

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Райхельсон Карины Леонидовны

на диссертацию Гуляевой Ксении Александровны на тему:

«Частота и факторы риска печеночной энцефалопатии типа В у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены»,

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа К. А. Гуляевой посвящена одной из актуальных и до настоящего времени малоизученных проблем современной гепатологии – печеночной энцефалопатии (ПЭ) типа В у пациентов с нецирротическим тромбозом воротной вены (ТБВ). Печёночная энцефалопатия (ПЭ) как комплекс нейropsychических расстройств, формирующихся не только на фоне печёночной недостаточности, но и вследствие портосистемного шунтирования крови, во многом определяет качество и продолжительности жизни пациентов. При развитии ПЭ типа В в клинической практике наблюдаются значительные диагностические трудности: у пациентов нет цирроза печени, явные неврологические проявления часто отсутствуют, а скрытые когнитивные нарушения могут длительно оставаться нераспознанными. Наличие портосистемных шунтов и гипераммониемии создает патогенетические предпосылки для развития шунтовой энцефалопатии даже при сохраненной функции печени.

Несмотря на значительные успехи в изучении ПЭ у пациентов с циррозом печени (тип С), данные о частоте, факторах риска, патогенезе ПЭ типа В остаются крайне ограниченными, имеются лишь единичные публикации, посвященные этим вопросам. Важное значение имеет сопоставление данной категории пациентов с больными с циррозом печени, что позволяет уточнить вклад портальной гипертензии и портосистемного шунтирования в развитие энцефалопатии независимо от выраженной

печеночной недостаточности. Изучение патогенетических механизмов, в том числе роли изменений кишечной микробиоты, позволит улучшить подходы к терапии этого типа ПЭ.

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

Обоснованность научных выводов и положений не вызывает сомнений. Работа выполнена на высоком научно-методологическом уровне с использованием сравнительного дизайна и сплошного набора пациентов. В диссертации четко определена цель исследования, для достижения которой сформулированы соответствующие задачи. Критерии включения и невключения строго регламентированы.

Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и подтверждаются достаточным количеством наблюдений с учетом редкости изучаемой патологии. На первом этапе в общей когорте пациентов с нецирротическим ТВВ (n=44) определены частота и факторы риска ПЭ типа В, оценен уровень аммиака, представлена клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациентов, а также построены предиктивные модели развития шунтовой энцефалопатии. На втором этапе проведено сравнительное исследование частоты ПЭ, уровня аммиака и состава кишечной микробиоты у пациентов с нецирротическим ТВВ (n=25), пациентов с циррозом печени (n=29), пациентов с циррозом печени и ТВВ (n=15), а также здоровых лиц (n=22).

Разработанный автором дизайн исследования позволил установить частоту шунтовой ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ, выявить ключевые факторы риска, включая крупные портосистемные шунты и гипераммониемию, а также оценить вклад портальной гипертензии и кишечной микробиоты в патогенез данного состояния. Полученные результаты подкреплены фактическими данными, статистически обоснованы и наглядно отражены в таблицах и рисунках. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам, логично вытекают из полученных результатов и направлены на раннее выявление скрытой ПЭ, стратификацию риска и патогенетически обоснованную терапию у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом выборки с учетом редкости изучаемой патологии, сплошным набором пациентов, использованием адекватных методов обследования и статистической обработки данных. Автором использовались разноплановые и современные исследовательские методики, выбор их соответствовал цели и задачам работы. Для диагностики ПЭ наряду с анализом клинической картины и использованием психометрических тестов определялась концентрация аммиака капиллярной крови. Выполнялась инструментальная оценка портальной гипертензии и портосистемного шунтирования, а также исследование кишечной микробиоты методом секвенирования гена 16S рРНК. Используемые в исследовании методы информативны, позволяют применять полученные результаты для решения задач и достижения цели исследования.

В диссертационной работе проанализировано большое количество новых для российской популяции данных, практически не описанных ранее. Так, впервые в отечественной популяции у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ проведена комплексная оценка шунтовой ПЭ. Определена ее частота и выполнено сопоставление с частотой ПЭ у пациентов с циррозом печени, что позволило показать клиническую значимость скрытой формы энцефалопатии при сохраненной функции печени. Изучены факторы риска шунтовой энцефалопатии у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ. Установлено значение крупных портосистемных шунтов, гипераммониемии, варикозно-расширенных вен желудка, спленомегалии и ряда лабораторных показателей в развитии данного состояния. На основании выявленных факторов впервые построены предиктивные модели, позволяющие оценивать вероятность наличия шунтовой энцефалопатии у данной категории пациентов. Впервые в РФ определена концентрация аммиака у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ и выполнено ее сравнение с показателем у пациентов с циррозом печени. Показано, что гипераммониемия является ключевым патогенетическим звеном развития ПЭ типа В. Впервые проведено исследование состава кишечной микробиоты у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ и выполнен сравнительный анализ с пациентами с циррозом печени. Получены данные об особенностях микробиоты в изучаемой группе. Установлены сходные дисбиотические изменения при подпеченочной и внутрипеченочной портальной гипертензии, что подтверждает самостоятельный вклад портальной гипертензии в формирование нарушений кишечной микробиоты.

Основные положения диссертационного исследования были представлены и обсуждены на крупных международных конференциях.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость полученных Гуляевой К.А. результатов для науки заключается в расширении представлений о ПЭ типа В у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ. В работе показано, что скрытая шунтовая энцефалопатия может развиваться при сохраненной функции печени и встречается у данной категории пациентов с частотой, сопоставимой со скрытой ПЭ при циррозе печени. Это уточняет современные представления о роли портосистемного шунтирования, гипераммониемии и портальной гипертензии в формировании когнитивных нарушений независимо от выраженной печеночно-клеточной недостаточности.

Практическая значимость исследования состоит в определении доступных для клинической практики признаков, позволяющих выделять пациентов с повышенным риском шунтовой энцефалопатии. К таким признакам относятся наличие крупных портосистемных шунтов, варикозно-расширенных вен желудка, увеличение длинника селезенки, гипераммониемия, повышение концентрации непрямого билирубина и мочевины, а также снижение концентрации натрия. Полученные данные обосновывают необходимость активного выявления скрытой ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ, особенно при наличии спонтанных или хирургически наложенных портосистемных шунтов. Особую практическую ценность имеет установленная прогностическая значимость определения аммиака капиллярной крови: наличие гипераммониемии ассоциировано с 15-кратным увеличением шансов выявления шунтовой энцефалопатии. Это позволяет рассматривать оценку аммиака как доступный инструмент стратификации риска и обоснования патогенетически направленной гипоаммониемической терапии.

Дополнительное значение имеют результаты исследования кишечной микробиоты. Показано, что подпеченочная портальная гипертензия при нецирротическом неопухоловом ТВВ сопровождается дисбиотическими изменениями, сходными с таковыми при циррозе печени. Эти данные подтверждают самостоятельную роль портальной гипертензии в формировании дисбиоза и могут быть использованы при разработке дополнительных терапевтических подходов, направленных на коррекцию микробиотических нарушений.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

(Сеченовский Университет) Минздрава РФ, а также в практическую работу отделения гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология: пунктам 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11 и 21 — в части изучения эпидемиологии, патофизиологических механизмов, клинико-лабораторных и инструментальных факторов риска, диагностических подходов и возможных лечебно-профилактических направлений при ПЭ типа В у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ, а также исследования взаимосвязи кишечной микробиоты, портальной гипертензии и ПЭ.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По результатам исследования автором опубликовано 18 работ, в том числе 5 научных статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных, 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, 9 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 6 в сборниках зарубежных конференций).

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Гуляевой К.А. изложена на 150 страницах и построена по традиционной для клинического исследования структуре. Она включает введение, обзор литературы, главы, посвященные материалам и методам исследования, результатам, полученным автором в ходе исследования, и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Библиографический указатель включает 275 источников, из них 18 отечественных и 257 зарубежных. В работе содержится 9 таблиц и 23 рисунка, отражающих исходные данные, этапы исследования, полученные результаты.

Структура диссертации соответствует логике клинического исследования: от анализа состояния проблемы и обоснования актуальности темы к описанию дизайна, методов, собственных результатов и их интерпретации. Во введении убедительно

сформулированы актуальность, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы демонстрирует хорошее владение автором современными представлениями о ПЭ, портосистемном шунтировании, гипераммониемии, портальной гипертензии и роли кишечной микробиоты. В нем обоснованно выделены нерешенные вопросы, связанные с недостаточной изученностью ПЭ типа В при нецирротическом неопухоловом ТВВ.

Глава «Материалы и методы» подробно отражает дизайн исследования, характеристику обследованных групп, критерии включения и невключения, а также примененные клинические, лабораторные, инструментальные, и статистические методы. Представленный комплекс методов является современным и достаточным для решения поставленных задач.

Результаты собственных исследований изложены последовательно и структурированы в соответствии с двумя основными этапами работы. В первой части представлены данные исследования общей когорты пациентов с нецирротическим неопухоловым ТВВ: определена частота ПЭ типа В, проведено сравнение подгрупп с наличием и отсутствием ПЭ по клиническим, лабораторным и инструментальным показателям, оценена концентрация аммиака, а также построены предиктивные модели шунтовой энцефалопатии. Во второй части выполнено сравнительное исследование пациентов с различными типами портальной гипертензии и группы контроля: представлены демографические, клинические, лабораторные и инструментальные характеристики групп, сопоставлены частота ПЭ и уровень аммиака, а также проанализированы разнообразие, состав и таксономические особенности кишечной микробиоты.

Обсуждение построено логично, полученные результаты сопоставлены с данными современной литературы и интерпретированы с позиции роли портосистемного шунтирования, гипераммониемии, портальной гипертензии и кишечной микробиоты в развитии шунтовой энцефалопатии.

Заключение, выводы и практические рекомендации согласуются с целью и задачами исследования, основаны на представленных результатах и имеют прикладное значение. Диссертационная работа оформлена последовательно, материал изложен ясно, а исследование в целом производит впечатление завершенной и самостоятельной научной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, отражает суть проведенной автором исследовательской работы, выполнен в соответствии с оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ 7.0.11-2011.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам работы можно отнести актуальность выбранной темы, практическую направленность, использование современных методов обследования и статистического анализа, четкую и логичную подачу материала.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Для уточнения точки зрения автора по отдельным дискуссионным моментам работы сформулирую следующие вопросы:

1. Длительность портальной гипертензии в группах статистически значимо отличалась. Более долгое существование портальной гипертензии может определять формирование патофизиологических и адаптивных изменений, таких как развитие коллатерального кровотока и изменение микробиоты. Не могло ли это сказаться на полученных различиях и как учитывалось при интерпретации результатов?

2. В практических рекомендациях упоминается, что выявленное нарушение состава кишечной микробиоты у пациентов с подпечёчной портальной гипертензией позволяет рассматривать назначение препаратов, модулирующих кишечную микробиоту, аналогично применяемым при циррозе печени. В то же время Вы выявили, что при подпечёчной, в отличие от внутripечёчной портальной гипертензии, происходит повышение потенциально полезных бактерий типа *Actinobacteria*. Может ли полученный результат повлиять на выбор модуляторов микробиоты и определять какие-либо отличия в терапии пациентов с циррозом печени и нецирротическим тромбозом?

Заключение

Диссертация Гуляевой Ксении Александровны на тему: «Частота и факторы риска печеночной энцефалопатии типа В у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по совершенствованию ранней диагностики, стратификации риска и патогенетическому обоснованию подходов к ведению пациентов с печеночной энцефалопатией типа В при нецирротическом неопухолевом

тромбозе воротной вены, что имеет существенное значение для специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Гуляева Ксения Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Официальный оппонент:

профессор научно-клинического и образовательного
центра гастроэнтерологии и гепатологии
Медицинского института Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет»
доктор медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни),
профессор

22.07.2026



/ Райхельсон Карина Леонидовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Райхельсон Карины Леонидовны
«ЗАВЕРЯЮ»:

ЗАМЕСТИТЕЛЬ
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ
УПРАВЛЕНИЯ ПО ОРГАНИЗАЦИИ
РАБОТЫ С ПЕРСОНАЛОМ



Краснова Е.П.
22.07.2026

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
Тел.: +7(812) 325-87-36, эл. почта: spbu@spbu.ru