

Заключение диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-07/014а -2024

решение диссертационного совета от 20 мая 2024 года № 24

О присуждении Кодзоевой Хаве Багаудиновне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены у больных циррозом печени» в виде рукописи по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, принята к защите 18 марта 2024 г., протокол № 15/2 диссертационным советом ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0871/Р от 18.07.2022г.).

Кодзоева Хава Багаудиновна, 1995 года рождения, в 2018 году с отличием окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «Лечебное дело».

В 2023 года окончила очную аспирантуру на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский

университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Кодзоева Хава Багаудиновна работает в должности врача-терапевта в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» с 2022 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены у больных циррозом печени», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент Надинская Мария Юрьевна, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, доцент кафедры

Официальные оппоненты:

Бессонова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской

области «Свердловская областная клиническая больница №1», гастроэнтерологическое отделение, заведующая отделением

Осипенко Марина Федоровна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Маевым Игорем Вениаминовичем, заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии указала, что диссертационная работа Кодзоевой Х. Б. на тему «Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены у больных циррозом печени», соответствует критериям, установленным 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 от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объемом 2,3 печатных листа (авторский вклад определяющий), из них 2 статьи в рецензируемых научных изданиях Перечня Сеченовского Университета / Перечня ВАК при Минобрнауки России; 5 статей в журналах,

индексируемых в международной базе Scopus (2 статьи – клинический случай); 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 3 в сборниках зарубежных конференций).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены, у больных циррозом печени: исследование случай-контроль / М.Ю. Надинская, **Х.Б. Кодзоева**, К.А. Ульянова, А.С. Волкова, С.И. Рогачева, А.С. Деханов, Д.А. Стрелкова, В.Т. Ивашкин // **Терапевтический архив.** – 2019. – Т. 51. – № 4. – С. 8–81 [Web of Science, Scopus].

2. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh / М.Ю. Надинская, **Х.Б. Кодзоева**, К.А. Гуляева, М.Э. Хэн, Д.И. Королева, М.А. Привалов, А.Х. Текаева, В.Р. Федоров, С.Г. Прокофьев // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2023. – Т. 33 – № 2. – С. 45–59.

3. Причины отсутствия тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены: исследование «случай–контроль» / М.Ю. Надинская, **Х.Б. Кодзоева**, К.А. Гуляева, М.-Д.Э. Хэн, Д.И. Королева, В.Т. Ивашкин // **Альманах клинической медицины.** – 2023. – Т. 51 – № 4. – С. 207-217.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Мамаева Сулеймана Нураттдиновича; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, декана лечебного факультета Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главного внештатного специалиста-терапевта Министерства здравоохранения Российской Федерации по Северо-Западному федеральному округу РФ; главного внештатного специалиста-гастроэнтеролога Ленинградской области – Бакулина Игоря Геннадьевича; доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Гейвандовой Натальи Иогановны; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Хоронько Юрия Владиленовича; доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и сестринского дела, руководителя курса клинической гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет – Плотниковой Екатерины Юрьевны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбран в качестве ведущей

организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области гастроэнтерологии, и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами одного из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, которое соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Изучены демографические признаки, особенности дебюта и течения портальной гипертензии, тяжесть цирроза печени, сопутствующие заболевания, лабораторные параметры, локальные факторы, частота гепатоцеллюлярного рака, не инвазирующего воротную вену (далее – гепатоцеллюлярного рака), у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены и без тромбоза.

Определена частота впервые выявленного неопухолевого тромбоза воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени и клинически выраженной портальной гипертензией и отдельно для класса А и В/С по Child-Pugh.

Выявлен прирост частоты тромбоза воротной вены (в 2,5 раза) от класса А к классу В/С, ассоциированный с увеличением в классе В/С распространенности асцита, печеночной энцефалопатии, повышением содержания общего билирубина и снижением концентрации альбумина; не ассоциированный со значениями международного нормализованного отношения (МНО), фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Установлено отсутствие взаимосвязи между концентрацией тромбоцитов и показателями коагулограммы (АЧТВ, МНО, фибриноген) и развитием тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени и клинически выраженной портальной гипертензией.

Установлено повышение шансов обнаружения гепатоцеллюлярного рака и других злокачественных новообразований при содержании тромбоцитов \geq

150 × 10⁹/л у пациентов с циррозом печени и клинически выраженной портальной гипертензией.

Установлено повышение шансов обнаружения гепатоцеллюлярного рака и других злокачественных новообразований при сочетании тромбоза воротной вены и содержания тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$.

Установлены факторы, ассоциированные с развитием тромбоза воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени и отдельно для класса А и В/С по Child-Pugh.

Доказана целесообразность исключения тромбоза воротной вены при наличии клинически выраженной портальной гипертензии и обнаружении по данным УЗИ длинника селезенки $>17,1$ см и диаметра воротной вены $>13,4$ мм.

Теоретическая значимость проведенного исследования определяется тем, что впервые получены данные о факторах риска тромбоза воротной вены среди общей популяции пациентов с циррозом печени и отдельно по классам А и В/С по Child-Pugh; построены и оценены предиктивные модели. Определены взаимосвязи между клиническими, анамнестическими, лабораторными и инструментальными данными и тромбозом воротной вены у пациентов с циррозом печени и клинически значимой портальной гипертензией в общей группе и отдельно по классам А и В/С по Child-Pugh.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования.

Изложены клинические, инструментальные и лабораторные данные пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены и без него.

В работе раскрыта возможность прогнозирования в клинической практике тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени и клинически выраженной портальной гипертензией независимо от класса по Child-Pugh по диаметру воротной вены ($>13,4$ мм) и длиннику селезенки ($>17,1$ см).

Изучена взаимосвязь между содержанием тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ и наличием гепатоцеллюлярного рака и других злокачественных новообразований у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены и без него.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработан и внедрен в практическое здравоохранение новый способ прогнозирования наличия тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени и клинически значимой портальной гипертензии независимо от класса по Child-Pugh по длиннику селезенки и диаметру воротной вены; а также способ прогнозирования наличия гепатоцеллюлярного рака и других злокачественных опухолей у этих пациентов по наличию тромбоза воротной вены и содержанию тромбоцитов в крови. Это позволит персонализировать подход к пациентам с циррозом печени и клинически значимой портальной гипертензией, предсказывать наличие тромбоза воротной вены, гепатоцеллюлярного рака и других злокачественных опухолей с помощью параметров, доступных в рутинной клинической практике.

Автором создана модель эффективного применения знаний, система практических рекомендаций по ведению пациентов с данной патологией.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Кодзоевой Хавы Багаудиновны на тему: «Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены у больных циррозом печени» внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «пропедевтика внутренних болезней», читаемой студентам по направлениям подготовки «лечебное дело», «педиатрия», клиническим ординаторам по направлениям подготовки «терапия» и «гастроэнтерология».

Оценка достоверности результатов исследования

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных данных 1752 пациентов с циррозом печени, из них 130 пациентов с тромбозом воротной вены. Риск систематических ошибок минимизирован за счет тщательного анализа первичной медицинской документации, проведения стратифицированной рандомизации с учетом демографических признаков и этиологии цирроза печени, включения в модели признаков, имевших не более 5% пропущенных значений, замены пропущенных значений средним в подгруппах с учетом возраста и этиологии заболевания печени, разделении выборок на обучающую и тестовую для оценки качества модели.

Выбранные методы статистической обработки результатов соответствуют цели и задачам исследования. Результаты работы научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее в исследованиях отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению факторов риска тромбоза воротной вены у больных циррозом печени.

Использованы современные методики сбора и обработки, полученной в ходе исследования информации. Нормальность распределения количественных признаков оценена с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и Крамера-фон Мизеса. Изученные количественные признаки, которые соответствовали нормальному распределению представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение, не соответствующие нормальному распределению представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й перцентили).

Качественные данные описаны в виде числа пациентов с анализируемым признаком и доли от общего числа в группе, выраженной в процентах.

Для проверки статистических гипотез применялся критерий Стьюдента (при множественных сравнениях с поправкой Бонферрони), U-критерий Манна–Уитни, критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Вычислены ОШ и 95% ДИ. С помощью графика, позволяющего оценить качество модели бинарной логистической регрессии, ROC-кривой, выбраны наилучшие точки разделения для количественных предикторов.

Ассоциация между тромбозом воротной вены и изучаемыми признаками проведена путем построения моделей логистической регрессии с пошаговым включением и исключением предикторов, и разделением выборки на обучающую и тестовую (0,7; 0,3). На тестовой выборке рассчитаны чувствительность, специфичность и точность. Выбирались модели с наилучшими показателями качества, оцененного по площади под ROC-кривой (area under curve, AUC). Качество модели определяли согласно экспертной шкале для значений AUC: 0,9– 1,0 – отличное качество модели, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6– 0,7 – среднее, 0,5–0,6 – неудовлетворительное. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном активном участии автора на всех этапах ее выполнения. Автором выполнен анализ современной литературы по изучаемой теме, который лег в основу литературного обзора с использованием 226 источников. Также автор определил цель и задачи исследования, научную новизну. Соискателем проведена работа созданию базы данных из анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных 1752 пациентов с циррозом печени. Автором проанализирована первичная медицинская документация больных циррозом печени, проведена стратифицированная рандомизация с учетом демографических признаков и этиологии цирроза печени, выбраны

методы статического анализа и выполнена статистическая обработка полученных данных, доложены результаты по теме исследования на научно-практических конференциях, внедрены в практику разработанные рекомендации, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации.

По результатам диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, в том числе 5 научных публикаций в журналах, включенных в международную базу Scopus, из них 2 публикации в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России: 3 статьи – оригинальные исследования, 2 статьи – клинические случаи; а также 7 публикаций – в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них – 3 в сборниках зарубежных конференций).

Автором установлено, что основные факторы риска впервые выявленного тромбоза воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени включают в себя класс В/С по Child-Pugh, напряженный асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка, любые операции по поводу варикозно расширенных вен пищевода, локальные факторы, гепатоцеллюлярный рак, не инвазирующий воротную вену.

Также автором установлено, что содержание тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с циррозом печени и клинически выраженной портальной гипертензией ассоциировано с повышением риска обнаружения любых злокачественных новообразований в 3,6 раз и гепатоцеллюлярного рака в 2,9 раз. При сочетании тромбоза воротной вены и содержания тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ шансы наличия любых злокачественных новообразований составляют 26,3, гепатоцеллюлярного рака – 17,4.

Автором изучен характер локализации и протяженность тромбоза воротной вены. Выявлено, что наличие гепатоцеллюлярного рака

ассоциировано с окклюзивным характером тромбоза воротной вены и более частым вовлечением в тромбоз других венозных систем: печеночных вен и нижней полой вены.

Автором установлено, что показатели общего анализа крови (тромбоциты) и коагулограммы (АЧТВ, МНО, фибриноген) неприменимы для оценки риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени и клинически выраженной портальной гипертензией.

Автором доказана целесообразность исключения тромбоза воротной вены при наличии клинически выраженной портальной гипертензии и обнаружении по данным УЗИ длинника селезенки $> 17,1$ см и диаметра воротной вены $> 13,4$ см.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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 от 29.08.2023г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Кодзоева Хава Багаудиновна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 20 мая 2024 года диссертационный совет принял решение: За решение научной задачи – оптимизация диагностики тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени и клинически значимой

