

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Дудановой Ольги Петровны на диссертационную работу Ивановой Антонины Львовны на тему: «Роль почечной дисфункции в летальных исходах при циррозе печени», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы выполненной работы

Распространенность цирроза печени неуклонно растет среди населения мира, в том числе и населения России. Цирроз печени является 11-й по частоте причиной смерти в мире, на который приходится 3,5 % от общего числа смертей в мире. Летальные исходы декомпенсированного цирроза печени занимают значительное место в структуре общей смертности и связаны с развитием тяжелых осложнений портальной гипертензии – кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка, прогрессированием печеночной и внепеченочной недостаточности, присоединением бактериальных инфекций. В механизмах танатогенеза при циррозе печени важную роль играет почечная дисфункция, которая проявляется в форме острого повреждения почек, гепаторенального синдрома, а также синдрома «острая-на-хроническую» печеночная недостаточность», ассоциированного с высокой краткосрочной смертностью – от 30 до 70% в зависимости от выраженности полиорганной недостаточности. Ранняя диагностика почечной дисфункции крайне значима для прогнозирования течения декомпенсированного цирроза печени и своевременной модификации лечебной тактики с целью предотвращения летального исхода. К сожалению, информации о роли всех видов почечной дисфункции в развитии летального исхода при декомпенсированном циррозе печени до сих пор нет. Одним из ведущих патогенетических процессов, приводящих к летальному исходу декомпенсированного цирроза печени, является системный воспалительный

ответ, характеризующийся резкой активацией клеток врожденной и адаптивной иммунной системы с последующим иммунным параличом. Проблема взаимного влияния почечной дисфункции и иммунного ответа при циррозе печени является актуальной и требует всестороннего изучения. Также актуальным является вопрос разработки шкал тяжести цирроза печени для прогноза возможного летального исхода.

Научная новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности, достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В ходе работы были получены новые данные о распространенности различных видов осложнений и причин летальных исходов при острой декомпенсации цирроза печени. Была показана приоритетная роль почечной дисфункции среди осложнений декомпенсированного цирроза печени, которая выявлялась у 17,5% госпитализированных пациентов. Впервые проведен анализ различных форм почечной дисфункции у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией цирроза печени, и обнаружена наиболее частая распространенность преренального острого повреждения почек – у 7,7% и почечная форма синдрома «острая-на-хроническую» печеночная недостаточность» – у 6,6% пациентов. Определено место почечной дисфункции в структуре летальных исходов, она составила значительную долю – 55%. Максимальные показатели летальности выявлялись у пациентов с острым тубулярным некрозом – 85,7%, гепаторенальным синдромом – 71,4% и острой-на-хроническую печеночную недостаточностью с поражением почек – 71,4%. Определены особенности некоторых показателей адаптивного иммунитета у пациентов с декомпенсированным циррозом печени с почечной дисфункцией, которые характеризовались снижением уровней Т-лимфоцитов-хелперов, иммунорегуляторного индекса, активированных Т-лимфоцитов, интерферона-гамма, IgM, по сравнению с показателями у пациентов с циррозом печени без почечной дисфункции, и свидетельствовали о

формировании иммунодефицитного состояния при развитии почечной дисфункции на фоне декомпенсированного цирроза печени. Впервые установлена прогностическая роль показателей почечной дисфункции среди предикторов краткосрочной летальности при декомпенсированном циррозе печени и разработана новая математическая модель, включающая уровни сывороточного креатинина, билирубина, альбумина и фибриногена, позволяющая прогнозировать наступление краткосрочного летального исхода у госпитализированных в связи с острой декомпенсацией цирроза печени пациентов.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, соответствуют реальным данным, полученным в ходе исследования достаточного количества пациентов (634 пациента на первом этапе, 137 пациентов на втором этапе) с применением современных методов исследования пациентов с циррозом печени, в том числе специальных исследований (показатели адаптивного иммунитета, уровни цитокинов) и обработанным с помощью адекватных методов статистического анализа, что позволяет считать их обоснованными и достоверными.

Значимость результатов работы для науки и практики, рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Полученные при выполнении диссертационной работы результаты имеют теоретическое и практическое значение. Доказана приоритетная роль таких форм почечной дисфункции, как гепаторенальный синдром по типу острого почечного повреждения и острая-на-хроническую печеночная недостаточность с острым почечным повреждением в патофизиологических механизмах прогрессирования, декомпенсации цирроза печени и танатогенеза. Выявлена клинико-диагностическая и патогенетическая роль показателей адаптивного иммунитета при декомпенсированном циррозе печени и обнаружены признаки формирования вторичного иммунодефицитного статуса при ухудшении функционального состояния почек. Разработана новая шкала прогнозирования краткосрочной

летальности при декомпенсированном циррозе печени различной этиологии с применением показателей дисфункции почек и печени: креатинина, билирубина, альбумина и фибриногена.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 144 листах машинописного текста, иллюстрирована 11 рисунками и 32 таблицами. Список литературы содержит 193 источника, из них 19 отечественных и 174 иностранных публикации. Диссертация построена по традиционной схеме и содержит введение, обзор литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы с результатами собственных данных, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы, а также списка иллюстраций и одного приложения. Указанные литературные источники современны и соответствуют как теме, так и направлению исследования.

Введение содержит описание современных данных по теме исследования, которые объясняют актуальность и целесообразность выбранного направления проведенной работы. Обозначены цель и задачи исследования, выдвинуты 4 положения, выносимые на защиту. В работе четко сформулированы научная новизна и практическая значимость работы. Автором описана степень разработанности темы, дана характеристика применяемых в работе методов лабораторных, визуализирующих и статистических исследований. Приведены сведения о личном вкладе диссертанта, данные об апробации и внедрения результатов исследования в практическую и педагогическую деятельность.

В первой главе, посвященной обзору литературы, подробно описаны эпидемиология декомпенсированного цирроза печени, патогенетические механизмы декомпенсации цирроза печени и нарушения функции почек при нем, роль портальной гипертензии, системного воспаления, бактериальной инфекции, нарушений в системе адаптивного иммунитета. Описаны виды почечной дисфункции при циррозе печени – острое почечное повреждение,

гепаторенальный синдром, современные теории их развития, терминология и классификация, критерии диагностики. Изложено представление об относительно новом синдроме «острая-на-хроническую» печеночная недостаточность», в патогенезе и диагностике которого важную роль играет оценка дисфункции почек. Подчеркнута неразработанность темы одновременной оценки почечных дисфункций при декомпенсированном циррозе печени, противоречивость данных в отношении изменений субпопуляционного состава клеток адаптивного иммунитета и важность прогнозирования госпитальной летальности при циррозе печени.

Во второй главе подробно приведена методика 2-хэтапного обследования пациентов – ретроспективного и одномоментного, используемых лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов. Обследование пациентов осуществлялось в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Третья глава с пятью подглавами посвящена подробному изложению результатов собственных исследований по оценке почечной дисфункции при циррозе печени. Подробно описаны процессы обследования пациентов. Данные представлены наглядно и подробно. Подглавы сопровождаются краткими резюме, где излагаются основные значимые результаты исследования.

В третьей главе и ее шестой подглаве приведены анализ и обсуждение полученных результатов соответственно с привлечением данных литературы. Материал в данной главе изложен логично и подводит к заключению и обоснованию выводов диссертации.

Выводы и практические рекомендации сформулированы корректно, соответствуют поставленным задачам.

Намечены перспективы дальнейшей разработки темы по коррекции иммунных нарушений при почечной дисфункции у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Автореферат полностью отражает все данные, полученные в диссертации.

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 10 печатных работах, 5 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации. Количество и значимость работ, опубликованных автором, является достаточным. Основные научно-практические положения и выводы диссертации используются в лечебном процессе гастроэнтерологического и терапевтического отделений БУ «Вторая городская больница» Минздрава Чувашии, БУ «Республиканская клиническая больница» и БУ «Центральная городская больница» Минздрава Чувашии, а также используются в учебном процессе на кафедре факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Рецензируемая диссертация принципиальных замечаний не вызывает.

В целях научной дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. В чем заключается преимущество предложенной Вами шкалы прогноза летального исхода над традиционными шкалами: MELD, Чайлд-Пью, CLIF-C-ACLF score?
2. Каков механизм влияния почечной дисфункции на клетки адаптивного иммунитета, имеющие значение в развитии краткосрочной летальности при декомпенсированном циррозе печени?

Заключение

Диссертация Ивановой Антонины Львовны на тему: «Роль почечной дисфункции в летальных исходах при циррозе печени», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Карзаковой Луизы Михайловны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для внутренних болезней – клиническое значение почечной дисфункции при

