«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор _____Крихели Н.И.
«__» _____ 2026 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Цымбал Анастасии Станиславовны на тему: «Гепатопульмональный синдром у пациентов с циррозом печени: распространённость, новые подходы к диагностике, предикторная роль», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.18. Внутренние болезни и 3.1.29. Пульмонология.

Актуальность темы

Диссертационное исследование Цымбал А. С. посвящено разработке обоснованного подхода к ранней диагностике и оценке тяжести гепатопульмонального синдрома (ГПС) у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Клиническая значимость темы обусловлена неблагоприятным прогнозом у пациентов с ГПС: наличие синдрома ассоциировано со значительным снижением качества и продолжительности жизни, а также с высокой летальностью. Своевременное выявление ГПС имеет критическое значение для определения тактики лечения, в том числе для решения вопроса о трансплантации печени — единственном методе патогенетического лечения данного осложнения.

Актуальность работы обусловлена отсутствием стандартизированного алгоритма скрининга ГПС в рутинной клинической практике. Золотым стандартом диагностики служит выявление внутрилёгочных вазодилатаций при трансторакальной контрастной эхокардиографии в сочетании с подтверждением артериальной гипоксемии по данным газового состава артериальной крови. Однако применение данного метода в Российской Федерации ограничено ввиду необходимости специализированного оснащения и подготовленного персонала. Распространённость ГПС у пациентов с циррозом печени, по данным различных исследований, варьирует от 4 до 41%; выраженная вариабельность показателей обусловлена использованием разнородных диагностических критериев, что дополнительно подчёркивает потребность в стандартизации подходов к выявлению синдрома. Данные о частоте, клинических особенностях и диагностике ГПС в

Российской Федерации носят фрагментарный характер, что определяет необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Существенной проблемой современной диагностики ГПС является ограниченная доступность и недостаточная изученность предикторной значимости альтернативных методов исследования. В качестве скрининговых подходов в работе рассматриваются определение сатурации кислорода (SpO_2) в горизонтальном и вертикальном положениях для выявления ортодеоксии, проведение теста шестиминутной ходьбы (Т6МХ) с расчётом показателя пикового потребления кислорода (VO_2max), а также определение диффузионной способности лёгких по тесту с монооксидом углерода (DLCO), снижение которой может служить косвенным маркером сосудистых изменений. Перфузионная сцинтиграфия лёгких с ^{99m}Tc-меченным макроагрегированным альбумином (^{99m}Tc-МАА) может рассматриваться в качестве альтернативного метода визуализации артериовенозных шунтов при наличии соответствующего оборудования. Тем не менее предикторная ценность указанных методов недостаточно изучена, а их роль в раннем выявлении ГПС остаётся предметом дальнейших исследований.

Разработка доступного диагностического алгоритма с применением перечисленных скрининговых инструментов позволит повысить частоту выявления ГПС, сократить сроки постановки диагноза и оптимизировать тактику ведения пациентов, включая своевременное направление на трансплантацию печени. Таким образом, исследование имеет значение как для совершенствования диагностического алгоритма у пациентов с ГПС, так и для оптимизации системы оказания медицинской помощи больным с хроническими заболеваниями печени в Российской Федерации.

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности, социальной значимости и практической востребованности диссертационного исследования Цымбал А. С., посвященного изучению распространённости, разработке новых подходов к диагностике, а также оценке предикторной роли гепатопульмонального синдрома у пациентов с циррозом печени.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые на российской популяции выполнено комплексное исследование новых подходов выявления гепатопульмонального синдрома (ГПС) у пациентов с циррозом печени (ЦП) и дыхательной недостаточностью (ДН). Определены предикторы неблагоприятного течения и исходов ЦП с учетом причины гипоксемии. Впервые в отечественной практике показатели VO_2max и Т6МХ применены для прогнозирования наличия ГПС и летального исхода у пациентов с ЦП и ДН. Определены маркёры повышенного риска летального исхода у пациентов с ГПС (досрочное завершение Т6МХ, $VO_2max<1,8$ мл/кг/мин). Определены независимые

предикторы 3-месячной летальности пациентов с ЦП: дистанция в Т6МХ менее 220м и количество баллов по шкале Чайлд-Пью >12 б.

Впервые проведено сравнительное исследование течения и исходов ЦП у пациентов с ДН в зависимости от наличия ГПС, доказано статистически значимое увеличение летальности, частоты повторных госпитализаций и переводов в ОРИТ пациентов с ГПС.

Также впервые были разработаны математические модели прогнозирования неблагоприятного течения заболевания и летального исхода на основе параметров ЭхоКГ, пульсоксиметрии, газового анализа артериальной крови и VO_2max. Предложен оригинальный диагностический алгоритм, который может быть использован для скрининга наличия ГПС у пациентов с ЦП и ДН. Алгоритм не имеет отечественных аналогов.

Значимость для науки и практики полученных результатов

У пациентов с декомпенсированным циррозом печени для диагностики гепатопульмонального синдрома в дополнение к данным клинико-анамнестических характеристик и результатам эхокардиографии (значение Е, Е/А, ПЖАС) рекомендуется использовать данные 6-минутного теста ходьбы, пульсоксиметрии, а также расчёт VO_2max. Для прогнозирования риска развития гепатопульмонального синдрома и риска летального исхода у пациентов с ЦП рекомендуется применять рассчитанные формулы.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Результаты диссертационной работы изложены в научных положениях и выводах, являются достоверными и обоснованными, что обеспечивается современным методическим уровнем выполненной работы и большим объемом исследованного материала, адекватной статистической обработкой.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

По результатам диссертации опубликовано 12 работ, из них SCOPUS- 1, RSCI- 3, ВАК- 8.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, полученные автором в ходе исследования, целесообразно использовать в работе врачей терапевтического, пульмонологического отделений у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией цирроза печени при наличии дыхательной недостаточности. В целом диссертационная работа производит благоприятное впечатление, принципиальных замечаний в ходе рецензирования диссертационной работы не было.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, на основании которого написан обзор. Совместно с научными руководителями была поставлена цель исследования, определены задачи и выбраны методы их решения. Проведен отбор пациентов, была создана база данных, проведена статистическая обработка материала. Самостоятельно выполнены инструментальные исследования, включая пульсокиметрию, спирометрию, эластометрию печени, проведение Т6МХ. Автором была проведена обработка и интерпретация данных, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены статьи, тезисы и текст диссертации.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Цымбал А.С. изложена на 156 страницах машинописного текста, включает в себя все основные разделы, а именно введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, а также списки сокращений и литературы. Текст содержит 57 таблиц, 8 рисунков и 4 приложения, включающие дополнительно 5 таблиц. Список литературы включает 224 источника, в том числе 23 отечественных и 201 иностранную публикацию. Структура диссертации соответствует поставленным цели и задачам и позволяет последовательно проследить путь от анализа литературы к разработке и обоснованию конкретной стратегии скрининга и подтверждающей диагностики.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует цель и задачи, определяет научную новизну, практическую значимость, положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов, сведения об апробации и публикациях.

Обзор литературы посвящен комплексному анализу современных представлений о ГПС. В нем последовательно рассматриваются определение, распространенность и классификация синдрома, описана взаимосвязь поражения легких при хронических заболеваниях печени, которая наблюдается при ГПС. Описан патогенез, клинические проявления, основные направления диагностики данного синдрома, а также особенности использования методов визуализации наличия внутрилегочных вазодилатаций. Завершается обзор представлением различных исследований об изучении методов консервативного лечения ГПС, а также исторической справкой о применении трансплантации печени (единственный эффективный метод лечения ГПС). В целом структура обзора отражает основные научные и практические аспекты проблемы.

В главе «Материалы и методы» описывается дизайн исследования, применяемые методы и статистические подходы. Также приведены критерии включения и исключения пациентов, используемые лабораторные и инструментальные методики.

Проведено проспективное когортное исследование в 3 этапа у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и дыхательной недостаточностью (ДН). Общая выборка составила 500 пациентов. После предварительного обследования, в финальную выборку для проведения 1 этапа вошли 111 пациентов с ЦП и ДН неуточненной этиологии, которые составили основную группу обследования. Всем пациентам основной группы было проведено расширенное обследование. В итоге 34 пациента с ЦП, у которых исключены иные причины ДН и выявлены признаки ГПС (гипоксемия, ортодеоксия, платипноэ), включены во второй этап исследования как группа с вероятным ГПС (вГПС). На втором этапе из 34 пациентов с вГПС случайным образом выбрано 11 пациентов для дополнительного обследования. Целью являлось подтверждение наличия внутрилёгочных вазодилатаций (шунтов 1 или 2 типа). У всех 11 пациентов по данным перфузионной сцинтиграфии лёгких с ^{99m}Tc-МАА подтверждено наличие внутрилёгочных шунтов указанных типов, после чего эти пациенты были включены в группу с подтверждённым ГПС (пГПС). На третьем этапе исследования проведён корреляционный анализ взаимосвязей между частотой диагностики ГПС, клиническими исходами и характеристиками пациентов.

Обсуждение результатов включает анализ полученных данных с учетом литературных источников, подтверждая их согласованность с мировыми данными.

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей 3.1.18. Внутренние болезни (п. 2 - Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований; п. 3 - Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов; п. 5 - Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов) и 3.1.29. Пульмонология (п. 1 - Изучение органов дыхания, газообменной и нереспираторной функции лёгких в эксперименте и у человека (в эмбрио- и филогенезе, в возрастном аспекте, как в норме, так и при различных патологических состояниях) с использованием морфологических, гистохимических, молекулярно-биологических, инструментальных, культуральных, микробиологических и других методов исследований; п. 2 - Клинические, биохимические, биофизические, иммунологические исследования системы защиты органов дыхания в норме и при различных патологических состояниях).

Диссертация представлена в ясной, последовательной и логичной форме, а выводы обоснованы фактическим материалом и не вызывают сомнений в их достоверности. Практические рекомендации, вытекающие из результатов, хорошо сформулированы и обозначают возможности применения полученных данных. Поставленная автором цель была достигнута в полном объеме, и все поставленные задачи были выполнены с формированием четких выводов.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. С учетом высокой научной ценности проведенного исследования хотелось узнать мнение диссертанта о перспективах дальнейшей разработки темы исследования.

Заключение

Диссертационное исследование Цымбал Анастасии Станиславовны «Гепатопульмональный синдром у пациентов с циррозом печени: распространённость, новые подходы к диагностике, предикторная роль» представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством научных руководителей: доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Кобалава Ж.Д., доктора медицинских наук, профессора Карнаушкиной М.А. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится в которой содержится новое решение актуальной научно-практической задачи, направленной на совершенствование диагностики ГПС и прогнозирование неблагоприятных исходов у пациентов с ЦП и ДН посредством оригинального алгоритма диагностики ГПС, интегрирующего результаты Т6МХ, значения VO_2max и разработанные прогностические модели. Полученные результаты имеют важное научное и практическое значение для терапии и пульмонологии.

Работа 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 имени 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.

Отзыв подготовлен профессором кафедры фтизиатрии и пульмонологии НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, доктором медицинских наук, профессором Бабак Сергеем Львовичем, а также профессором кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, доктором медицинских наук, профессором Адашевой Татьяной Владимировной.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры фтизиатрии и пульмонологии НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ 14 сентября 2026 года (протокол № 3) и направляется в диссертационный совет ПДС 0300.004 при ФГАОУ

ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Профессор кафедры терапии
и профилактической медицины
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России, доктор медицинских наук
(14.00.06. Кардиология), профессор **Адашева Татьяна Владимировна**

Профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России, доктор медицинских наук
(14.00.43. Пульмонология), доцент **Бабак Сергей Львович**

Подпись доктора медицинских наук, профессора Адашевой Т.В. и доктора медицинских наук, доцента Бабака С.Л.

«ЗАВЕРЯЮ»
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский
университет медицины» Минздрава России,
доктор медицинских наук П.И. Раснер

Дата: «09» октября 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 127006, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Тверской, ул. Долгоруковская, д. 4; Тел.: +7 (495) 609-67-00; E-mail: info@rosunimed.ru. Адрес официального сайта организации: https://rosunimed.ru/