

"УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор-
проректор по научной работе
РУДН им. Патриса Лумумбы
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН
А.А. Костин



25.06.2025

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на основании решения, принятого на заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С., медицинского института РУДН.

Диссертация Цымбал Анастасии Станиславовны на тему: «Гепатопульмональный синдром у пациентов с циррозом печени: распространённость, новые подходы к диагностике, предикторная роль» выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В.С. Моисеева медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, 2025.

Цымбал Анастасия Станиславовна 1996 года рождения, гражданка Российской Федерации, окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) г. Москва в 2020 году по специальности «Лечебное дело» (диплом №107732 0041207 от 30.06.2020г.)

С сентября 2020г. по июнь 2022г. обучалась в клинической ординатуре по специальности «Терапия» на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им акад. В.С. Моисеева Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН) (сертификат специалиста №2022.4071579 от 22.08.22, диплом № 107724 132002 от 22.09.2022г.).

С сентября 2022 г. по сентябрь 2025 г. обучалась в аспирантуре Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН) по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению,

соответствующему научной специальности 3.1 Клиническая медицина, 3.1.18 Внутренние болезни.

С сентября 2022г. по настоящее время работает врачом-терапевтом в Научно-клиническом центре №3 Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского" (основное место работы).

Документ о сдаче кандидатских экзаменов № 0506 выдан 17.05.2025 г. Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Документ о сдаче кандидатского экзамена по пульмонологии № 01-14-317 выдан 18.04.2024 г. Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Научный руководитель №1 - Кобалава Жанна Давидовна член-корр. РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор института клинической медицины, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов (РУДН) имени Патриса Лумумбы».

Научный руководитель №2 – Карнаушкина Мария Александровна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов (РУДН) имени Патриса Лумумбы».

Тема диссертационного исследования Цымбал А.С. была утверждена в окончательной редакции: «Гепатопульмональный синдром у пациентов с циррозом печени: распространённость, новые подходы к диагностике, предикторная роль», на заседании Ученого Совета медицинского факультета РУДН от 17.11.2022, протокол № 3.

По итогам обсуждения принято следующее **заключение:**

Личное участие соискателя в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора, как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, так и при сборе анамнеза, осмотре пациентов, сборе материала, заполнении базы данных, обработке статистических данных, проведении лабораторных, инструментальных исследований для оценки выявления гепатопульмонального синдрома у пациентов с циррозом печени, а также его влияния на прогноз данной группы пациентов с последующим проспективным наблюдением и сбором данных.

Все публикации по теме диссертационной работы подготовлены при непосредственном участии автора.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Проведенный объем исследования в полной мере достаточен для обоснования выводов. Лабораторные методы логично дополнены клиническим исследованием, материалы и методы соответствуют поставленной цели и задачам. Грамотно использованы различные статистические методы для анализа полученных данных.

Результаты доложены четко и корректно, всесторонне обсуждены. Выводы логически вытекают из материалов исследований, в полном объеме отражают поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы проведенными исследованиями и могут служить руководством в работе.

Все данные, представленные в диссертационном исследовании, полностью соответствуют первичным материалам.

Актуальность проблемы

Диссертационная работа Цымбал А.С. является научно-квалификационным трудом, посвященным оценке наличия гепатопульмонального синдрома и исследованию новых подходов к его диагностике у пациентов с декомпенсированным циррозом печени во время госпитализации с последующим изучением его прогностического значения в отношении неблагоприятных клинических исходов.

Гепатопульмональный синдром (ГПС) является тяжёлым осложнением хронических заболеваний печени, значительно снижающим качество и продолжительность жизни пациентов. Патогенетическим проявлением ГПС является гипоксемия и внутрилёгочные вазодилатации, возникающие вследствие аномального расширения легочных кровеносных сосудов и формирования шунтов.

Распространенность ГПС составляет от 4 до 32% среди пациентов с циррозом печени, ожидающих трансплантации печени, по данным различных исследований достигает 35-41,5% у больных с терминальной стадией поражения печени. Средняя частота выявления ГПС при комплексной диагностике (оценка функции легких, трансторакальная контрастная эхокардиография, анализ газов крови) составляет около 25%. Расширение внутрилегочных сосудов независимо от нарушений артериальной оксигенации обнаруживается у 13-80% кандидатов на трансплантацию печени.

Наличие ГПС ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и значительно повышает смертность пациентов с хроническими заболеваниями печени независимо от тяжести поражения печени, возраста, пола и наличия трансплантации в анамнезе.

Актуальность данного исследования определяется несколькими факторами: во-первых, существуют значительные трудности диагностики ГПС. «Золотой стандарт» диагностики — трансторакальная эхокардиография с внутривенным введением контрастного препарата — является инвазивной процедурой, требующей специфического оснащения и квалифицированного персонала, что ограничивает её широкое применение в лечебных учреждениях Российской Федерации. Частые изменения пороговых значений диагностических критериев способствуют значительной вариабельности показателей распространенности ГПС и затрудняют сопоставимость результатов различных исследований.

Во-вторых, единственным эффективным методом лечения ГПС в настоящий момент является трансплантация печени, поэтому раннее выявление синдрома и своевременное проведение пересадки печени критически важны для продления жизни пациентов и улучшения её качества.

В-третьих, отсутствуют доступные неинвазивные методы диагностики и прогнозирования течения ГПС, что затрудняет мониторинг пациентов в динамике, особенно в отдаленном периоде после выписки из стационара.

Таким образом, совершенствование подходов к диагностике и прогнозированию наличия гепатопульмонального синдрома у пациентов с циррозом печени является актуальной научной и практической задачей, решение которой позволит улучшить раннюю диагностику, оптимизировать тактику ведения пациентов и своевременно направлять их на трансплантацию печени.

Новизна результатов проведенных исследований

Научная новизна данной работы заключается в комплексном исследовании клинико-лабораторных и функциональных характеристик гепатопульмонального синдрома у пациентов с циррозом печени.

Научная новизна данной работы состоит в комплексном исследовании признаков ГПС у пациентов с циррозом печени. Впервые в российской популяции получены данные об ассоциациях клинико-лабораторных маркеров у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в зависимости от наличия у этих пациентов гепатопульмонального синдрома (ГПС). Установлено, что наиболее значимыми предикторами развития ГПС являются более высокие значения баллов по шкалам Чайлд-Пью и SOFA.

Получены новые данные о диагностически значимых сдвигах инструментальных характеристик у пациентов с наличием ГПС. Впервые оценены результаты Т6МХ и значения VO_{2max} (пиковое потребление кислорода) у пациентов с ГПС. Установлено, что пациенты с ГПС чаще досрочно завершали Т6МХ, проходили меньшее расстояние, также у них чаще регистрировалось снижение SpO_2 после теста на 3% и более. Показано, что у пациентов с ГПС уровень VO_{2max} был достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Определены пороговые значения, которые явились предикторами 3-месячной летальности. Такими показателями служили: расстояние в Т6МХ <

220 м ($p=0,01$), балл по MELD $> 26,0$ ($p=0,001$), по Чайлд-Пью $> 12,0$ ($p=0,022$). При многофакторном анализе независимыми предикторами стали досрочное завершение Т6МХ и балл по MELD > 26 ($p=0,001$).

На основе результатов исследования были созданы и проверены две математические модели, продемонстрировавшие высокую прогностическую эффективность в выявлении ГПС у пациентов с циррозом печени, а также в оценке риска летального исхода в этой группе.

Практическая значимость диссертационной работы

У пациентов с декомпенсированным циррозом печени для диагностики гепатопульмонального синдрома в дополнение к данным клинико-анамнестических характеристик и результатов эхокардиографии рекомендуется использовать данные 6-минутного теста ходьбы и пульсоксиметрии.

Для пациентов с гепатопульмональным синдромом характерно повышение (по сравнению с уровнями соответствующих показателей у больных без ГПС) частоты летального исхода: в 5,3 раза ($p<0,001$) в течение периода стационарного лечения, в 3,4 раза ($p<0,001$) в течение последующих 6 месяцев. Частота повторных госпитализаций и переводов пациентов с ГПС в отделение реанимации и интенсивной терапии в период госпитализации статистически значимо выше относительно группы больных без признаков ГПС (соответственно 73,5 vs 52,0%, $p=0,025$ и 29,3 vs 10,4%, $p<0,001$). Анализ причин летального исхода и повторных госпитализаций показал, что в абсолютном большинстве случаев (95,2-96,0%) в качестве таковой выступали нарушения функции печени.

Для прогнозирования развития гепатопульмонального синдрома у пациентов с декомпенсированным циррозом печени следует учитывать следующие факторы риска: количество баллов по шкалам Чайлд Пью и SOFA, значения показателей эхокардиографии (Е/А), параметры теста 6-минутной ходьбы (расстояние, пройденное за 6 минут, снижение показателя теста более чем на 3% в течение теста, величина показателя $VO_2 \max$).

Значимыми факторами риска летального исхода у пациентов с гепатопульмональным синдромом являются: лабораторные параметры (уровни активности ЩФ, ГГТ, АСТ, показатели МНО, протромбиновое время, количество лейкоцитов), эхокардиографические показатели (КСР, ИОЛП, ПЖАС (TAPSE/СДЛА), данные УЗИ (диаметр НПВ), показатели теста 6-минутной ходьбы.

Впервые предложена математическая модель для прогнозирования риска летального исхода у пациентов с наличием гепатопульмонального синдрома у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Рекомендуется учитывать показатели инструментальных исследований – ЭХО-КГ (КСР, ПЖАС (TAPSE/СДЛА), диаметр НПВ.

Расчет уровня риска летального исхода у пациентов с ГПС рекомендуется осуществлять с использованием модели:

$$P=1/(1+e^{(-Y)})$$

Где $Y=0,063+0,55 \cdot X_1+0,432 \cdot X_2-0,271 \cdot X_3$

X_1 - диаметр НПВ по данным ЭхоКГ

X_2 - показатель ПЖАС (TAPSE/СДЛА)

X_3 - показатель КСР

Построенная на основании выявленных факторов регрессионная модель прогнозирования риска летального исхода у пациентов с ГПС является высокоинформативной ($R^2=0,738$) и статистически значимой.

Ценность научных работ соискателя, полнота опубликования в печати

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в автореферате и в 17 работах соискателя, из них SCOPUS- 1, RSCI- 3, ВАК- 8, другие журналы-2.

1. Цымбал А.С. Гепатопульмональный синдром при циррозе печени: распространенность, клиническое значение, особенности диагностики, подходы к терапии. /А.С. Цымбал, А. Н., М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева, Н.Д. Кислый, Ж.Д. Кобалава // Архив внутренней медицины. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 203–212. **Scopus**
2. Цымбал А.С. Вариабельность уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек как прогностический маркер течения и развития инфекционных осложнений у больных с циррозом печени. / А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева, С.О. Ибрагимова, Е.В. Пашкова, Д.В. Кассина. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 6S. – С. 1–174. **RSCI**
3. Цымбал А.С. Роль гепатопульмонального синдрома в нарушении со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с циррозом печени. / А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева, С.О. Ибрагимова, Е.В. Пашкова. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 6S. – С. 1–174. **RSCI**
4. Цымбал А.С. Клиническое и прогностическое значение теста шестиминутной ходьбы при циррозе печени. / А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева, И.А. Миссан, Ж.Д. Кобалава. // Клиническая фармакология и терапия. – 2025. – Т. 34, № 3. – С. 13–17. **RSCI**
5. Цымбал А.С. Тест с 6-минутной ходьбой как дополнительный метод диагностики гепатопульмонального синдрома. / А.С. Цымбал, О.С. Аришева. // Терапия. – 2023. – Т. 9, № 3S. – С. 442–443. **ВАК по 3.1.18 ИФ(2023)= 0,445**
6. Цымбал А.С. Клинико-функциональные маркеры гепатопульмонального синдрома у пациентов с циррозом печени. / А.С. Цымбал, О.С. Аришева, Ж.Д. Кобалава, Т.Ш. Мирилашвили, И.В. Гармаш, А.Д. Струтынская, М.Виверос. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 72–81. **ВАК по 3.1.18 K2**
7. Цымбал А.С. Особенности показателей оксигенации крови у пациентов с циррозом печени и легочными осложнениями. / А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева, Л.А. Горева, М.А. Маркова, С.В. Авдошина, Ж.Д. Кобалава. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2025. Приложение №65. **ВАК по 3.1.18 K1**

8. Цымбал А.С. Ремоделирование правых отделов сердца у пациентов с циррозом печени и их влияние на прогноз. / А.С. Цымбал, А.И. Храмова, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, И.А. Миссан, А.Ф. Сафарова, М.А. Карнаушкина, Ж.Д. Кобалава. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2025. Приложение №65. **ВАК по 3.1.18 K1**
9. Цымбал А.С. Переносимость физической нагрузки и сатурация кислорода крови у пациентов с циррозом печени и дисфункцией правого желудочка. / А.С. Цымбал, А.И. Храмова, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, И.А. Миссан, А.Ф. Сафарова, М.А. Карнаушкина, Ж.Д. Кобалава. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2025. Приложение №65. **ВАК по 3.1.18 K1**
10. Цымбал А.С. Т6МХ и его досрочное завершение у пациентов с циррозом печени. / А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева, Л.А. Горева, М.А. Маркова, С.В. Авдошина, Ж.Д. Кобалава. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2025. Приложение №65. **ВАК по 3.1.18 K1**
11. Цымбал А.С. Роль шкалы SOFA в оценке тяжести пациентов с декомпенсацией цирроза печени. / А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева, Л.А. Горева, М.А. Маркова, С.В. Авдошина, Ж.Д. Кобалава. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2025. Приложение №65. **ВАК по 3.1.18 K1**
12. Цымбал А.С. Легочные осложнения цирроза печени. / А.С. Цымбал, О.С. Аришева, Ж.Д. Кобалава. // Терапия. – 2025. – Т. 11, № 4. – С. 43-50. **ВАК по 3.1.18 K2**
13. Tsymbal A. Prognostic value of right ventricular dysfunction and right ventricular arterial coupling in patients with liver cirrhosis. [Электронный ресурс] / A. Tsymbal, R Andriamanohery, A Khramkova, O Arisheva, A Safarova, M Karnaushkina, I Garmash, I Misan, ZHD Kobalava // European Journal of Heart Failure. - 2025. – Vol. 27. **Другие журналы.**
14. Tsymbal A. Association of cardiac remodeling with results of the 6-minute walk test and oxygenation in patients with liver cirrhosis. [Электронный ресурс] / A. Tsymbal, R Andriamanohery, A Khramkova, O Arisheva, A Safarova, M Karnaushkina, I Garmash, I Misan, ZHD Kobalava // European Journal of Heart Failure. - 2025. – Vol. 27. **Другие журналы.**
15. Цымбал А.С. Clinical and Laboratory Characteristics and Features of Blood Oxygenation Indicators in Patients with Liver Cirrhosis and Pulmonary Complications. / А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева, Л.А. Горева, М.А. Маркова, С.В. Авдошина, Ж.Д. Кобалава. // Abstract book Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2025. **Конференции**
16. Цымбал А.С. SOFA Score in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis: Role in Assessing Severity and Prognostic Significance. / А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева, Л.А. Горева, М.А. Маркова, С.В. Авдошина, Ж.Д. Кобалава. // Abstract book Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2025. **Конференции**
17. Цымбал А.С. The Clinical and Prognostic Significance of Early Termination of T6MH in Patients with Liver Cirrhosis. / А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева, Л.А. Горева, М.А. Маркова, С.В. Авдошина, Ж.Д. Кобалава. // Abstract book Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2025. **Конференции**

Соответствие представленного исследования специальностям защиты

Диссертационное исследование соответствует паспортам научных специальностей: 3.1.18. – Внутренние болезни и области исследования согласно пунктам паспорта специальности 2, 3, а именно п.2 – Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований, п.3 – Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов; а также 3.1.29 – Пульмонология и области исследования согласно пунктам паспорта специальности, а именно п.4 – Диагностика и клиника наследственных и приобретенных болезней респираторной системы, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных, п.7 – Статистическое наблюдение и эпидемиология болезней органов дыхания.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

ПОСТАНОВИЛИ:

Диссертационная работа Цымбал А.С. является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальной задачи – оценить распространение гепатопульмонального синдрома у пациентов с циррозом печени, выявить маркеры данного синдрома, а также установить прогностическое значение наличия гепатопульмонального синдрома в отношении клинических исходов.

Автор корректно решает поставленные задачи, исследования выполнены на высоком научно-методическом уровне, выводы логично вытекают из полученных результатов, согласуются с поставленной целью и с задачами исследования.

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а также соответствует специальностям 3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.29 – Пульмонология (медицинские науки).

Диссертация Цымбал А.С. «Гепатопульмональный синдром у пациентов с циррозом печени: распространённость, новые подходы к диагностике, предикторная роль» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям:

Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.29 – Пульмонология (медицинские науки).

Заключение принято на заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

На заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, медицинского факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по апробации диссертации Цымбал Анастасии Станиславовны на тему: «Гепатопульмональный синдром у пациентов с циррозом печени: распространённость, новые подходы к диагностике, предикторная роль», присутствовало всего – 46 человек из них 31 сот. РУДН им. Патриса Лумумбы кафедры, в том числе 24 человека, имеющих ученую степень.

Результаты голосования: за – 31 чел., против – нет, воздержавшихся – нет; протокол № 0300-43-04/17 от 25.06.2025.

Результаты голосования:

За – 31 чел., против – нет, воздержавшихся – нет.

Протокол № 0300-43-04/17 от «25» июня 2025 года.

Председатель:

Профессор кафедры
внутренних болезней с курсом
кардиологии и функциональной
диагностики

имени академика Моисеева В.С.

д.м.н., профессор

 Караулова Юлия Леонидовна

Подпись д.м.н., профессора Карауловой Ю.Л. заверяю

Секретарь:

Ученый секретарь Ученого совета

Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы

к.фарм.н., доцент

 Максимова Татьяна Владимировна

