ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, заведующего кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директора Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Моисеева Сергея Валентиновича 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 выбранной темы

Ведение пациентов с циррозом печени (ЦП) представляет собой сложную задачу внутренней медицины, требующую комплексной оценки печёночной недостаточности, системных гемодинамических нарушений и внепечёночных осложнений. Развитие дыхательной недостаточности существенно затрудняет диагностический поиск, поскольку одышка и гипоксемия могут быть обусловлены различными заболеваниями и состояниями, включая патологию лёгких, сердечную недостаточность, анемию, асцит и гидроторакс. Среди возможных причин особое значение приобретает своевременное выявление гепатопульмонального синдрома (ГПС).

ГПС характеризуется сочетанием хронического заболевания печени с внутрилёгочными сосудистыми изменениями и нарушением артериальной оксигенации, ассоциирован с ухудшением прогноза. Неспецифичность начальных проявлений, недостаточная настороженность врачей и ограниченная

доступность специализированных методов создают предпосылки для позднего выявления синдрома. Поэтому обследование пациента с циррозом печени должно включать не только определение тяжести основного заболевания и его основных осложнений, но и оценку респираторных нарушений и переносимости физической нагрузки.

С позиции специалиста по внутренним болезням востребован последовательный подход, позволяющий исключить альтернативные причины дыхательной недостаточности, выделить пациентов с высокой вероятностью наличия ГПС и оценить риск неблагоприятных исходов. В связи с этим изучение диагностической и прогностической ценности клинических, функциональных и эхокардиографических показателей, а также разработка алгоритмов выявления синдрома и прогнозирования исходов являются актуальными научно-практическими задачами.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа представляет собой самостоятельное проспективное когортное исследование. Первоначально обследованы 500 пациентов с циррозом печени. В результате последовательного исключения состояний, способных объяснить дыхательные нарушения, сформирована выборка из 111 пациентов с ЦП и дыхательной недостаточностью неуточнённой этиологии.

Методологическим достоинством является поэтапный диагностический поиск с исключением бронхолёгочной патологии, сердечной дисфункции, тяжёлой анемии, выраженного гидроторакса (более 1000 мл) и острых осложнений. После тщательного обследования сформированы группы: 77 пациентов без признаков вероятного ГПС и 34 пациента с вероятным синдромом. 11 пациентам из группы вГПС проведено дополнительное обследование для верификации внутрилёгочного шунтирования.

Основное обследование включало оценку клинического состояния, определение степени тяжести ЦП, используя шкалы Child–Pugh и MELD, органной дисфункции по шкале SOFA, анализ лабораторных показателей и газового состава артериальной крови, проведение пульсоксиметрии, спирометрии, теста шестиминутной ходьбы (Т6МХ), расчёт VO_2max и выполнение эхокардиографии экспертного класса. Проспективное наблюдение позволило проанализировать летальность, повторные госпитализации и переводы в ОРИТ.

Сравнительный, корреляционный и многофакторный регрессионный анализы соответствуют задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, отражают содержание работы, выводы последовательно обобщают результаты, а практические рекомендации имеют конкретную клиническую направленность.

Достоверность и научная новизна результатов

Результаты диссертационного исследования Цымбал Анастасии Станиславовны обладают высокой степенью достоверности и научной обоснованности. Достоверность результатов обеспечивается последовательным формированием когорты и использованием взаимодополняющих методов обследования.

Признаки вероятного ГПС (вГПС) выявлены у 34 из 111 пациентов (30,6%) с ЦП и дыхательной недостаточностью. У всех обследованных 11 пациентов этой группы, которым дополнительно проведена перфузионная сцинтиграфия лёгких с ^{99m}Tc-МАА, подтверждено наличие внутрилёгочных шунтов.

Пациенты с признаками ГПС характеризовались более тяжёлым течением ЦП, выраженными нарушениями оксигенации и снижением переносимости нагрузки. У этих пациентов выявлено достоверное снижение количества баллов

по шкалам Child–Pugh, MELD и SOFA, сатурации при нагрузке, дистанции в Т6МХ и показателя VO_2max. В ходе проведения экспертной эхокардиографии выявлены особенности диастолической функции левого желудочка и правых отделов сердца.

Новизна исследования определяется комплексным изучением диагностических и прогностических возможностей клинико-функциональных показателей в российской когорте пациентов с циррозом печени и дыхательной недостаточностью. Показана возможность применения Т6МХ и VO_2max для выделения пациентов с высокой вероятностью наличия ГПС и оценки риска неблагоприятных исходов.

Определены пороговые значения, ассоциированные с вероятностью ГПС: E/A менее 1,5, SpO_2 после Т6МХ менее 90% и VO_2max менее 1,8 л/мин. Разработаны математические модели и диагностический алгоритм, с помощью которых возможно выделить пациентов с ЦП, которые имеют высокую вероятность наличия ГПС и обосновать их направление на специализированное обследование для подтверждения диагноза.

Ценность для науки и практики полученных результатов

Проведённое исследование обладает значительной научной и практической ценностью. Выявление признаков вероятного гепатопульмонального синдрома у 30,6% обследованных пациентов с циррозом печени и дыхательной недостаточностью обосновывает необходимость целенаправленного поиска данного осложнения после исключения других причин гипоксемии. Полученные результаты расширяют представления о взаимосвязи тяжести печёночной недостаточности, нарушений оксигенации и снижения переносимости физической нагрузки.

Показана клиническая значимость комплексного подхода к обследованию: пациенты с признаками ГПС характеризовались более тяжёлым течением цирроза печени, выраженной десатурацией при нагрузке, уменьшением дистанции Т6МХ и снижением VO_2max. Эти результаты обосновывают необходимость выделения таких больных в группу повышенного риска и междисциплинарного наблюдения с участием терапевта, гастроэнтеролога, пульмонолога и, при наличии показаний, кардиолога. Определены функциональные и эхокардиографические показатели, ассоциированные с вероятностью наличия ГПС, а также признаки неблагоприятного прогноза.

Практическая ценность работы заключается в разработке диагностического алгоритма и математических моделей, позволяющих выделять пациентов с высокой вероятностью ГПС, обосновывать направление на специализированное обследование и дополнительно оценивать риск неблагоприятных исходов. Их применение в терапевтических и гастроэнтерологических отделениях многопрофильных стационаров может способствовать совершенствованию дифференциальной диагностики дыхательной недостаточности, оптимизации динамического наблюдения и маршрутизации пациентов с циррозом печени.

Результаты имеют значение для совершенствования дифференциальной диагностики, оценки прогноза и междисциплинарного взаимодействия.

Публикации

Опубликовано 12 печатных работ, в том числе 8 — в журналах, рекомендованных ВАК России. Одна публикация индексируется в Scopus, три — в RSCI. Публикации отражают основные направления и результаты исследования.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах, содержит 57 таблиц, 8 рисунков и 4 приложения. Список литературы включает 224 источника. Структура соответствует цели и задачам исследования, материал изложен последовательно и логично.

Во введении обоснована актуальность, сформулированы цель, задачи, новизна, практическая значимость и положения на защиту.

В обзоре литературы представлен анализ распространённости, патогенеза, клинических проявлений, диагностических возможностей, лечения и прогноза пациентов с ГПС. Рассмотрены механизмы гипоксемии, дифференциальная диагностика и ограничения диагностических подходов.

В главе «Материалы и методы» последовательно изложены дизайн исследования, принципы отбора пациентов и формирования групп с отсутствием признаков ГПС, вероятным и подтверждённым синдромом. Описан комплекс методов оценки тяжести цирроза печени, дыхательной недостаточности, нарушений оксигенации и внутрилёгочного шунтирования. Функциональное состояние дыхательной системы исследовали с помощью проведения пульсоксиметрии, анализа газового состава артериальной крови, оценки функции внешнего дыхания, Т6МХ и расчёта VO_2max. Также инструментальная часть обследования включала эхокардиографию экспертного класса, ультразвуковую оценку состояния печени и портальной системы, а также перфузионную сцинтиграфию лёгких с ^{99m}Tc-МАА. Применение взаимодополняющих методов обеспечило комплексную характеристику пациентов и позволило оценить связь тяжести заболевания печени с респираторными нарушениями и признаками ГПС. Завершает главу описание методов статистического анализа, использованных для сравнения исследуемых групп и определения факторов риска.

Глава «Результаты» полностью соответствует поставленным задачам и отличается значительным объёмом собранного и проанализированного клинического материала, содержит результаты обследования 111 пациентов с циррозом печени и дыхательной недостаточностью. Раздел написан грамотно, представлен достаточным количеством таблиц и иллюстраций. Определена распространённость ГПС, охарактеризованы его клинико-функциональные особенности и прогностическое значение. Установлены диагностические пороги, разработаны математические модели и алгоритм обследования. Проведённая статистическая обработка подтверждает практическую значимость полученных результатов.

В главе «Обсуждение» обобщены и детально проанализированы полученные результаты с привлечением широкого круга отечественных и зарубежных литературных источников, результаты исследования согласуются с данными мировой литературы и существенно дополняют имеющиеся данные применительно к российской популяции.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает основные разделы диссертации, включая выводы и практические рекомендации. Данные, представленные в автореферате, соответствуют содержанию диссертационной работы. Содержание исследования соответствует специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 3.1.29. Пульмонология.

Замечания и дискуссионные вопросы

Принципиальных замечаний, ставящих под сомнение результаты и выводы, не имеется. В качестве дискуссии предлагаются вопросы:

1. Каковы возможности применения алгоритмов при сочетанных причинах дыхательной недостаточности, в частности сопутствующей сердечной недостаточности или хронической бронхолёгочной патологии?

2. В какой степени функциональные и эхокардиографические предикторы отражают ГПС, а в какой — общую тяжесть декомпенсации цирроза? Какие показатели наиболее значимы для разграничения этих состояний?

Вопросы уточняют границы применения результатов и не снижают научной и практической ценности работы.

Заключение

Диссертационная работа Цымбал Анастасии Станиславовны «Гепатопульмональный синдром у пациентов с циррозом печени: распространенность, новые подходы к диагностике, предикторная роль», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Кобалава Жанны Давидовны и доктора медицинских наук, доцента, профессора Карнаушкиной Марии Александровны, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача выявления клинико-функциональных особенностей гепатопульмонального синдрома и определения его прогностического значения у пациентов с циррозом печени и дыхательной недостаточностью, что представляет большой интерес для практикующих пульмонологов и терапевтов.

По актуальности, научной новизне, объёму исследования, обоснованности выводов и практической значимости 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 внутренних,
профессиональных болезней и ревматологии
Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского, директор
Клиники ревматологии, нефрологии
и профпатологии им. Е.М. Тареева
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук
(14.01.04. (3.1.18) Внутренние болезни),
профессор, член-корреспондент РАН

Моисеев Сергей Валентинович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Моисеева С.В. заверяю.

Ученый секретарь ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская Ольга Николаевна

Дата: «08» октября 2025 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Тел.: +7 (499) 248-53-83; E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru. Адрес официального сайта организации: https://www.sechenov.ru