

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, профессор



В.В. Тарасов

20 26 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Частота и факторы риска печеночной энцефалопатии типа В у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Гуляева Ксения Александровна, 1994 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2018 году по специальности «Лечебное дело».

В 2022 году зачислена в число аспирантов 1-го курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования – программе подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Отчислена из аспирантуры в 2025 году в связи с окончанием обучения.

В 2025 г., в связи со сменой научной специальности, Гуляева К.А. утвердила тему диссертации по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2108/Ао от 10.02.2026 выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2024 года работает в должности ассистента кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научный руководитель:

Надинская Мария Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Частота и факторы риска печеночной энцефалопатии типа В у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Гуляевой Ксении Александровны на тему «Частота и факторы риска печеночной энцефалопатии типа В у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены» отличается значительной практической ценностью для здравоохранения, является законченным научно-квалификационным трудом и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автором использованы современные методы статистического анализа, позволяющие полностью выполнить поставленные задачи исследования. Диссертационная работа выполнена на достойном научно-методическом уровне и содержит новые научные положения.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Частота явной печеночной энцефалопатии (ПЭ) хорошо изучена для типов А и С: при острой печеночной недостаточности явная ПЭ тип А становится причиной летального исхода в 20-25 % случаев; у пациентов с циррозом печени распространенность явной ПЭ тип С составляет 30–40 % на разных этапах течения заболевания. Для этого типа ПЭ также определены факторы риска, такие как желудочно-кишечные кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода / желудка, эктопических вариксов, инфекции, передозировка диуретиков, электролитный дисбаланс, запор и саркопения.

Скрытая форма ПЭ типа С относится к числу наиболее распространённых осложнений и диагностируется, по данным различных исследований, у 20–80 % пациентов.

Тип В ПЭ (син. шунтовая) наименее изучен. Это зафиксировано в гайдлайнах по ПЭ AASLD и EASL, где подчёркивается отсутствие достоверных данных о её распространённости, факторах риска, клинических характеристиках и прогностическом значении.

По данным единичных зарубежных исследований у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены (ТВВ) частота

явной ПЭ составляет 0–7%, частота скрытой от 7–60%. Аналогичных исследований по Российской Федерации не проводилось.

В качестве основных факторов риска развития ПЭ тип В у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ рассматриваются большие спонтанные портосистемные шунты или операции наложения портосистемных шунтов. Эти же факторы риска имеют значение и у пациентов с циррозом. При этом у пациентов с циррозом портосистемное шунтирование сочетается с печёночно-клеточной недостаточностью, что дополнительно повышает риск развития ПЭ. В настоящее время опубликованы лишь единичные исследования, направленные на сравнительную оценку выраженности портосистемного шунтирования как ключевого патогенетического механизма ПЭ при её типах В и С.

Роль гипераммониемии хорошо изучена при ПЭ типа С, тогда как её вклад в развитие шунтовой энцефалопатии остаётся не доказанным. При сохранённой функции печени ведущим механизмом считается портосистемное шунтирование, однако неизвестно, приводит ли оно к сопоставимой гипераммониемии, как при циррозе.

Несмотря на изученность дисбиоза при ПЭ на фоне цирроза, роль портальной гипертензии при сохранённой функции печени в формировании нарушений микробиоты остаётся неясной, что ограничивает понимание механизмов шунтовой энцефалопатии и обосновывает необходимость целенаправленных исследований в этой области.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором лично выполнен обзор зарубежной и отечественной литературы по изучаемой проблеме, автор принимала участие в подготовке публикаций по теме исследования и результатов интеллектуальной деятельности, а также двух баз данных, автором доложены результаты исследования на российских и зарубежных конференциях.

Автор участвовала в сборе данных, физикальном обследовании пациентов, проведении психометрических бланковых тестов (тест цифра-символ, тест связи чисел), определении критической частоты слияния мельканий и измерении аммиака капиллярной крови у пациентов, создании базы данных пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ, выборе дизайна исследования, обеспечении методологии исследования в соответствии выбранным дизайном. Автором осуществлялось ведение электронной базы в Excel (Microsoft, США), выбирались методы статистической обработки данных исходя из параметров распределения, проводилась интерпретация полученных результатов и критический сравнительный анализ с результатами аналогичных работ.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность представленных результатов обеспечена достаточным объёмом выборок пациентов, строгим соответствием дизайна исследования, поставленным цели и задачам, применением современных валидированных методов диагностики ПЭ и оценки кишечной микробиоты, а также контролем первичной медицинской документации. Статистическая обработка данных выполнена с применением современных методов анализа. Применённые методы научного анализа адекватны поставленным задачам, а сформулированные выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных результатов и являются научно обоснованными.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В данной работе впервые в Российской Федерации оценена частота и изучены факторы риска шунтовой ПЭ, определена концентрация аммиака у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ и выполнено ее сравнение с концентрацией аммиака у пациентов с циррозом, выполнено исследование состава кишечной микробиоты и проведен сравнительный анализ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ и циррозом.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Полученные результаты показали, что частота скрытых когнитивных нарушений у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ сопоставима с таковой при циррозе, что обосновывает необходимость проведения психометрического тестирования у данной категории пациентов.

Установлены факторы риска развития шунтовой ПЭ — наличие варикозно-расширенных вен желудка и портосистемных шунтов, увеличение длинника селезёнки, а также показатели биохимического анализа крови (мочевина, натрий, билирубин), которые могут использоваться для прогнозирования риска шунтовой энцефалопатии.

Показано, что гипераммониемия обладает значимой прогностической ценностью: её наличие ассоциировано с 15-кратным увеличением шансов выявления шунтовой энцефалопатии, что позволяет рассматривать определение уровня аммиака как доступный инструмент стратификации риска и обоснования гипоаммониемической терапии.

Выявленные изменения кишечной микробиоты (увеличение Proteobacteria и Bacilli, снижение Clostridia и Euryarchaeota) при различных формах портальной гипертензии свидетельствуют о её самостоятельной роли в формировании дисбиоза и обосновывают целесообразность коррекции микробиоты при лечении энцефалопатии у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ, аналогично пациентам с циррозом.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ заключается в возможности использования полученных данных в практическом здравоохранении, лекционных курсах, научных публикациях.

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на международных и всероссийских научно-практических конференциях.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Гуляевой Ксении Александровны на тему «Частота и факторы

риска печеночной энцефалопатии типа В у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены» внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (акт № 577 от 10.02.2025), а также внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Внутренние болезни», читаемой студентам по направлению подготовки 31.05.01 Лечебное дело (акт № 583 от 10.02.2025).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

На очередном заседании Локального этического комитета от 20.10.2022 (протокол № 20–22) принято решение одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Частота и факторы риска печеночной энцефалопатии типа В у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены» (исполнитель – Гуляева Ксения Александровна).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа Гуляевой Ксении Александровны на тему «Частота и факторы риска печеночной энцефалопатии типа В у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены» соответствует Паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, пунктам направлений исследований 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 21: п. 1. Эпидемиология заболеваний пищеварительной системы; п. 2. Этиологические факторы – вирусные, микробные, простейшие, паразитарные, лекарственные, токсические, психические – заболеваний органов пищеварения; п. 3. Патопфизиология органов пищеварения с экспериментальной и клинической (прижизненной и аутопсийной) морфологией; п. 4. Состояние органов пищеварения при других

заболеваниях; п. 6. Диагностические методики при заболеваниях органов пищеварения; п. 7. Лечебные и профилактические методы при заболеваниях органов пищеварения; п. 11. Заболевания печени и билиарной системы; п. 21. Взаимосвязь кишечного микробиома и заболеваний пищеварительной системы; исследования состава микробиоты кишечника и маркеров алиментарно-зависимых патологий, их регуляции пробиотиками, препаратами микробных метаболитов и пребиотиками для повышения адаптационного потенциала и профилактики (персонализированного лечения) неинфекционных заболеваний, сопутствующих изменению пищевого статуса (в том числе с применением молекулярных, метагеномных, метаболомных и транскриптомных технологий).

• Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

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).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в международные индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, Springer:

1) Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены, у больных циррозом печени: исследование случай–контроль / М. Ю. Надинская, Х. Б. Кодзоева, К. А. Ульянова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 2. – С. 73-81. [Web of Science, Scopus, PubMed]

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 [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т. 33. – № 2. – С. 45-59. [Scopus]

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 [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51. – № 4. – С. 207-217. [Scopus]

4) Полиморфизмы генов свертывания у пациентов с детским дебютом нецирротического тромбоза воротной вены / М. Ю. Надинская, К. А. Гуляева, Э. Трашкун [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2025. – Т. 35. – № 6. – С. 60-71. [Scopus]

5) Gut microbiota analysis in cirrhosis and non-cirrhotic portal hypertension suggests that portal hypertension can be main factor of cirrhosis-specific dysbiosis / K. Gulyaeva, M. Nadinskaia, R. Maslennikov [et al.] // Scientific Reports : electronic journal. – 2025. – Vol. 15. – No. 1. – P. 8394. – DOI: 10.1038/s41598-025-92618-0. [Web of Science, Scopus, PubMed, Springer]

Свидетельства о государственной регистрации баз данных:

1) Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623600 Российская Федерация. Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены – база данных : № 2024623302 : заявл. 31.07.2024 : опубл. 16.08.2024 / Надинская М. Ю., Гуляева К. А., Привалов М. А., Волков Д. П., Трашкун Э. М., Дадунц Д. А., Ивашкин В. Т. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 8.

2) Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024625309 Российская Федерация. Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены – база данных : № 2024625078 : заявл. 08.11.2024 : опубл. 19.11.2024 / Надинская М. Ю., Кодзоева Х. Б., Гуляева К. А., Островская А. С., Ивашкин В. Т. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 11.

Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ:

1) Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024669365 Российская Федерация. Программа по учёту пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены в Российской Федерации – программа для ЭВМ : № 2024667823 : заявл. 31.07.2024 : опубл. 16.08.2024 / Надинская М. Ю., Гуляева К. А., Привалов М. А., Волков Д. П., Трашкун Э. М., Дадунц Д. А., Ивашкин В. Т. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 8.

2) Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024687906 Российская Федерация. Программа по учёту пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены в Российской Федерации – программа для ЭВМ : № 2024686618 : заявл. 08.11.2024 : опубл. 22.11.2024 / Надинская М. Ю., Кодзоева Х. Б., Гуляева К. А., Островская А. С., Ивашкин В. Т. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 12.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Risk factors of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis: the first case-control study in Russia / Kh. B. Kodzoeva, D. A. Strelkova, K. A. Ulyanova [et al.] // Abstracts of the 27th Annual Conference of APASL (14–18 March 2018, New Delhi, India) // Hepatology International. – 2018. – Vol. 12. – № 2 Suppl. – P. S570.

2) Risk factors for portal cavernoma cholangiopathy: the first study in Russia / D. A. Strelkova, Kh. B. Kodzoeva, K. A. Ulyanova, [et al.] // Abstracts of the 27th Annual Conference of APASL (14–18 March 2018, New Delhi, India) // Hepatology International. – 2018. – Vol. 12. – № 2 Suppl. – P. S597.

3) Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени: случай-контроль / К. А. Ульянова, Х. Б. Кодзоева, С. И. Рогачева [и др.] – Текст: непосредственный // Сборник тезисов XIII Международной (XXII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и

молодых ученых. – Москва: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 2018. – С. 70-71.

4) Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены, у больных циррозом печени: исследование случай–контроль / М. Ю. Надинская, Х. Б. Кодзоева, К. А. Ульянова [и др.] // Материалы XXIV Ежегодного Международного Конгресса «Гепатология сегодня» (29–31 марта 2019 г., Москва, Россия) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. – 2019. – Т. 29. – № 2 S53. – С. 45.

5) Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child–Pugh / Х. Б. Кодзоева, М. Ю. Надинская, К. А. Гуляева [и др.] // Материалы XXVII Ежегодного Международного Конгресса «Гепатология сегодня» (17–18 марта 2023 г., Москва, Россия) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. – 2023. – Т. 32. – № 1 S61. – С. 34.

6) A model of sarcopenia development by inducing portal hypertension using portal vein ligation in rats / K. Gulyaeva, A. Sukhinin, A. Sedova [et al.] // Abstracts of the 34th Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (2025) // Hepatology International. – 2025. – Vol. 19. – № 1 Suppl. – P. PP0925.

7) Triple rare thrombosis including portal vein thrombosis associated with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after Gam-COVID-Vac vaccination / M. Privalov, K. Gulyaeva, A. Volkova [et al.] // Abstracts of the 34th Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (2025) // Hepatology International. – 2025. – Vol. 19. – № 1 Suppl. – P. PP0693.

8) Polymorphisms of plasminogen activator inhibitor-1 (rs1799889) gene as a risk factor of childhood-onset of cavernous transformation of the portal vein / E. Trashkun, D. Daduns, K. Gulyaeva [et al.] // Abstracts of the 34th Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (2025) // Hepatology International. – 2025. – Vol. 19. – № 1 Suppl. – P. PP0689.

9) Cirrhotic and non-cirrhotic portal vein thrombosis: is there an association with coagulation, platelet-related, folate cycle gene and Janus kinase 2 gene polymorphisms? / D. Daduns, E. Trashkun, K. Gulyaeva [et al.] // Abstracts of the 34th Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (2025) // Hepatology International. – 2025. – Vol. 19. – № 1 Suppl. – P. AA0012.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child–Pugh / XXVII Ежегодный Международный Конгресс «Гепатология сегодня». Москва, 2023 г.

2) A model of sarcopenia development by inducing portal hypertension using portal vein ligation in rats / The 34th Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Пекин, 2025 г.

3) Кишечный дисбиоз при различных типах портальной гипертензии: что важнее – давление в воротной вене или снижение функции печени? / XXX Юбилейный Международный Конгресс «Гепатология сегодня». Москва, 2026 г.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Гуляевой Ксении Александровны «Частота и факторы риска печеночной энцефалопатии типа В у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

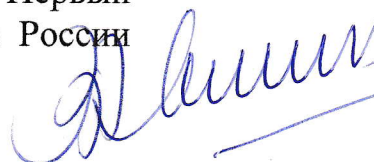
Заключение принято на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 24 чел.

Результаты голосования: «за» – 24 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 12 от 11 марта 2026 года.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

 В.Т. Ивашкин