

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Герасимовой Ольги Анатольевны на диссертацию Коробки Романа Вячеславовича на тему: «Первичные и повторные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у потенциальных реципиентов печени», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14 - трансплантология и искусственные органы.

Актуальность

Несмотря на активное развитие трансплантационных программ, увеличение количества трансплантаций печени, дефицит донорских органов сохраняется, что приводит к увеличению сроков ожидания трансплантации и частоты летальных исходов в листе ожидания трансплантации печени. Поэтому особую актуальность приобретает проблема увеличения продолжительности жизни потенциальных реципиентов печени и рационализации использования донорского ресурса, которая требует разработки точных диагностических алгоритмов для прогнозирования развития осложнений, а также эффективных лечебно-профилактических стратегий.

При циррозе печени в терминальной стадии, независимо от его этиологии, ведущим симптомокомплексом является портальная гипертензия, к наиболее тяжелым осложнениям которой относятся кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

К настоящему времени проведены многочисленные исследования, посвященные изучению факторов риска развития первичных и повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, а также оценке эффективности различных методов их профилактики и лечения. Однако большинство сведений носят разрозненный характер, а системное

исследование, объединяющее анализ всех потенциальных предикторов и доступных методов профилактики кровотечений, до настоящего времени отсутствует.

С учетом указанных выше положений, актуальность диссертационной работы Коробки Романа Вячеславовича, направленной на улучшение результатов лечения пациентов в период ожидания трансплантации печени, высока. Значимость исследованию придает комплексная оценка факторов риска и предикторов развития кровотечений из варикозно расширенных вен, а также разработка системного подхода к поэтапной первичной и вторичной профилактике данного осложнения.

Научная новизна исследования

Впервые в Российской Федерации Коробкой Р.В. проведено системное исследование, направленное на оптимизацию ведения пациентов с циррозом печени в листе ожидания трансплантации. Разработана комплексная программа прогнозирования, профилактики и лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у данной категории больных.

Автором научно обоснован системный подход, позволяющий выявлять факторы риска развития первичных и повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, а также с высокой достоверностью прогнозировать возникновение осложнений. Впервые проведен сравнительный анализ эффективности методов профилактики и лечения у пациентов с резистентным асцитом и без него.

Разработан алгоритм поэтапной первичной и вторичной профилактики кровотечений, основанный на результатах анализа эффективности различных методов лечения.

Впервые доказана эффективность комбинированной медикаментозной профилактики с использованием неселективных β -блокаторов в сочетании с эндоскопическим лигированием варикозно расширенных вен у пациентов в зависимости от наличия резистентного асцита.

Особого внимания заслуживает выполненный автором сравнительный анализ методов вторичной профилактики, включающий оценку эффективности: комбинации эндоскопического лигирования с медикаментозной терапией, трансъюгулярного портосистемного шунтирования с использованием стентов, покрытых политетрафторэтиленом, в сочетании с эмболизацией желудочных вен и без нее.

Автор усовершенствовал методику азигопортального разобщения, которая позволила достичь высокой эффективности вторичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у потенциальных реципиентов печени.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Использование современных статистических методов обработки научного материала позволило выявить факторы риска первичных и повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, что привело к разработке и внедрению в клиническую практику системы поэтапной профилактики первичных и повторных кровотечений в разные сроки ожидания трансплантации печени и проводить дифференцированный отбор пациентов для проведения тех или иных профилактических мероприятий.

Ретроспективная оценка эффективности различных профилактических методик позволила в зависимости от сроков наблюдения и типа асцита определять приоритет пациентов в листе ожидания

трансплантации печени с целью выбора наиболее нуждающегося пациента при предложении донорского органа.

Применение разработанных рекомендаций позволит повысить выживаемость потенциальных реципиентов, снизить смертность в листе ожидания, увеличить вероятность дожития пациентов до трансплантации печени.

Результаты исследования 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 предложены для использования в других трансплантационных центрах России и в практической деятельности специалистов-хирургов, гастроэнтерологов, гепатологов.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Диссертационная работа Коробка Р.В. выполнена с использованием достаточного клинического материала: в исследование включены данные 847 пациентов, находившихся в листе ожидания трансплантации печени регионального трансплантологического центра, изучены результаты клинических, лабораторных, инструментальных методов диагностики, различных вариантов первичной и вторичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Достоверность результатов исследования обеспечена большим объемом клинических наблюдений, данными современных лабораторных и инструментальных исследований. В работе обоснованно использованы сложные статистические методы анализа и оценки исследуемых параметров.

Задачи, сформулированные автором, соответствуют цели исследования, а их решение приведено в объемном тексте диссертации, что позволило обосновать 8 выводов, на основании которых даны 7 практических рекомендаций по первичной и вторичной профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у потенциальных реципиентов печени.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом,
замечания по оформлению**

Диссертация изложена на 244 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 52 отечественных и 226 зарубежных источников. Работа хорошо иллюстрирована 51 таблицей и 32 рисунками.

Во введении обоснованы актуальность, новизна и практическая значимость исследования. Цель, задачи и положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно, замечаний нет.

Глава **обзор литературы** написана научным языком, в ней проведен анализ данных, отражающих современные представления о течении цирроза печени, как динамическом процессе, подробно рассмотрены положения Международного консенсуса по диагностике, лечению и профилактике развития осложнений цирроза печени (Baveno–VII). В этой главе автор проанализировал актуальные представления о проявлениях клинически значимой портальной гипертензии, факторах риска и предикторах кровотечений, которые могут носить фатальный характер, различных методах первичной и вторичной профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Анализ литературных источников выявил множество противоречивых результатов различных исследований

предикторов и методов профилактики первичных и повторных варикозных кровотечений, что обосновало необходимость комплексного изучения проблем профилактики и лечения жизнеугрожающих осложнений портальной гипертензии у пациентов, ожидающих трансплантацию печени.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования: детальные характеристики исследуемой когорты, включившей 847 пациентов, состоящих в листе ожидания трансплантации печени, а также методов их обследования и лечения. Оценка тяжести состояния пациента, степени портальной гипертензии, рисков кровотечений проводилась с использованием современных шкал и методов. Пациенты, включенные в исследование, получали необходимое терапевтическое лечение, в соответствии с национальными клиническими рекомендациями. В данном разделе диссертации представлен дизайн исследования. Подробно изложены современные методы статистического анализа, использовали параметрические и непараметрические критерии, для оценки качества регрессионных моделей строили ROC-кривые и вычисляли площадь под кривой AUC, проводили многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса посредством построения корреляционной матрицы.

В третьей главе рассмотрена расширенная клиническая характеристика групп пациентов в зависимости от клинического исхода в период наблюдения в листе ожидания (пациенты, которым провели трансплантацию печени, выбывшие по причине смерти, выбывшие по причине стойкой рекомпенсации, продолжающие лечение в листе ожидания). Установлено, что основной причиной смерти у пациентов в листе ожидания трансплантации печени являются именно кровотечения из вен пищевода и желудка. В этой главе представлены результаты скринингового эндоскопического исследования с определением вероятности кровотечения. Доказано, что наличие вариксов большого диаметра (> 5 мм) является фактором риска развития первичных

кровотечений при долгосрочном пребывании пациента в листе ожидания. Кроме того, доказано, что чем больше жесткость печени, тем выше риск кровотечений. При длительном ожидании трансплантации риск повторных кровотечений нарастает, а градиент печеночного венозного давления выше 14 мм рт. ст. является их негативным предиктором. Порто-системное шунтирование не всегда способно предотвратить повторные кровотечения, в работе доказано, что они случаются чаще при тромбозе шунта, а градиент портального давления выше 10 мм рт. ст. обуславливает риск таких кровотечений с течением времени.

В четвертой главе проанализирована эффективность первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка с применением неселективных β -блокаторов или карведилола и методом эндоскопического лигирования у пациентов с асцитом. Результаты исследования подтвердили гипотезу о существовании «терапевтического окна» для β -блокаторов. Использование этих препаратов способствует увеличению смертности пациентов с резистентным асцитом независимо от вида препарата в случае, когда развивается фаза «закрытого терапевтического окна». Эндоскопическое лигирование вен пищевода способствует увеличению выживаемости в листе ожидания, особенно при резистентном асците. После лигирования независимым предсказательным фактором летального исхода оставалась величина MELD-Na, а при терапии неселективными β -блокаторами - величина среднего артериального давления и наличие острого почечного повреждения.

В пятой главе представлены результаты исследования эффективности методов вторичной профилактики у пациентов с различными формами асцита. У больных с асцитом повторные кровотечения развиваются чаще при монотерапии β -блокаторами, чем при их сочетании с лигированием вен пищевода. Доказана эффективность операции азигопортального разобщения в профилактике рецидивных кровотечений по сравнению с комбинацией неселективных β -блокаторов и

эндоскопического лигирования. При рефрактерном асците вторичная профилактика методом TIPS более эффективна, чем комбинация неселективных β -блокаторов и эндоскопического лигирования вен пищевода и желудка. Сочетание TIPS и эмболизации желудочных вен позволяет снизить частоту повторных кровотечений из вен желудка.

Обсуждению результатов объемной работы посвящена **шестая глава**. Полученные сведения анализируются в сравнении с данными актуальных международных исследований. Данные из настоящего исследования во многом совпадают с результатами различных научных работ, метаанализов, однако, автором выполнен глубокий комплексный анализ неинвазивных и инвазивных предикторов первичных и повторных кровотечений у пациентов, ожидающих трансплантацию печени, а также разработана последовательность мероприятий по лечению и профилактике кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка.

Главы собственных исследований написаны научным языком, материал изложен логично, подробно и четко. Большое количество параметров и методов статистической обработки несколько затрудняют восприятие материала, тем не менее, таким образом обеспечивается достоверность результатов и возможность решения важной проблемы профилактики и лечения жизнеугрожающих осложнений декомпенсированного цирроза печени у пациентов в листе ожидания трансплантации.

В заключении автор сумел кратко обобщить материал исследования, проанализировал основные положения, выносимые на защиту, и поэтапно систематизировал основные итоги диссертационной работы, отметив перспективы дальнейших разработок данной темы.

Выводы диссертации соответствуют цели и задачам работы, подтверждены достаточным количеством фактического материала, их достоверность не вызывает сомнений.

Практические рекомендации следуют из полученных результатов диссертационной работы, сформулированы корректно и логично, могут

найти свое применение в центрах трансплантации печени у врачей различных специальностей: хирургов, интервенционных радиологов, гепатологов.

По теме диссертации автором опубликовано 17 научных работ, в том числе 12 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, в том числе 5 статей в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science, получен патент РФ на изобретение.

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В процессе ознакомления с материалами диссертации у оппонента возник 1 вопрос:

1. На основании каких показателей меняется приоритет кандидата на трансплантацию печени при неэффективности терапии «второй линии», включая TIPS?

Заключение

Диссертация Коробка 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 поэтапной первичной и вторичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка для улучшения результатов лечения пациентов в период пребывания в листе ожидания трансплантации печени. Она имеет большое значение для трансплантологии и соответствует требованиям п.16 «Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном

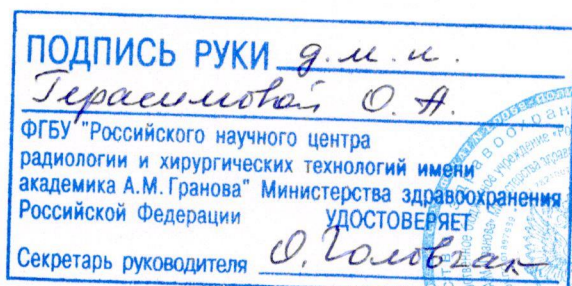
учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации», утвержденного приказом директора от 12.02.2021 №70/8, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора 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.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник отдела трансплантологии и клеточных технологий,
заведующая амбулаторным центром трансплантологии, гепатологии и нефрологии
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова МЗ РФ»,
доктор медицинских наук



Герасимова Ольга Анатольевна



20 мая 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова МЗ РФ» (ФГБУ РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова)
Адрес организации: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская д. 70. Телефон: +7 (812) 4396640
Электронная почта: oa_gerasimova@rrcrst.ru Сайт: <https://rrcsrst.ru>