

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора, заместителя начальника (по медицинской части) ФГБУ "НМИЦ ВМТ – ЦВКГ им. А.А. Вишневого" Министерства обороны Российской Федерации Павлова Александра Игоревича на диссертацию Левиной Оксаны Николаевны «Обоснование персонафицированного мультидисциплинарного подхода в лечении декомпенсированного цирроза печени», представленную к защите в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

### **Актуальность работы.**

Цирроз печени – это конечная стадия прогрессирующего фиброза печени, приводящего к нарушению нормальной архитектоники органа с образованием структурно аномальных регенераторных узлов, окружённых плотными фиброзными септами с развитием портальной гипертензии и печёчно-клеточной недостаточности. Актуальность фундаментальных и клинических исследований цирроза печени сохраняет высокую значимость, что обусловлено комплексом взаимосвязанных эпидемиологических и медико-социальных факторов. Заболевание входит в десятку ведущих причин смерти глобально, ежегодно унося более 1,3 миллиона жизней. Его этиологическая структура претерпевает существенные изменения: традиционные ведущие причины, такие как хронические вирусные гепатиты В и С и алкогольная болезнь печени, сохраняют серьёзное распространение, параллельно наблюдается резкий рост роли метаболически ассоциированной неалкогольной жировой болезни печени (МАЗБП), ставшей следствием пандемии ожирения и метаболического синдрома. Эта новая этиологическая доминанта увеличивает общую популяцию риска и формирует устойчивый поток пациентов с

прогрессирующим фиброзом. Сочетание нескольких патогенных факторов у одного пациента усложняет клиническую картину и ускоряет декомпенсацию. В результате система здравоохранения сталкивается с нарастающим кумулятивным бременем, включающим затраты на длительное лечение основного заболевания, терапию угрожающих жизни осложнений цирроза и социально-экономические потери из-за инвалидизации. Клиническая гетерогенность заболевания диктует потребность в разработке персонализированных диагностических и лечебных алгоритмов для различных стадий и вариантов течения заболевания. Особое значение приобретает поиск методов регенеративной медицины, таких как клеточная терапия, направленных на модуляцию фиброгенеза и стимуляцию репаративных процессов, что может потенциально улучшить функцию органа и изменить естественное течение болезни.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность полученных результатов, научных положений и практических рекомендаций обеспечивается методологической корректностью работы. В её основу положен адекватный исследовательский дизайн, интегрирующий ретроспективный когортный анализ, рандомизированные и проспективные исследования, что позволило решить комплекс задач, от выявления прогностических факторов до оценки новых терапевтических подходов. Репрезентативность сформированной выборки обеспечивает возможность проведения статистически достоверных внутри- и межгрупповых сравнений. Сформулированные в работе выводы и рекомендации логически вытекают из её содержания, имеют полное документальное подтверждение и строго соответствуют поставленным цели и задачам.

## **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Диссертационное исследование О.Н. Левиной характеризуется высокой достоверностью и значительной научной новизной полученных результатов. Надёжность полученных данных обеспечена продуманным методологическим дизайном, репрезентативным объёмом выборки, корректным применением статистических методов, а также внутренней согласованностью результатов на различных этапах работы.

Достоверность выводов исследования определяется, с одной стороны, обоснованностью теоретических предпосылок, изложенных в аналитическом обзоре литературы, а с другой – тщательно разработанным дизайном, достаточным объёмом материала и комплексным статистическим анализом. Последний включал применение методов параметрической и непараметрической статистики, построение регрессионных моделей, анализ выживаемости и, в итоге, разработку формальной параметрической модели (дерева решений) для создания алгоритма лечения больных с осложненным циррозом печени (ЦП).

Научная новизна работы является многоплановой и заключается в следующих ключевых положениях. Впервые проведена сравнительная оценка значимости различных клинических проявлений ЦП, позволившая выявить ключевые факторы, требующие первоочередной коррекции. Также впервые выполнен сравнительный анализ эффективности различных методов коррекции тромбоцитопении у данной категории пациентов, что легло в основу конкретных практических рекомендаций. Доказаны безопасность и клиническая эффективность метода клеточной терапии на основе моноклеарных клеток, а также разработана оригинальная методика стимуляции аутологичного костного мозга. Суммарным итогом исследования стала разработка и внедрение комплексного

персонализированного алгоритма ведения пациентов с осложненным течением цирроза печени.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в углублении представлений о патогенезе цирроза печени, в рамках которого проанализированы ключевые аспекты генеза и современных стратегий лечения портальной гипертензии как одного из ведущих осложнений цирроза печени. Полученные данные способствуют систематизации знаний о механизмах формирования этого синдрома и обоснованию новых терапевтических подходов. Теоретический фундамент работы также включает научное обоснование методики клеточной терапии с использованием олигопотентных клеток аутологичного костного мозга, а также разработку способа их стимуляции и метода интрапортального введения моноклеарных клеток, мобилизованных из периферического кровотока.

Прикладная ценность исследования выражена в создании целостной системы персонализации терапии декомпенсированного цирроза печени. Основой системы является оригинальный алгоритм, основанный на иерархии прогностических факторов, а механизмом его реализации – впервые разработанная модель мультидисциплинарного взаимодействия, обеспечивающая консолидированную тактику с учётом индивидуальной динамики болезни. Все составляющие данной концепции внедрены в клиническую практику ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, а их практическая результативность находит подтверждение в полученных патентах.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. «Гастроэнтерология и диетология» по пунктам: п.7 «Лечебные и

профилактические методы при заболеваниях органов пищеварения», п. 11 «Заболевания печени и билиарной системы». В рамках исследования предложено решение значимой клинической проблемы за счет создания персонализированной стратегии ведения пациентов с терминальной стадией цирроза печени. Данная стратегия синтезирует потенциал клеточной терапии и реализуется через специально разработанный мультидисциплинарный алгоритм, обеспечивающий выбор оптимальной терапевтической тактики.

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

Основные положения диссертации нашли адекватное и полное отражение в опубликованных автором научных работах. По результатам исследования автором опубликовано 21 печатная работа, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer; 3 иных публикации; 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций; 3 патента на изобретение; 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 методические рекомендации.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация изложена на 183 страницах и включает введение, 7 глав, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы из 267 источников (50 отечественных, 217 иностранных). Работа содержит 25 таблиц и 49 рисунков.

В Главе I представлен систематический анализ современных данных, посвященных патогенезу и комплексному лечению критических осложнений цирроза печени, ассоциированных с портальной гипертензией. Детально рассматриваются патофизиологические механизмы формирования варикозного расширения вен пищевода и желудка, тромбоцитопении и асцита, что служит основой для критической оценки существующих и перспективных стратегий терапии. Отдельный фокус сделан на молекулярно-клеточных основах фиброгенеза и инновационных подходах регенеративной медицины, формирующих научный фундамент данного исследования.

Глава II содержит детальное описание материалов и методов исследования. В разделе представлена клинико-демографическая характеристика сформированных когорт, а также использованных методов диагностики, включая ультразвуковое исследование, рентгенографию, портнографию, компьютерную томографию, комплексный лабораторный и морфологический анализ. Подробно изложены протоколы применявшегося инвазивного лечения, что обеспечивает методологическую строгость, практическую ценность и воспроизводимость работы. Для статистической обработки данных был применён комплексный анализ, включающий корреляционный анализ, определение достоверности различий, многофакторную регрессию Кокса для оценки факторов риска, построение кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера, а также построение и валидацию деревьев решений для прогностического моделирования.

Глава III представляет результаты анализа ретроспективной когорты пациентов. Применение многомерного регрессионного анализа с использованием в качестве конечных точек длительности клинической компенсации и летальности позволило идентифицировать независимые предикторы неблагоприятного исхода. Таковыми явились наличие

рефрактерного асцита и эпизоды повторных кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка.

Глава IV содержит сравнительную оценку эффективности различных терапевтических стратегий, направленных на коррекцию проявлений портальной гипертензии и асцита. В рамках главы проанализированы результаты клинического применения различных подходов к лечению варикозного расширения вен пищевода и желудка, также выполнено сравнение эффективности медикаментозной и инвазивной тактик в коррекции сопутствующей тромбоцитопении, представлены результаты лечения асцитического синдрома, в том числе с применением синтетического аналога вазопрессина – терлипрессина, полученные результаты легли в основу создания алгоритма лечения больных с осложненным течением цирроза печени.

Глава V детально излагает разработанную авторами оригинальную методику регенеративной терапии, основанную на интрапортальном введении аутологичных моноклеарных клеток костного мозга. В разделе представлена разработанная и апробированная процедура стимуляции костного мозга, направленная на эффективную мобилизацию CD34<sup>+</sup>-позитивных клеток-предшественников. Представленные результаты демонстрируют статистически достоверные изменения исследуемых параметров, что подчеркивает научную новизну и существенную практическую значимость проведенного исследования.

Глава VI представляет комплексный статистический анализ, результаты которого подтверждают достоверность различий между сравниваемыми клиническими группами. На основе данного анализа разработан и предложен чёткий диагностико-терапевтический алгоритм, направленный на оптимизацию лечения осложнений цирроза печени. Целью алгоритма является стандартизация клинических решений и повышение предиктивности терапии.

Глава VII представляет собой обобщающий синтез исследования. В ней дана итоговая интерпретация данных, позволившая обосновать ряд практических положений: приоритет портосистемного шунтирования при рефрактерном асците, рассмотрение изолированной портальной гипертензии как показания к трансплантации, а также стратегию профилактики декомпенсации цирроза печени. Заключительная часть обеспечивает целостность работы, логически связывает её этапы, формулирует выводы и определяет научные перспективы, подводя системный итог проведённой работе.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат подготовлен в соответствии с регламентирующими требованиями. Изложенный в нем материал комплексно представляет ключевые результаты исследования, выносимые на защиту положения и итоговые выводы диссертации.

#### **Достоинства и недостатки в содержании в оформлении диссертации**

Диссертационное исследование выполнено как законченная, научно-обоснованная работа высокого качества, отвечающая всем требованиям, предъявляемым к диссертациям доктора медицинских наук. Его содержание и оформление дают полное и целостное понимание сути проведённого исследования, полученных результатов и сделанных выводов. Наряду с общим положительным заключением, к работе имеется несколько частных вопросов, которые следует осветить.

1. В вашей работе отмечено, что для оценки алкогольной абстиненции вы применяли шкалу AUDIT, считаете ли вы, что этого достаточно, или

следовало бы, для достоверности исследовать углеводдефицитный трансферрин?

2. Какие ограничения вы видите в применении терлипессина у больных с асцитом? Может ли этот препарат применяться во всех случаях резистентного асцита или есть какие-то определенные группы пациентов, для которых лечение будет оптимальным?

3. Как часто может проводится методика клеточной терапии?

Перечисленные замечания не являются принципиальными, и не снижают общую ценность работы.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Левиной Оксаны Николаевны на тему: «Обоснование персонифицированного мультидисциплинарного подхода в лечении декомпенсированного цирроза печени» на соискание учёной степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой. Автором на основе проведённого исследования решена значимая клинико-организационная проблема по оптимизации координации междисциплинарного взаимодействия при ведении пациентов с терминальной стадией поражения печени. Основным научно-практическим достижением работы стала разработка, обоснование и внедрение в клиническую практику инновационного метода регенеративной терапии цирроза печени, обладающего доказанной эффективностью, что соответствует требованиям п.15 Положения о присуждении учёных 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/Р от

29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Левина Оксана Николаевна заслуживает присуждения искомой учёной степени по специальности 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология.

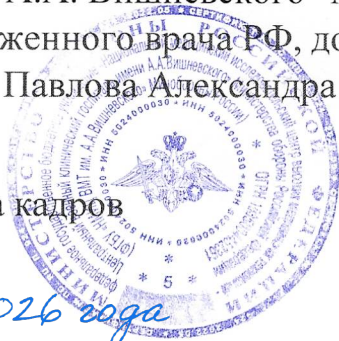
### Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор (3.1.33 - «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия»), заместитель начальника (по медицинской части) ФГБУ "НМИЦ ВМТ – ЦВКГ им. А.А. Вишневого" Министерства обороны Российской Федерации

  
\_\_\_\_\_ Павлов Александр Игоревич

Подпись заместителя начальника (по медицинской части) ФГБУ "НМИЦ ВМТ – ЦВКГ им. А.А. Вишневого" Министерства обороны Российской Федерации, заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Павлова Александра Игоревича «заверяю»

Начальник отдела кадров



  
\_\_\_\_\_ Бондарь В.Б.

*23 января 2026 года*

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр высокий медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого" Министерства обороны Российской Федерации,  
адрес 143420, Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый, д.1, тел. +7 (499) 645-52-34, электронная почта [3hospital@mil.ru](mailto:3hospital@mil.ru)