками нижчої виживаності хворих із цирозом та пацієнтів, яким проведено трансплантацію печінки. З огляду на це, недостатність харчування та саркопенію слід визнати ускладненнями цирозу, які погіршують прогноз хворих, разом з тим, цій проблемі приділяється мало уваги.

Тому, дисертаційна робота Моцюка Віталія Миколайовича «Мальнутриція та саркопенія у хворих на цироз печінки: поширеність, прогностичне значення, можливості корекції» є своєчасною та актуальною, оскільки спрямована на вирішення актуальної проблеми сучасної медицини – підвищити ефективність діагностики ускладнень цирозу печінки, зокрема мальнутриції та саркопенії, та удосконалити їх клінічну оцінку. Вказаний підхід дозволяє ідентифікувати пацієнтів високого ризику та створює умови до диференційованого ведення хворих на цироз печінки.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Робота в цілому подана як суцільне закінчене наукове дослідження, присвячене підвищенню ефективності діагностики ускладнень цирозу печінки на основі дослідження поширеності, клінічного та прогностичного значення мальнутриції та саркопенії. Дисертаційна робота виконана на сучасному

науково-практичному рівні і базується на достатній для вирішення поставлених задач кількості клінічних спостережень (161 хворий на цироз печінки та 216 умовно здорових осіб).

Методи досліджень, що використані в роботі, є сучасними, інформативними і адекватними поставленим завданням. У відповідності до завдань дослідження було виконано: оцінку важкості цирозу печінки за шкалами Child-Turcotte-Pugh та Model For End-Stage Liver Disease, оцінку нутритивного стану хворих, використовуючи три клініко-анамнестичних (PG-SGA, LDUST, GLIM), та дві клініко-лабораторних (CONUT, NRI) шкали, оцінку стану скелетних м'язів, використовуючи радіологічні (SMI, PMI, TPMT) та антропометричні показники (обвід м'язів плеча, сила стискання кисті). Також проводили визначення вмісту маркерів бактеріальної транслокації, системного запалення та міокінів в сироватці крові. Було оцінено зв'язок нутритивного стану та стану скелетних м'язів із важкістю основного захворювання та їх вплив на виживання. Автор також оцінив вплив стандартного консервативного лікування цирозу печінки на показники нутритивного стану, маси та сили скелетних м'язів, маркерів запалення, мікробної транслокації та міокінів сироватки крові.

Статистична обробка первинного цифрового матеріалу проведена коректно, підтверджена статистична значимість отриманих результатів.

Назва дисертації відповідає її змісту. Основні наукові положення базуються на аналізі великого масиву джерел літератури, включаючи провідні дослідження з обраної проблематики в рецензованих фахових виданнях. Висновки та рекомендації засновані на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного статистичного аналізу, що підтверджує їх достовірність, є логічним підсумком отриманих результатів досліджень. Отримані результати дослідження доповнюють напрацювання інших авторів із обраної теми та обґрунтовано доводять необхідність врахування нутритивного стану та стану скелетних м'язів хворих на декомпенсований цироз печінки.

Дослідження було проведене згідно 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, фармакоекономічні аспекти, показники якості життя» (номер державної реєстрації 0115U006745) та «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).

Основні положення дисертаційної роботи опубліковані у 10 наукових працях, у тому числі 5 статей опубліковано в наукових фахових журналах України. 1 статтю опубліковано в науковому фаховому журналі Польщі (відноситься до міжнародної наукометричної бази Scopus), а також представлені 4-ма тезами матеріалів науково-практичних конференцій.

Результати дослідження презентувалися на 5 науково-практичних конференціях професійного спрямування, що дозволило впровадити їх у навчальний та лікувальний процес.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Дослідження є вагомим для медичної науки, воно відкриває нові можливості для курації хворих з цирозом печінки, оскільки направлено на розробку доступних та прогностично спрямованих інструментів оцінки нутритивного стану при цирозі печінки. Внаслідок проведеного дослідження вперше було встановлено, що шкали PG-SGA та CONUT є надійними інструментами діагностики мальнутриції при цирозі печінки та з високою ймовірністю дозволяють передбачати виникнення фатальних ускладнень захворювання.

Встановлено, що нутритивна недостатність є поширеним ускладненням цирозу печінки та виявляється у переважної більшості хворих з декомпенсованим перебігом захворювання, а також є незалежним від інших ускладнень предиктором смертності хворих. Вперше автор демонструє високу прогностичну цінність інструментів PG-SGA та CONUT у хворих на цироз печінки та доводить, що мальнутриція, визначена цими інструментами, є незалежним від інших ускладнень цирозу печінки чинником довгострокової смертності. Визначено точки відсікання для шкал PG-SGA та CONUT, які з високою чутливістю та специфічністю дозволяють прогнозувати виникнення фатальних ускладнень цирозу печінки.

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 цирозі печінки. Автором продемонстровано, що саркопенія, визначена за встановленими нормативними значеннями SMI, PMI та TPMT в українській популяції, є незалежним предиктором смертності хворих, тоді як антропометричні показники мають обмежену діагностичну та прогностичну цінність у хворих на цироз печінки. Дисертантом встановлені оптимальні точки відсікання радіологічних показників м'язів для прогнозування летального випадку у хворих на цироз чоловіків та жінок української популяції.

Іншим аспектом дослідження є отримані нові дані щодо асоціації низького рівня ірисину та високого рівня міостатину в сироватці крові з формуванням нутритивної недостатності і достовірним зменшенням довгострокової виживаності хворих на декомпенсований цироз печінки.

Усі наукові публікації здобувача відповідають встановленим вимогам, у них повністю викладені результати дисертаційного дослідження, наукові положення, та висновки, які випливають із них.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота написана автором із використанням зрозумілих формулювань та логічних висновків. В дисертації обґрунтовано актуальність теми, висвітлені мета, завдання роботи, об'єкт, предмет дослідження, наукова новизна та практичне значення дисертації. Результати дослідження повною мірою узгоджуються із метою та завданнями, є обґрунтованими, базуються на достатній кількості клінічних спостережень, отримані за допомогою відповідних, сучасних методів медичної статистики, суттєво доповнюють останні дані світової літератури, відповідають біоетичним нормам.

Дисертація представлена на 210 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Дослідження добре проілюстроване, містить 25 рисунків та 68 таблиць.

Основні результати роботи сформульовані автором у 7 висновках. Вони конкретні, містять чіткі відповіді на поставлені завдання дослідження, базуються на цифрових даних та засвідчують важливість врахування нутритивного стану та стану скелетних м'язів в діагностиці ускладнень цирозу та прогнозі хворих. Висновки повністю відповідають поставленим завданням дослідження та резюмують отримані результати дослідження.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Дисертантом було успішно виконано усі визначені основні завдання дослідження та досягнуто мети, що свідчить про високий рівень виконання поставленого наукового завдання – підвищення ефективності діагностики ускладнень цирозу печінки на основі дослідження поширеності, клінічного та прогностичного значення мальнутриції та саркопенії та удосконалення підходів до їх оцінки. Здобувач Моцюк В.М. опанував методологію дослідження на високому рівні: провів вичерпний патентно-інформаційний пошук, проаналізував велику кількість актуальних літературних джерел, особисто

визначав дизайн дослідження, контингент пацієнтів, провів клінічне обстеження, аналіз лабораторних та інструментальних даних, провів ґрунтовну статистичну обробку отриманих даних. У сумісних із науковим керівником та колегами публікаціях здобувачу належать основні результати клінічного, лабораторного та інструментального обстеження пацієнтів, результати аналізу радіологічних показників скелетних м'язів умовно-здорових осіб. Дисертант самостійно оформив роботу відповідно до встановлених вимог.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Отримані дисертантом результати мають вагоме теоретичне та практичне значення. Моцюком В.М. доведено, що мальнутриція та саркопенія ускладнюють перебіг декомпенсованого цирозу печінки та чинять незалежний негативний вплив на тривалість життя хворих. Визначена роль кишкової мікробної транслокації, системного запалення, дисбалансу анаболічних та катаболічних міокінів в розвитку нутритивної та м'язової недостатності при цирозі печінки. Ці дані є суттєвим доповненням до сучасних поглядів на механізми декомпенсації захворювання та пошуку нових цілей для патогенетичної терапії. Запропоновані здобувачем інструменти для діагностики нутритивної і м'язової недостатності, визначені референтні значення радіологічних показників маси скелетних м'язів дозволяють виявляти пацієнтів високого ризику та створюють передумови для оптимізації лікувальної тактики.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дослідження Моцюка В.М. щодо поширеності та прогностичного значення мальнутриції та саркопенії у хворих на цироз печінки та оптимізації їх діагностики у даній категорії хворих рекомендуються до подальшого впровадження у лікувально-діагностичний процес закладів первинної, спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги, а також у навчальний процес кафедр внутрішньої та сімейної медицини, кафедр

післядипломної освіти лікарів загальної практики, терапевтів, гастроентерологів закладів вищої медичної освіти України. Визначені автором патофізіологічні чинники, причетні до розвитку нутритивної та м'язової недостатності при цирозі, а також діагностичне та прогностичне значення біомаркерів цих патофізіологічних процесів створює передумови до динамічного моніторингу нутритивного стану та структурно-функціонального стану скелетних м'язів у хворих на хронічні захворювання печінки.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

В процесі перевірки матеріалів дисертаційного дослідження Моцюка В.М. не було виявлено ознак плагіату, самоплагіату, фабрикивання, фальсифікування даних або будь-яких інших порушень принципів академічної доброчесності. За результатами перевірки дисертаційної роботи системою «StrikePlagiarism.com» було встановлено, що текст є оригінальним на 91,90 %. Наявні співпадіння відповідають загальноживаними термінам і фразам, власним публікаціям, всі цитовані фрази містять посилання на відповідні першоджерела. Подані до захисту наукові положення є особистим досягненням дисертанта, а текст дисертації є оригінальним.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Узагальнюючи вищенаведене, слід відзначити, що дисертаційна робота Моцюка Віталія Миколайовича на тему: «Мальнутриція та саркопенія у хворих на цироз печінки: поширеність, прогностичне значення, можливості корекції», є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності розв'язують актуальне завдання сучасної медицини, яке полягає в підвищенні ефективності діагностики ускладнень цирозу печінки на основі дослідження поширеності, клінічного та прогностичного значення мальнутриції та саркопенії. Вказаний підхід дозволяє запровадити в клінічну практику чутливі і специфічні

інструменти оцінки нутритивного стану і стану скелетних м'язів та ідентифікувати пацієнтів високого ризику.

Дисертаційна робота в повній мірі відповідає спеціальності 222 «Медицина». Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають вагоме значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які достовірно засвідчують проведення таких досліджень.

За основними змістовими ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам постанови КМУ «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» №44 від 12 січня 2022 р. та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та рекомендується до проведення публічного захисту дисертації з метою присудження ступеня доктора філософії, а її автор Моцюк Віталій Миколайович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

Професор ЗВО кафедри внутрішньої медицини № 2

Вінницького національного медичного

університету імені М.І. Пирогова

д. мед. н., професор

Надія МАСІК