

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Загайнова Владимира Евгеньевича на диссертационную работу Коробки Романа Вячеславовича «Первичные и повторные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у потенциальных реципиентов печени», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Актуальность темы диссертационного исследования

Трансплантация печени представляет собой единственный действенный метод радикального лечения в терминальной стадии заболеваний этого органа. Длительный период ожидания трансплантации негативно сказывается на состоянии больных, связан с декомпенсацией цирроза и развитием критических осложнений, таких как кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, трудноизлечимый асцит и печеночная энцефалопатия, что существенно повышает риск летального исхода у пациентов, включенных в лист ожидания.

Кровотечения из варикозно расширенных вен, обусловленные портальной гипертензией, являются одной из ведущих причин смертности среди кандидатов на трансплантацию. Прогрессирование цирроза после первого эпизода декомпенсации (часто проявляющегося асцитом) увеличивает вероятность возникновения этих грозных осложнений; их развитие может быть замедлено применением неселективных β -блокаторов и карведилола.

Первый случай кровотечения из варикозно расширенных вен служит, как правило, основанием для включения пациента в лист ожидания трансплантации, однако опасность повторных кровотечений остается высокой (до 60% в течение года при отсутствии профилактики). Вторичная профилактика рецидивов включает комбинированное использование

неселективных β -блокаторов и эндоскопического лигирования, а в случаях их неэффективности — имплантацию TIPS.

Таким образом, актуальной задачей является поиск и усовершенствование методов ведения пациентов длительно ожидающих трансплантацию, с целью увеличения их шансов дожить до трансплантации. Детальное изучение факторов риска кровотечений и оценка эффективности различных профилактических подходов, предпринятые автором диссертации, являются значимыми и необходимыми составляющими решения проблемы улучшения выживаемости потенциальных реципиентов печени.

Ежегодно возрастающее количество пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, без сомнения, позволяет считать тему диссертационного исследования Коробки Р.В. актуальной.

Научная новизна исследования

Безусловно, работа обладает новизной. Сама по себе концепция и обоснованная система профилактики первичных и повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов, ожидающих трансплантацию печени, сформулирована автором впервые.

В рамках проведенного исследования впервые удалось выявить факторы, прогнозирующие как первые, так и повторные эпизоды кровотечений у пациентов в листе ожидания трансплантации печени, включая случаи после имплантации TIPS. Доказана эффективность методов первичной профилактики кровотечений с применением неселективных β -блокаторов/карведилола и эндоскопического лигирования вен с учетом особенностей асцита. Разработана и подтверждена действенность новой хирургической методики азигопортального разобщения для предотвращения повторных кровотечений. Получены новые сравнительные данные относительно эффективности комбинированной терапии эндоскопического лигирования с β -блокаторами и имплантации TIPS в профилактике рецидивов. Сформирован алгоритм поэтапной профилактики как первичных,

так и повторных эпизодов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у потенциальных кандидатов на трансплантацию печени.

Теоретическая и практическая значимость работы

Системный подход, большой объем исследованного материала, современные методы статистического анализа позволили автору выработать научно обоснованную концепцию, согласно которой возможны прогнозирование и профилактика первичных и повторных кровотечений у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени.

В основе подхода – выявление факторов риска и предикторов, значимость и достоверность которых убедительно показана в ходе исследования и подтверждена результатами лечения.

Практическое значение имеет обоснованное результатами исследования дифференцирование пациентов, длительно ожидающих трансплантацию печени, в отношении первичной и вторичной профилактики кровотечений. Исследование выработанного автором поэтапного алгоритма профилактики кровотечений позволило увеличить срок дожития пациентов, ожидающих трансплантацию и снизить смертность в листе ожидания.

Результаты исследования Коробка Р.В. используются в Центре хирургии и координации донорства ГБУ РО «РОКБ», г. Ростов-на-Дону; в хирургическом отделении №2 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России; в отделении хирургии №1 ГБУЗ «НИИ – ККБ №1» Минздрава Краснодарского края, также они могут быть рекомендованы к использованию в трансплантационных центрах и клиниках, осуществляющих наблюдение и лечение пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Достоверность и обоснованность научных положений, результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Надежность результатов проведенного исследования базируется на значительном объеме собранных клинических данных, использовании

передовых лабораторных и инструментальных методов, а также точной формулировке исследовательских задач. Анализ и оценка исследуемых параметров осуществлялись с применением современных статистических подходов.

Работа прошла официальную апробацию 07 февраля 2025 года в ходе совместной конференции, организованной научными и клиническими подразделениями Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Материалы, основные выводы и результаты диссертационной работы были представлены и подвергнуты обсуждению на ряде значимых научных мероприятий, включая V (2021) и VI (2023) Российские национальные конгрессы «Трансплантация и донорство органов» с международным участием (Москва), XI (2022) и XII (2024) Всероссийские съезды трансплантологов с международным участием (Москва), форум «Инновации в хирургии, онкохирургии и трансплантологии» (Москва, 2024), а также XXXI Международный конгресс «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (Казань, 2024).

Структура, оформление и содержание работы

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 242 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, восьми выводов,

практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 52 отечественных и 226 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 51 таблицами и 32 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, сформулированы его цели и задачи, изложены научная новизна и практическая значимость полученных результатов, а также положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы на основании представленного анализа опубликованных данных сформулировано обоснованное представление о необходимости разработки современных и более совершенных подходов к прогнозированию и предотвращению фатальных кровотечений у пациентов с высоким давлением в системе воротной вены. Хотя в настоящее время существует множество индикаторов риска и профилактических мер, отсутствие единой стратегии и системного видения проблемы серьезно ограничивает возможности для улучшения прогноза и снижения уровня смертности среди кандидатов на трансплантацию печени. Материал хорошо структурирован, изложен последовательно и логично, базируется на релевантных литературных данных.

В главе «Материалы и методы» приводятся сведения о дизайне исследования, конечных точках, задачах и методах для каждого из этапов работы. Приведен перечень методов статистической обработки и анализа данных. Работа была построена на ретроспективном анализе большой группы пациентов – 847 больных, с использованием широкого спектра клинических, лабораторных и инструментальных данных, что обеспечило прочную основу для исследования. Применение современных методов статистической обработки на соответствующих этапах анализа гарантирует высокую степень надежности полученных результатов, которые призваны оптимизировать подходы к ведению лиц, ожидающих трансплантацию печени.

Третья глава диссертационной работы выделяет ряд как инвазивных, так и неинвазивных маркеров, предсказывающих вероятность первого или последующих эпизодов кровотечения из расширенных вен у пациентов, находящихся в листе ожидания на пересадку печени. При этом было установлено, что значимость этих маркеров меняется в зависимости от длительности наблюдения и характера проводимых профилактических мероприятий. Данные сведения имеют первостепенное значение для разделения пациентов по группам риска и адаптации мер профилактики с целью улучшения их состояния.

В четвертой главе на основании анализа эффективности методов профилактики первого эпизода кровотечения выявлено, что первичные меры по предотвращению кровотечений из расширенных вен с использованием неселективных β -блокаторов или карведилола приводят к уменьшению частоты таких эпизодов и способствуют улучшению выживаемости у пациентов с асцитом, особенно если лечение назначается в рамках так называемого «терапевтического окна». Однако, если асцит становится устойчивым к лечению, эффективность неселективных β -блокаторов вне этого «окна» снижается. В то время как неселективные β -блокаторы и эндоскопическое лигирование показывают схожую результативность в предотвращении начальных кровотечений и общей выживаемости при отсутствии устойчивого асцита, лигирование демонстрирует лучшие результаты по замедлению прогрессирования асцита и снижению риска поражения почек. Автор объективно оценивает полученный результат и справедливо отмечает, что эндоскопическое лигирование более предпочтительным методом профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка для пациентов с устойчивым асцитом или тех, для кого применение неселективных β -блокаторов вышло за рамки «терапевтического окна».

В пятой главе автор демонстрирует, что для предотвращения повторных кровотечений из расширенных вен у пациентов с асцитом, комбинация эндоскопического лигирования с неселективными β -блокаторами показывает лучшие результаты, чем применение только неселективных β -блокаторов. Хирургическое разобщение азигопортальных связей эффективно останавливает кровотечения из вен пищевода, но сопряжено со значительным риском кровотечений из вен желудка. Установка ПТФЭ-TIPS демонстрирует большую эффективность по сравнению с эндоскопическим лигированием (как в комбинации с неселективными β -блокаторами, так и в виде монометода) в предотвращении повторных эпизодов кровотечения, вне зависимости от характера асцита (устойчивый или поддающийся лечению). Более того, наилучшую защиту от повторных кровотечений, особенно из вен желудка, обеспечивает сочетание ПТФЭ-TIPS с эмболизацией варикозных вен желудка.

В главах «Обсуждение» и «Заключение» автор подводит итоги проделанной работы и сопоставляет их с результатами ранее опубликованных исследований в отечественной и зарубежной литературе.

Можно констатировать, что полученные в рецензируемой работе данные вполне согласуются с данными многих зарубежных исследователей. В то же время, достоинством и отличительной особенностью настоящей работы является ее системность, глубокий и обстоятельный анализ, что и позволило получить значимый для науки и практики результат: создать научно обоснованную систему профилактических и лечебных мер у пациентов с риском первичных и повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода желудка. Длительно ожидающих трансплантацию печени.

В финальной части диссертации приводятся **выводы**, которые базируются на фактическом материале, соответствуют поставленным

задачам, их достоверность не вызывает сомнений; а также перечень четко сформулированных и обоснованных **практических рекомендаций**.

Автореферат отражает содержание диссертации, полностью соответствует требованиям к его оформлению.

Замечания: принципиальных замечаний нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности и опечатки. Указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы, не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

Заключение

Диссертация Коробки Романа Вячеславовича на тему «Первичные и повторные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у потенциальных реципиентов печени», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14 - трансплантология и искусственные органы, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена важная научная проблема, а именно: улучшение результатов лечения пациентов в период нахождения в листе ожидания трансплантации печени путем поэтапной первичной и вторичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. По актуальности, новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости работа имеет большое значение для трансплантологии и соответствует требованиям п.16 «Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации», утвержденного приказом директора от 12.02.2021 №70/8, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук и соответствует специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные

органы, а сам автор, Коробка Роман Вячеславович, достоин присуждения
искомой ученой степени доктора медицинских наук.

Заведующий кафедрой факультетской
хирургии и трансплантологии, директор
института хирургии и онкологии
ФГБОУ ВО «ПИМУ»

Минздрава России, д.м.н.



Загайнов В.Е.

Подпись заведующего кафедрой факультетской
хирургии и трансплантологии, директора
института хирургии и онкологии ФГБОУ ВО
«ПИМУ» Минздрава России, д.м.н.

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПИМУ»

Минздрава России, к.б.н., доцент



«29 мая» 2025 г



Сорокина Ю.А.

Сведения об авторе отзыва:

Загайнов Владимир Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой
факультетской хирургии и трансплантологии, директор института хирургии и онкологии
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации. 603005, Нижний Новгород, площадь Минина и
Пожарского 10/1, Телефон: +7 (831) 282-21-52. Электронная почта: surgicaldis@pimunn.ru