ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Овсянникова Дмитрия Юрьевича на диссертационную работу Цымбал Анастасии Станиславовны «Гепатопульмональный синдром у пациентов с циррозом печени: распространенность, новые подходы к диагностике, предикторная роль», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 3.1.29. Пульмонология

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Цымбал А.С. посвящена актуальной и очень сложной междисциплинарной проблеме внутренней медицины и пульмонологии — гепатопульмональному синдрому (ГПС) у пациентов с циррозом печени. При ГПС дилатация внутрилегочных сосудов приводит к нарушению артериальной оксигенации. Именно респираторные проявления — прогрессирующая одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, десатурация, платипноэ и ортодеоксия — определяют клиническую манифестацию, тяжесть состояния больных и прогноз. Проявления ГПС могут быть ошибочно интерпретированы как следствие декомпенсации цирроза, анемии, асцита, сердечной недостаточности (СН) либо сопутствующей бронхолегочной патологии. Применение методов, позволяющих достоверно подтвердить наличие внутрилегочных сосудистых дилатаций, в условиях рутинной клинической практики ограничено недостаточной доступностью. Поэтому поиск доступных клинико-функциональных предикторов ГПС, позволяющих отобрать пациентов для углубленного обследования, и разработка алгоритма его выявления имеют несомненное научное и практическое значение.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, основаны на анализе результатов обследования 111 пациентов с циррозом печени. Пациентов без ГПС было 77, с ГПС — 34. Таким

образом, частота выявления синдрома в исследуемой когорте составила 30,6%, что отражает клиническую значимость рассматриваемой проблемы у больных с хроническими поражениями печени.

Обоснованность результатов обеспечивается комплексным характером проведенного обследования, которое включало классический осмотр пациентов, оценку тяжести заболевания печени по шкалам Child–Pugh и MELD, а также прогноза. Проводились оценка пациентов по шкале SOFA, исследование показателей оксигенации, тест шестиминутной ходьбы (Т6МХ), расчет показателя пикового потребления кислорода (VO_2max) как маркера переносимости физической нагрузки, детальное эхокардиографическое исследование. Пациентам, у которых был заподозрен ГПС, была проведена перфузионная сцинтиграфия легких с использованием 99mTc-меченного макроагрегированного альбумина (99mTc-МАА). Применение статистического анализа, включая многофакторную оценку ассоциаций и разработку прогностической модели, определило доказательность сформулированных положений.

Достоверность результатов не вызывает сомнений. Продемонстрирована возможность раннего выявления ГПС у пациентов с циррозом печени при применении комплексного клинико-функционального и инструментального подхода. Сформулированные выводы логично следуют из полученных данных, а практические рекомендации имеют четкую направленность на совершенствование скрининга, своевременной диагностики и маршрутизации пациентов с подозрением на ГПС.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации проведено комплексное обследование пациентов с циррозом печени и дыхательной недостаточностью (ДН) с целью оценки диагностических возможностей выявления ГПС. Определены факторы, ассоциированные с неблагоприятным течением и прогнозом цирроза печени у пациентов с ГПС. Впервые в российской когорте изучена возможность использования показателя VO_2max и параметров Т6МХ для раннего выявления ГПС и оценки риска неблагоприятных исходов у пациентов с циррозом печени, осложненным ДН.

Практически значимым представляется установление пороговых значений, ассоциированных с повышенной вероятностью выявления ГПС: отношения E/A менее 1,5, уровня SpO_2 после проведения Т6МХ менее 90% и VO_2max менее 1,8 л/мин. На основании полученных результатов разработан алгоритм ранней диагностики, позволяющий обосновать отбор пациентов для углубленной верификации внутрилегочных сосудистых дилатаций.

Ценность для науки и практики результатов работы

Полученные результаты имеют важное значение для внутренней медицины, гепатологии и пульмонологии. Работа расширяет представления о функциональных нарушениях дыхательной системы при циррозе печени и о возможностях раннего выявления ГПС на основании доступных клинических и функциональных признаков. Особого внимания заслуживает пульмонологическая составляющая исследования. Автор не ограничивается констатацией гипоксемии, а рассматривает ее в контексте внутрилегочной сосудистой дилатации, нарушений газообмена, десатурации при физической нагрузке и ограничений кардиореспираторного резерва. Такой подход имеет принципиальное значение для дифференциальной диагностики причин одышки у больных циррозом печени и своевременного направления пациентов на специализированное обследование. Предложения по диагностике ГПС, представленные в работе, могут быть использованы в терапевтических, гастроэнтерологических, пульмонологических и многопрофильных стационарах для этапного обследования пациентов с циррозом печени, особенно при наличии необъяснимой одышки, снижении SpO_2, ортодеоксии или плохой переносимости физической нагрузки, что способно повысить настороженность врачей в отношении ГПС и оптимизировать маршрутизацию больных.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 156 страницах машинописного текста, содержит 57 таблиц, 8 рисунков и 4 приложения. Список литературы включает 224 источника, из которых 211 иностранных авторов. Работа написана по традиционному

плану, структура соответствует цели и задачам исследования, материал изложен последовательно и логично.

Во введении обоснована актуальность изучения ГПС, сформулированы цель, задачи, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы посвящен современным представлениям о ГПС как клинически значимом сосудистом осложнении хронических заболеваний печени и портальной гипертензии. Последовательно на высоком научном уровне рассмотрены его определение, распространенность, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение и прогноз.

Глава «Материалы и методы» содержит описание дизайна исследования, критериев включения и структуры групп пациентов с циррозом печени без ГПС, с вероятным и подтвержденным ГПС. Представлены методы оценки тяжести заболевания печени, ДН, нарушений газообмена и внутрилегочного шунтирования. Пульмонологическое обследование включало пульсоксиметрию и оценку газового состава артериальной крови, исследование функции внешнего дыхания, Т6МХ и оценку VO2max. Подробно представлено использование эхокардиографии экспертного класса, ультразвукового исследования печени и портальной системы, перфузионной сцинтиграфии легких с ^{99m}Tc-МАА. Комплексный подход позволил сопоставить тяжесть цирроза с респираторными нарушениями и признаками ГПС. Завершает главу описание статистических методов сравнительного анализа и определение факторов риска.

Главы 3–5 посвящены сравнительному анализу клинических, лабораторных, функциональных и инструментальных показателей в зависимости от наличия ГПС. Среди 111 пациентов синдром был выявлен у 34 (30,6%); у 11 больных внутрилегочное шунтирование подтверждено перфузионной сцинтиграфией. У пациентов с ГПС установлено более тяжелое течение цирроза печени: медиана количества баллов по шкале Child–Pugh у них составила 12, против 10 в группе без ГПС, по шкале MELD — 27,47 против 16,40, SOFA — 5,3 против 3 баллов ($p<0,001$).

У данной группы чаще отмечались признаки декомпенсации цирроза печени, включая выраженный асцит и другие осложнения портальной гипертензии.

Анализ оксигенации показал снижение PaO_2 в положении сидя до 67,5 мм рт. ст. против 93,2 мм рт. ст. у пациентов без ГПС. Наиболее выраженное снижение SpO_2 наблюдалось при физической нагрузке. При эхокардиографии выявлены статистически значимые различия – снижение отношения E/A, которое характеризует диастолическую функцию левого желудочка и отношения TAPSE к систолическому давлению в легочной артерии. Полученные данные указывают на наличие взаимосвязи между тяжестью заболевания печени, нарушениями системной гемодинамики и функциональным состоянием правых отделов сердца. Важное практическое значение имеют результаты функционального обследования: пациенты с ГПС чаще досрочно прекращали Т6МХ, у них выявлены более низкие значения сатурации, снижение сатурации после Т6МХ, уменьшение пройденной дистанции, более низкие значения VO2max. Медиана дистанции составила 171 против 348 м, а VO2max — 1,689 против 2,713 л/мин соответственно ($p<0,001$). Анализ взаимосвязей клинических, лабораторных и функциональных показателей позволил выделить признаки, ассоциированные с наличием ГПС и тяжестью цирроза печени.

Раздел «Обсуждение» содержит интерпретацию результатов в сопоставлении с отечественными и зарубежными данными. Автор рассматривает взаимосвязи тяжести печеночной недостаточности, нарушений газообмена, функционального состояния сердечно-легочной системы и клинических исходов. Подчеркнута практическая значимость динамической оценки сатурации и переносимости нагрузки для раннего выявления ГПС. Обсуждение построено логично и раскрывает клиническую ценность комплексного диагностического подхода.

Сведения о полноте опубликованных научных работ

По материалам диссертационного исследования опубликовано 12 печатных работ, из них 8 в журналах, рекомендованных ВАК России, одна публикация индексируется в базе данных Scopus, три — в RSCI.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Цымбал А.С. соответствует основным положениям диссертационной работы. Содержание автореферата позволяет получить адекватное представление о структуре, методологии, результатах и практической значимости диссертации.

Общие вопросы и замечания по работе

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций и авторефератов. Структура диссертации логична, последовательна и четко выстроена, что позволяет рассматривать исследование как завершенный научный труд.

В качестве дискуссионного положения можно отметить, что предлагаемые диагностические пороговые значения и прогностическая модель нуждаются в дальнейшем подтверждении на независимых, предпочтительно многоцентровых, когортах пациентов. Кроме того, представляется перспективным изучение их диагностической точности у больных с сопутствующей хронической бронхолегочной патологией, СН и другими потенциальными причинами гипоксемии. Указанное замечание носит характер рекомендации для последующей научной работы и не снижает общей положительной оценки диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Цымбал Анастасии Станиславовны «Гепатопульмональный синдром у пациентов с циррозом печени: распространенность, новые подходы к диагностике, предикторная роль» представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, в котором решена актуальная научно-практическая задача ранней диагностики гепатопульмонального синдрома у пациентов с циррозом печени, имеющая важное значение для развития пульмонологии, внутренней медицины и практического здравоохранения. По актуальности, научной новизне, объему исследования и обоснованности выводов работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН 22.01.2024 г., протокол № УС-1, а ее автор Цымбал Анастасия Станиславовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 3.1.29. Пульмонология.

Официальный оппонент:
Заведующий кафедрой педиатрии
Медицинского института
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения
«Российский университет дружбы
народов им. П. Лумумбы», доктор
медицинских наук (педиатрия 3.1.21.),
профессор **Овсянников Дмитрий Юрьевич**

Подпись доктора медицинских наук, профессора Овсянникова Д.Ю. заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы
народов им. П. Лумумбы», кандидат
фармацевтических наук, доцент **Максимова Татьяна Владимировна**

«9» октября 2026

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования. «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; Тел.: +7 (499) 936-87-87; E-mail: rudn@rudn.ru. Адрес официального сайта организации: https://www.rudn.ru/