

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России доктора медицинских наук, Осипенко Марины Федоровны на диссертационную работу Кодзоевой Хавы Багаудиновны «Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены у больных циррозом печени», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Актуальность проблемы сосудистых осложнений при циррозе печени находится в зоне пристального внимания и постоянного уточнения позиций и со стороны практикующих врачей, и со стороны исследователей. Разнонаправленные изменения свертывающей системы крови, гипертензия в системе воротной вены, сопутствующая патология, лекарственная терапия вносят свой весомый вклад в развитие различной патологии сосудистого русла при циррозе печени. Портальная гипертензия помимо своего цирротического происхождения, являющегося следствием изменения архитектоники печени, в большой степени зависит и от васкулярных причин, среди которых доминирующее место занимает тромбоз портальной вены. Тромбоз воротной вены при циррозе печени является относительно частым осложнением. Улучшение методов визуализации и регулярное использование цветного доплеровского ультразвукового исследования при наблюдении пациентов с циррозом печени увеличили частоту выявляемости тромбоза воротной вены у этих пациентов. Последствия тромбоза воротной вены очень важны, поскольку он усугубляет течение портальной гипертензии, может быть противопоказанием к трансплантации печени и может увеличить число осложнений при любом хирургическом вмешательстве. Существуют разногласия и активный поиск факторов риска развития тромбоза портальной системы, а также поиск методов диагностики и наиболее эффективных подходов лечения, направленных на реканализацию селезёночно-портальной васкулярной оси.

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

Представляемые к защите результаты диссертационного исследования Кодзоевой Х.Б. являются подлинными, оригинальными. Диссертационная работа выполнена на хорошем научно-методическом уровне. Цель и семь задач исследования сформулированы ясно, корректно, грамотно. Исследование соответствовало критериям ретроспективного «случай-контроль». Оно было одобрено Локальным этическим Комитетом Сеченовского Университета.

Больные наблюдались в динамике в отделении «гепатологии» Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с 01.01.2006 по 31.12.2021. Всего в базу данных включено 1 752 пациента старше 18 лет с диагнозом «цирроз печени».

Для решения поставленных задач четко определены критерии включения, исключения, невключения. Приводятся диаграммы и графики формирования соответствующих когорт «случай» и «контроль» в зависимости от решаемой задачи.

Приведен перечень анализируемых факторов: анамнестических, клинических, биохимических, индексов воспаления (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, индекс системного воспаления).

Дизайн хорошо спланирован и описан. Методы обследования больного, включая постановку диагноза «тромбоз портальной вены», современные, полностью адекватны цели и задачам.

Использованы международные и отечественные рекомендации при подходах к диагнозам, что явно видно из формулировок диагнозов в клинических примерах.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета IBM SPSS v.23.0. Оценивалась нормальность распределения данных. Для сравнения значений применялся U-критерий Манна – Уитни, критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Вычислялись отношения шансов и 95 % доверительные интервалы. ROC-кривые позволили выбрать наилучшие точки разделения для количественных предикторов и выделялись оптимальные

показатели чувствительности и специфичности признаков с помощью AUC. Факторы риска рассчитывались с применением множественной логистической регрессии.

На основании полученных результатов, подробно обсуждаемых на всех этапах изложения материала, обосновано сформулированы 5 положений, выносимых на защиту, и 8 выводов.

Достоверность и новизна исследований и полученных результатов

Степень достоверности полученных автором результатов, выводов и рекомендаций подтверждается значительным объемом клинического материала. При изучении факторов риска тромбоза воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени включено 1 512 больных, из них 1 414 без тромбоза портальной системы и 98 с тромбозом. Отношение групп «случай» : «контроль» составило 1 : 3-4. В исследование подгрупп пациентов с наличием или отсутствием тромбоцитопении вошло 1 752 больных, с тромбозом портальной системы 130 человек, без тромбоза – 1 297. Отношения групп «случай» : «контроль» 1 : 2. При изучении факторов риска тромбоза воротной вены у пациентов с классами цирроза А и В/С по Child-Pugh проанализированы данные о 1 752 больных циррозом печени, 151 с тромбозом и 1 557 без тромбоза воротной вены; группа класса А по Чальду Пью включала 89 человек, класса В/С – 306 человек. Отношения групп «случай» : «контроль» 1 : 2.

Выбранные методы диагностики цирроза печени, его синдромов, васкулярной патологии соответствуют имеющимся российским и международным стандартам.

Статистическая обработка данных, продемонстрированная в диссертационном исследовании, подтверждает достоверность полученных результатов. Так, при статистической обработке оценивалась нормальность распределения и затем данные представлялись как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение при нормальном распределении, либо в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й перцентили), если не соответствовали критериям нормального. Для проверки статистических гипотез применялся критерий Стьюдента; вычислялись отношения шансов и 95 % доверительные интервалы. Использовалась receiver operating characteristic для разделения

количественных предикторов; для определения факторов риска применялась множественная логистическая регрессия с оценкой отношения шансов и доверительными интервалами.

Научная новизна исследования заключается в том, что автор впервые в России комплексно оценил ситуацию с тромбозом портальной системы у больных с циррозом печени при динамическом наблюдении в большой когорте 1 752 человека, а также отдельно изучил факторы риска тромбоза воротной вены для пациентов с циррозом класса А и В/С по Child-Pugh. Оценена распространенность тромбоза портальной вены среди больных циррозом печени, возросшая от 6,2 % в 2006–2015 годах до 7,7 % в 2011–2021; и более часто встречающаяся у больных циррозом классов В/С по Child-Pugh (10,4 %) по сравнению с частотой в классе А (4,1 %) во все временные интервалы. Данные являются свидетельством нарастания васкулярных проблем у больных циррозом печени, особенно в более тяжелых случаях. Выявленные ассоциации между тромбозом воротной вены и напряженным асцитом, наличием в анамнезе кровотечений из варикозно расширенных вен, данными ультразвукового исследования – расширением воротной вены выше 13,4 мм и увеличением селезенки более > 17,1 см по длиннику, позволяют рекомендовать обследование больным с вышеописанными симптомами/синдромами на наличие тромбоза портальной системы. Наличие уровня тромбоцитов выше $150 \times 10^9/\text{л}$ и клинически выраженной портальной гипертензии ассоциировалось с наличием опухолевого процесса разной локализации, включая гепатоцеллюлярную карциному. Для последнего варианта опухолевого процесса показана большая вероятность окклюзивного характера тромбоза портальной вены в сочетании с тромбозом других венозных систем (печеночных вен и нижней полой вены). Параметры гемостаза (содержание в крови тромбоцитов, значение АЧТВ, МНО, концентрация фибриногена) не ассоциированы с тромбозом портальной системы у больных циррозом печени.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты демонстрируют важность для диагностики тромбоза портальной вены у больных циррозом печени наличия признаков клинически значимой гипертензии (асцит, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, спленомегалия). При этом и с научных, и с

зарубежных источников, начиная с 1869 года, где в Эдинбургском медицинском журнале приведено одно из первых описаний тромбоза портальной вены. Около 30 % приведенной литературы опубликовано за последние 5 лет.

В главе «Обзор литературы» всесторонне обсуждается современное состояние проблемы тромбоза воротной вены при циррозе печени: вопросы эпидемиологии, клинических классификаций, патогенеза, клинической картины, прогноза, методов диагностики, подходов к лечению как терапевтических, так и хирургических. В главе «Материал и методы» подробно изложен дизайн исследования, критерии включения, формирование подгрупп (когорт) согласно поставленным задачам. Освещены подходы к статистической обработке материала. В главе «Результаты исследования» материал изложен согласно сформулированным задачам с определением частоты тромбоза воротной вены, а также факторов риска его развития у больных циррозом печени. Практически в каждом разделе приведены клинические наблюдения, демонстрирующие позицию автора в изучаемой проблеме. В главе «Обсуждения результатов» подробно анализируются полученные данные в свете имеющихся данных литературы. Выводы, практические рекомендации сформулированы исходя из поставленных задач, обоснованы, конкретны.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат структурирован, грамотно написан, отражает основные результаты исследования, оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования – п. 25 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 101 от 26.01.2023).

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа прекрасно спланирована и изложена, легко с большим интересом читается, практически отсутствуют грамматические и стилистические неточности, убедительно проиллюстрирована таблицами, рисунками, клиническими примерами.

Во 2-м рисунке автореферата и 6-м рисунке диссертации допущена техническая ошибка – пропущена одна ссылка, приведшая к математической неточности (1 752 больных исходно, из них 1 297 без тромбоза, 130 с тромбозом, пропущена группа исключения из анализа). В некоторых предложениях использовано избыточное количество сокращений (более 4), что несколько затрудняет прочтение.

При изучении данного исследования возникли вопросы, которые бы хотелось обсудить с автором – Кодзоевой Х. Б.

1. Диагноз «цирроз печени» устанавливался на основании «клинико-лабораторного и инструментального обследований, включая эластометрию печени, морфологическое исследование печени согласно клиническим рекомендациям». Какому проценту больных, включенных в исследование, проводилось морфологическое исследование?

2. Что служило основным методом диагностики тромбоза портальной вены?

3. Как определялась длительность портальной гипертензии?

4. Какая роль в развитии васкулярных поражений отводится системному воспалению низкой степени активности?

5. Каковы критерии «клинически значимой портальной гипертензии», которые Вы используете в своей работе?

Заключение

Диссертационное исследование Кодзоевой Хавы Багаудиновны «Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены у больных циррозом печени», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки), выполненная под руководством кандидата медицинских наук, доцента Надинской М. Ю., является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи о рисках развития и ассоциированных состояниях тромбоза портальной вены у больных циррозом печени, результаты которой имеют несомненное теоретическое и практическое значение для гастроэнтерологии и внутренних болезней. По актуальности,

научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертация Кодзоевой Хавы Багаудиновны 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 от 06.06.2022 № 0692/Р, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Официальный оппонент:
Заведующий кафедрой
пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук
(новый шифр - 3.1.18. Внутренние болезни)

16.04.2024

Подпись д.м.н. Осипенко М.Ф. ЗАВЕРЯЮ
Начальник управления
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

«16» 04 2024 г.



Марина Федоровна Осипенко

О.Ф. Осипенко / Кох ОА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 630091 г. Новосибирск, пр. Красный, д. 52, +7 (383) 222-32-04, <https://ngmu.ru/>, e-mail: rector@ngmu.ru