

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професорки, завідувачки кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету Железнякової Наталі Мерабівни на дисертаційну роботу **«Мальнутриція та саркопенія у хворих на цироз печінки: поширеність, прогностичне значення, можливості корекції»**, подану до захисту у разову спеціалізовану Вчену раду ДФ 05.600.084, що утворена згідно наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова №147 від 29 вересня 2023 р. на підставі рішення Вченої ради Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова №2 від 28 вересня 2023 р. з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації **Моцюка Віталія Миколайовича** на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### 1. Ступінь актуальності обраної теми

Хронічні захворювання печінки є значним тягарем світової системи охорони здоров'я не лише через значну поширеність, що сягає 1,5 млрд, але і через прогресивний перебіг з розвитком фіброзу та цирозу печінки (ЦП). Незважаючи на значний прогрес в гепатології в останні 20 років, захворюваність на ЦП та смертність хворих продовжують зростати. Так у 1980 році внаслідок ЦП померло 676 тис осіб, у 2010 році – більше 1 млн осіб. Прогнозується, що число нових випадків ЦП може зрости вдвічі до 2040 року внаслідок збільшення захворюваності на жирову хворобу печінки алкогольної та метаболічної етіології.

Останні дослідження доводять, що декомпенсація є переломним моментом природного перебігу ЦП та знаменується не лише появою печінкових і позапечінкових ускладнень, частими госпіталізаціями, зниженням якості життя, але і драматичним зростанням смертності хворих.

Так п'ятирічна виживаність хворих на компенсований ЦП складає 90 %, тоді як однорічна виживаність хворих на декомпенсований ЦП – лише 40 %. Саме тому зусилля наукової спільноти сьогодні зосереджені на розкритті патофізіологічних процесів декомпенсації, ідентифікації несприятливих факторів та коморбідностей, які прискорюють декомпенсацію захворювання, та пошуку нових терапевтичних цілей.

В останні роки були отримані нові дані щодо значної поширеності мальнутриції та вторинної саркопенії при ЦП та їх потенційного негативного впливу на перебіг захворювання, розвиток інфекційних ускладнень, а також виживання хворих після трансплантації печінки. Залишається незрозумілим, чи є нутритивна та м'язова недостатність незалежними несприятливими прогностичними чинниками та чи дозволить корекція цих патологічних станів збільшити виживання хворих на ЦП. Сьогодні немає узгодженості науковців й клініцистів і щодо оптимальних методів оцінки нутритивного стану та стану скелетних м'язів при ЦП. Ведуться інтенсивні дослідження з пошуку чутливих та специфічних біомаркерів мальнутриції та саркопенії.

Дисертаційне дослідження Моцюка В.М. є актуальним та своєчасним, оскільки спрямоване на вирішення важливої задачі сучасної медицини – підвищення ефективності діагностики ускладнень ЦП на основі дослідження поширеності, клінічного і прогностичного значення мальнутриції та саркопенії та удосконалення підходів до їх оцінки.

## **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача**

Дисертаційна робота Моцюка Віталія Миколайовича виконана на високому науковому рівні. Належний рівень дисертації підтверджується вибором актуальної теми дослідження, визначенням мети і формулюванням завдань, ретельним опрацюванням понад 280 джерел наукової інформації, дизайном дослідження, застосуванням цілого спектру сучасних клінічних,

лабораторних, інструментальних методів, достатньою кількістю клінічних спостережень (161 хворих на ЦП, 216 умовно здорових осіб), статистичною обробкою та аналізом отриманих даних, зіставленням власних даних з існуючими даними літератури, формулюванням висновків.

Представлене дослідження є фрагментом планових 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) 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).

Усі опубліковані праці за результатами дослідження представлені в рецензованих виданнях, є сучасними науковими роботами, що підготовлені на високому рівні і відповідають вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44. Опубліковано 5 статей в наукових фахових журналах України, 1 статтю – в науковому фаховому журналі Польщі (відноситься до наукометричної бази Scopus). 4 тез опубліковано у матеріалах науково-практичних конференцій.

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

Отримані Моцюком В.М. результати мають безсумнівне теоретичне та практичне значення. Автором встановлена поширеність, клінічне та прогностичне значення мальнутриції та саркопенії та удосконалені підходи до

їх оцінки, що у загальному підсумку дозволяє підвищити ефективність діагностики ускладнень ЦП.

Автором вперше була проведена порівняльна оцінка діагностичної та прогностичної цінності низки клініко-анамнестичних та клініко-лабораторних інструментів оцінки нутритивного стану та визначені найбільш валідні та надійні методи діагностики мальнутриції при ЦП. Доведено, що шкали PG-SGA та CONUT дозволяють не лише діагностувати наявність нутритивної недостатності та її важкість, але і прогнозувати перебіг захворювання. Продемонстровано, що мальнутриція має місце у переважній більшості хворих на декомпенсований ЦП, а її важкість асоціюється із більшою важкістю портальної гіпертензії та печінкової недостатності. Вагоме наукове значення має проведений автором аналіз виживання хворих. Вперше встановлено, що пацієнти з важкою мальнутрицією за PG-SGA або CONUT мають достовірно меншу виживаність на 6 – 18 місяцях спостереження, ніж пацієнти з задовільним нутритивним станом. Також вперше було доведено, що важка нутритивна недостатність за PG-SGA та CONUT є незалежним від інших ускладнень предиктором смертності хворих.

Вагоме практичне значення має встановлення нормативних величин радіологічних показників скелетних м'язів у здорових дорослих осіб української популяції, що створює умови для подальшого використання цих референтних значень як у клінічній практиці, так і наукових дослідженнях. Вперше було показано, що радіологічні показники площі та товщини поперекового м'язу РМІ та ТРМТ мають самостійну діагностичну цінність у виявленні саркопенії при ЦП, прогнозуванні перебігу захворювання та не поступаються «еталонному», однак складному для рутинної клінічної оцінки, індексу скелетних м'язів SMI. Було доведено, що саркопенія має місце практично у 80% хворих на декомпенсований ЦП та пов'язана з більшою частотою асцити, енцефалопатії, гіпоальбумінемії та поганим виживанням хворих. Вперше було доведено, що саркопенія, визначена за встановленими

автором точками відсікання SMI, PMI або TPMT, є незалежним предиктором смертності хворих.

Важливе наукове та практичне значення мають отримані автором нові дані щодо причетності кишкової мікробної транслокації, системного запалення та дисбалансу міокінів до розвитку нутритивної та м'язової недостатності. Вперше було встановлено, що підвищення сироваткового рівня міостатину асоціюється з розвитком саркопенії, а зниження сироваткового рівня ірисину – з розвитком мальнутриції. Високі рівні маркеру мікробної транслокації ліпополісахарид-зв'язуючого протеїну, маркерів запалення інтерлейкіну-6 і С-реактивного протеїну, катаболічного міокіну міостатину та низькі рівні анаболічного міокіну ірисину асоціюються із зменшенням виживанням хворих. В пілотному дослідженні засвідчено, що традиційна терапія ЦП дозволяє певною мірою покращити нутритивний стан хворих, проте не впливає на стан скелетних м'язів.

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

Аналіз роботи показав, що отримані автором результати, положення та висновки є науково обґрунтованими. Зміст роботи відповідає назві дослідження. Детальний аналіз сучасної літератури (287 джерел, з них 278 викладені латиницею), висвітлення основних досягнень, невивчених та суперечливих аспектів проблеми дозволив дисертанту обґрунтувати доцільність проведення власного дослідження. Обраний дизайн дослідження (поперечне та проспективне), достатній об'єм клінічних спостережень (161 хворий на ЦП, 216 умовно здорових осіб), сучасні клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження дозволили всебічно та комплексно вивчити проблему мальнутриції та саркопенії при ЦП. Основні положення дисертаційного дослідження сформульовані на основі матеріалу власних досліджень, сучасної статистичної обробки даних, їх аналізу та зіставлення з

останніми даними літератури. Висновки є чіткими, науково обґрунтованими, відповідають меті та завданням дослідження.

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

У представленому на рецензію дослідженні здобувач демонструє високий рівень виконання наукового завдання та володіння науковою методологією. Вибір дизайну дослідження, методів дослідження, формулювання мети і завдань дослідження, визначення критеріїв участі у дослідженні, контингенту обстежених хворих, проведені клінічні дослідження (в тому числі шкали оцінки нутритивного стану, шкали прогнозування ЦП), аналіз даних інструментальних досліджень (в тому числі обчислення за допомогою програмного забезпечення радіологічних скелетном'язових індексів), статистичний аналіз отриманих даних (в тому числі методи оцінки діагностичної цінності показників, аналіз виживання, прогнозування смертності), аналіз та узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків, якість ілюстративного матеріалу, оформлення дисертації засвідчують оволодіння Моцюком В.М. компетенціями, необхідними для доктора філософії. Додатковим доказом високого методологічного рівня дослідження є врахування автором лінгвістичних та культуральних особливостей вивченої популяції та створення україномовних версій інструментів оцінки нутритивного стану.

#### **6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження**

Отримані автором результати щодо поширеності, клінічного та прогностичного значення мальнутриції у хворих на ЦП та їх зв'язок з процесами мікробної транслокації, системного запалення та міокінової регуляції суттєво доповнюють існуючі уявлення про шляхи та

патофізіологічні механізми декомпенсації ЦП та створюють підґрунтя для подальших досліджень в цій області.

Визначені автором надійні та прогностично спрямовані інструменти діагностики мальнутриції та саркопенії при ЦП, встановлені оптимальні точки відсікання для прогнозування смертності дозволяють удосконалити діагностику нутритивної та м'язової недостатності в рутинній клінічній практиці та покращити прогнозування перебігу захворювання. Отримані в роботі нові дані щодо діагностичного та прогностичного значення циркулюючих міокінів як потенційних біомаркерів мальнутриції та саркопенії є корисними як для моніторингу нутритивного стану та стану скелетних м'язів при ЦП, так і для оцінки відповіді на лікування.

## **7. Оцінювання змісту дисертації, її завершености в цілому**

Дисертація Моцюка Віталія Миколайовича має загальноприйнятну структуру та представлена 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 та додатків. Дисертація ілюстрована 68 таблицями та 25 рисунками, оформлена згідно державних вимог. Робота написана грамотною та доступною українською мовою, містить сучасну наукову лексику, добре ілюстрована. Таблиці та рисунки наочні, інформативні, не перевантажені та не повторюють текстовий матеріал.

**Анотація** українською та англійською мовами містить основні результати дослідження, в тому числі отримані нові наукові дані, положення з вагомим практичним спрямуванням, опубліковані за темою дисертації праці. Ключові слова інформативні, конкретні, чітко відповідають меті та змісту дослідження.

У **вступі** наведені дані про актуальність проблеми, зв'язок із тематикою планових наукових досліджень кафедри, зазначені мета, завдання дослідження, особистий внесок автора, новизна роботи, апробація результатів на наукових форумах.

**Розділ 1** «Мальнутриція та саркопенія у хворих на цироз печінки (огляд літератури)» представлена детальним аналізом актуальних наукових публікацій з проблеми. В розділі наведені сучасні уявлення про перебіг ЦП, шляхи та механізми його декомпенсації, останні досягнення у вивченні клінічного значення та механізмів виникнення мальнутриції та саркопенії, досягнення та проблемні питання діагностики цих патологічних станів та перспективи їх лікування. Автор аналізує невирішені та суперечливі питання та доводить необхідність та своєчасність власного дослідження.

**Розділ 2** «Матеріал і методи дослідження» присвячений опису дизайну дослідження, клінічній характеристиці пацієнтів, методів оцінки нутритивного стану, антропометричних та радіологічних методів оцінки стану скелетних м'язів, лабораторних методів визначення міокінів, маркерів запалення, методів лікування хворих та методів медичної статистики. Автор наводить процес створення та адаптації україномовної версії опитувальників PG-SGA, LDUST. Дисертант описує метрологічні параметри скелетних м'язів у практично здорових осіб та визначає референтні значення радіологічних показників для чоловіків і жінок української популяції. Дослідження відповідає біоетичним нормам, що засвідчено відповідним висновком комітету з біоетики.

**Розділ 3** «Нутритивна недостатність у хворих на ЦП. Поширеність, зв'язок з важкістю основного захворювання та виживанням хворих» містить дані щодо діагностичної та прогностичної цінності п'яти інструментів оцінки нутритивного стану, поширеності мальнутриції у пацієнтів залежно від важкості захворювання та її зв'язку з виживанням хворих. Автор демонструє, що клінічна шкала PG-SGA та лабораторна шкала CONUT, є надійними



інструментами оцінки нутритивного стану при ЦП, а мальнутриція, визначена цими методами є незалежним від інших ускладнень предиктором смерті хворих.

**У розділі 4** «Саркопенія у хворих на цироз печінки. Поширеність, зв'язок з нутритивним станом, важкістю основного захворювання та виживанням хворих» автор порівнює діагностичну і прогностичну цінність антропометричних та радіологічних інструментів оцінки маси скелетної мускулатури. Дисертант доводить, що індекси SMI, PMI та TPMT є самостійними діагностичними показниками саркопенії, а їх зниження менше встановлених точок відсікання асоціюється з несприятливим перебігом захворювання. Отримані дані підтверджують значну поширеність саркопенії при ЦП та її зв'язок з важкістю основного захворювання. Переконаливо доведено, що саркопенія є незалежним від інших ускладнень предиктором довгострокової смертності хворих.

**Розділ 5** «Вплив системного запалення, мікробної транслокації та дисбалансу міокінів на нутритивний стан, стан скелетних м'язів та виживання хворих на декомпенсований цироз печінки» присвячений вивченню можливих механізмів виникнення мальнутриції та саркопенії при ЦП. Автор встановлює, що розвиток нутритивної та м'язової недостатності пов'язаний з посиленням явищ кишкової мікробної транслокації, системного запалення, дисбалансу міокінів. Також було показано, що високі рівні ліпополісарид-зв'язуючого білка, С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, міостатину та низький рівень ірисину в сироватці крові асоціюються із збільшенням смертності хворих на декомпенсований ЦП.

Слід зазначити, що розділи власних досліджень логічно побудовані, наводять статистично оброблені дані, які представлені як в текстових фрагментах, так і в таблицях та рисунках, завершуються змістовним резюме та відповідними публікаціями автора.

**Розділ 6** присвячений аналізу та узагальненню отриманих даних, їх зіставленню з даними наукової літератури, обговоренню нових та суперечливих аспектів обраної теми, визначенню перспективних напрямів подальших досліджень.

**Висновки** до роботи ґрунтуються на отриманих автором даних, повністю відповідають меті та завданням дослідження, мають теоретичне та практичне значення. Список використаних наукових джерел оформлений відповідно до існуючих вимог містить 278 публікацій латиницею, 9 публікацій кирилицею, в тому числі, власні публікації здобувача.

**Додатки** містять список публікацій дисертанта, акти впровадження в діагностичний та навчальний процес, перекладені та адаптовані автором для України опитувальники PG-SGA та LDUST.

## **8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці**

Оскільки результати представленої роботи мають суттєве теоретичне та практичне значення, вони можуть бути впроваджені в лікувально-діагностичний процес терапевтичних, гастроентерологічних відділень, відділень паліативної допомоги, роботу лікарів загальної практики - сімейної медицини, а також в науковий та навчальний процес кафедр внутрішньої медицини закладів вищої освіти України.

## **9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача**

Принципових зауважень щодо змісту і оформлення дисертації немає. В процесі рецензування роботи виникли запитання дискусійного характеру:

1. Ви показали, що пацієнти з мальнутрицією частіше мали алкогольну етіологію захворювання. Як Ви можете пояснити це явище?

2. Яке місце, на Вашу думку, мають антропометричні показники обводу м'язів плеча та сили стискання кисті для діагностики саркопенії у хворих на ЦП в реальній клінічній практиці?

3. Ви досліджували зв'язок саркопенії з явищами мікробної кишкової транслокації та визначали вміст ліпополісахарид-зв'язуючого білка. Чому обрали саме цей білок і які ще маркери мікробної транслокації можуть бути використані?

### **10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

Ознак порушень автором принципів академічної доброчесності не виявлено. Дисертація є результатом власних досліджень здобувача. Текст дисертації перевірений програмою «StrikePlagiarism.com». Плагіату, самоплагіату, фабрикування або фальсифікації даних немає. Рівень оригінальності тексту складає 91,90 %. Наявні окремі збіги із власними публікаціями, термінологією, покликаннями на літературу та загальноживаними фразами.

### **11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертація Моцюка Віталія Миколайовича на тему: «Мальнутриція та саркопенія у хворих на цироз печінки: поширеність, прогностичне значення, можливості корекції», що її подано на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові, науково-обґрунтовані результати досліджень та вирішена важлива, актуальна наукова задача медицини – встановлення поширеності, клінічного та прогностичного значення мальнутриції та саркопенії у хворих на цироз печінки та удосконалення підходів до їх оцінки.

Представлена дисертація за актуальністю, науковою новизною, методологічним рівнем виконання, достовірністю й вагомістю отриманих

результатів та оформленням у повному обсязі відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 р. та наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а **Моцюк Віталій Миколайович** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент:**

завідувачка кафедри  
внутрішньої медицини №1  
Харківського національного  
медичного університету  
доктор медичних наук,  
професорка

Наталя ЖЕЛЕЗНЯКОВА