

«УТВЕРЖДАЮ»



Проректор ФГБОУ ВО

«Российский медицинский университет»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Н.И. Крихели

« 26 » декабря 2025г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации о значимости диссертационной работы Левиной Оксаны Николаевны на тему: «Обоснование персонифицированного мультидисциплинарного подхода в лечении декомпенсированного цирроза печени», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология»

Актуальность работы

Цирроз печени – это конечная стадия прогрессирующего фиброза печени, при котором происходит нарушение нормальной архитектоники органа с образованием структурно аномальных регенераторных узлов, окружённых плотными фиброзными септами, что приводит к развитию портальной гипертензии и печёночно-клеточной недостаточности.

Необходимость углубленного изучения цирроза печени и его осложнений обусловлена экономическим бременем, которое он накладывает на государственные системы здравоохранения и социального обеспечения, вследствие дорогостоящей терапии, частых госпитализаций и нетрудоспособности пациентов при развитии декомпенсации и осложнений, необходимости социальной поддержки в случае наступления инвалидности. По данным Всемирной организации здравоохранения, цирроз печени входит в десятку ведущих причин смертности, ежегодно унося более 1,3 миллиона жизней. Высокая летальность связана с развитием угрожающих жизни осложнений: асцита, кровотечений из варикозных вен и печеночной энцефалопатии. Распространенность хронических заболеваний печени, приводящих к циррозу, продолжает расти, что подчеркивает актуальность проблемы.

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.

Связь работы с планом соответствующей отрасли науки

Диссертационная работа Левиной О.Н. посвящена одной из наиболее значимых патологий гастроэнтерологии – лечению и профилактике осложнений цирроза печени. Относится к отрасли медицинских наук, соответствует паспорту научной специальности 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология. Результаты диссертационной работы соответствуют пункту п.7 «Лечебные и профилактические методы при заболеваниях органов пищеварения» и п. 11 «Заболевания печени и билиарной системы». В представленной работе содержится решение актуальной научно-практической проблемы – персонализированного лечения больных циррозом печени с использованием методики клеточной терапии и применения комплексного мультидисциплинарного лечебного алгоритма, что имеет важное значение для клинической медицины, в частности для гастроэнтерологии.

Новизна исследования и полученных результатов

В рамках исследования впервые была выполнена комплексная оценка прогностической значимости ряда клинико-инструментальных и лабораторных показателей, характеризующих манифестацию цирроза печени. На основании этого анализа определены ключевые факторы, коррекция которых требует первоочередного внимания в клинической практике.

Кроме того, впервые проведено сравнительное исследование, позволяющее объективно оценить эффективность различных существующих подходов к коррекции тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени. Это дает возможность оптимизировать тактику ведения данного частого и серьезного осложнения.

Особой инновацией является разработка оригинальной методики стимуляции аутологичных клеток костного мозга для пациентов с циррозом, сопровождающимся гиперспленизмом, что открывает новые терапевтические возможности.

В ходе работы впервые была убедительно продемонстрирована эффективность регенераторной терапии с использованием аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга при циррозе печени. Применение данной методики, а также терапии мононуклеарами периферической крови,

показало устойчивые положительные результаты на различных этапах динамического наблюдения за пациентами.

Итогом исследования стала разработка и успешное внедрение в клиническую практику комплексного персонифицированного алгоритма для ведения пациентов с осложненными формами цирроза печени. Данный алгоритм интегрирует полученные новые данные и направлен на оптимизацию лечения и улучшение исходов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведенное автором исследование соответствует актуальным потребностям практической медицины в современных условиях. Полученные автором данные позволят усовершенствовать и персонифицировать подходы к комплексному лечению цирроза печени в многопрофильных стационарах путем применения алгоритма ведения пациентов с осложненным течением цирроза печени и использования методики клеточной терапии мононуклеарными клетками аутологичного костного мозга. Основные положения диссертационного исследования внедрены в практическую работу терапевтических и хирургических отделений ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ. Основные результаты, положения и выводы диссертации используются в лекционных курсах на циклах повышения квалификации по специальности «Хирургия». Новые научные данные, касающиеся вопросов ведения пациентов с циррозом печени, включены в профессиональную образовательную программу ординатуры по специальностям «Хирургия» и «Терапия».

Личный вклад автора

Личный вклад автора в проведенное исследование является определяющим и комплексным. Он заключается, прежде всего, в научном обосновании и разработке комплексного персонифицированного алгоритма для лечения терминальных стадий заболеваний печени, а также в создании и клиническом внедрении инновационной методики клеточной терапии цирроза печени. Этот вклад прослеживается на всех без исключения этапах работы: от критического анализа мировой научной литературы, обоснования актуальности и новизны темы до формулировки цели, задач, методологии исследования и формирования клинической базы данных. Являясь заведующей отделением гепатопанкреатогastroэнтерологии ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, автор лично проводила лечение и динамическое наблюдение пациентов, включенных в исследование, самостоятельно выполнила анализ и статистическую обработку полученных данных, осуществила обобщение результатов, подготовила публикации, сформулировала основные положения, выводы и практические рекомендации, выносимые на защиту.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты, основные положения и выводы диссертационной работы могут быть использованы в научной, учебной деятельности и лечебной работе.

Результаты исследования могут быть внедрены в работу отделений гастроэнтерологии, терапии, хирургии и трансплантологии многопрофильных стационаров. В настоящее время основные данные представленной диссертации внедрены в практику ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ. Полученные результаты могут быть использованы в учебных программах для циклов повышения квалификации врачей и профессиональной подготовки по специальностям «Гастроэнтерология», «Терапия», «Хирургия», и в настоящее время они уже внедрены в процесс обучения ординаторов и врачей в ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ.

Публикации по теме исследования

По результатам исследования автором опубликована 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; автором получены 3 патента на изобретения; 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 методические рекомендации.

Содержание диссертации и ее завершенность

Диссертационная работа Левиной О.Н. является завершенным научным трудом, в котором достигнута сформулированная автором цель и выполнены задачи исследования. Диссертационная работа состоит из введения, 7 глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, глав с результатами собственных наблюдений и обсуждения, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа изложена на 183 страницах. Текст иллюстрирован 25 таблицами и 49 рисунками. Указатель литературы включает 267 источников (50 отечественных и 217 иностранных авторов).

Глава I (обзор литературы) представляет аналитический обзор современных принципов терапии основных осложнений цирроза печени: портальной гипертензии, асцитического синдрома, тромбоцитопении и

гепатоцеллюлярной недостаточности. В отдельном разделе рассмотрены патогенетические основы формирования фиброза печени, что служит обоснованием для разработки методов клеточной терапии, а также представлены актуальные направления регенеративной медицины при циррозе печени. Проведенный анализ литературы определяет необходимость исследования и формирует его цель и задачи.

В Главе II (материалы и методы) приведена исчерпывающая клиническая характеристика групп наблюдения и детализирован комплекс примененных диагностических и лечебных методик. Описаны значимые параметры ультразвуковых, рентгенологических, компьютерно-томографических, ангиографических, лабораторных и морфологических исследований, а также технические аспекты инвазивных вмешательств, что обеспечивает практическую ценность и воспроизводимость исследования.

Глава III содержит анализ течения заболевания в группе сравнения. На основании регрессионного анализа статистически репрезентативной выборки с использованием таких конечных точек, как длительность компенсации и летальность, установлены предикторы неблагоприятного исхода: наличие асцитического синдрома и повторные рецидивы кровотечений из варикозно расширенных вен.

В Главе IV выполнен сравнительный анализ эффективности различных методов лечения портальной гипертензии и асцита. Представлены данные об использовании терлипессина для коррекции резистентного асцита и гепаторенального синдрома, дана оценка способов профилактики варикозных кровотечений и сравнительная характеристика медикаментозных и инвазивных методик коррекции тромбоцитопении.

Глава V посвящена разработке и применению метода регенеративной терапии, интрапортальному введению аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга. Описана модифицированная методика стимуляции костного мозга для мобилизации CD34+ клеток в периферическую кровь, а также представлена оценка эффективности и безопасности данного подхода, имеющая существенную теоретическую и практическую значимость.

В Главе VI на основании ретроспективных и проспективных данных проведен статистический анализ, подтвердивший достоверность выявленных различий. Результатом работы стал разработанный унифицированный алгоритм лечения осложнений цирроза печени, применение которого позволяет стандартизировать медицинскую помощь и минимизировать врачебные ошибки.

Глава VII содержит обобщение и интерпретацию полученных результатов. Сформулированы ключевые положения: обоснована приоритетная роль портосистемного шунтирования у пациентов с резистентным асцитом; предложено рассматривать изолированную портальную гипертензию как самостоятельное показание к трансплантации

печени; доказана необходимость активной профилактики осложнений цирроза печени. Определены перспективные направления для дальнейших исследований.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования, научно обоснованы и логично вытекают из содержания работы.

Автореферат диссертации соответствует содержанию работы, написан стилистически грамотным научным языком, легко читается и воспринимается, оформлен согласно действующему регламенту ГОСТ.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и представляет собой объемное и целостное научное исследование, разделы работы взаимосвязаны между собой, диссертация и автореферат структурированы и оформлены в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций и авторефератов (ГОСТ Р 7.0.11-2011).

Цель и задачи исследования четко сформулированы и отражены в тексте диссертации, изложенные выводы диссертационной работы логично вытекают из имеющегося материала и полученных результатов, и не вызывают возражений, практические рекомендации в полной мере обоснованы результатами проведенных исследований. Статистическая обработка и анализ полученных данных проведены с использованием современных методов.

Принципиальные замечания по содержанию и оформлению диссертационного исследования Левиной О.Н. отсутствуют.

Результаты исследования могут быть рекомендованы к внедрению в работу органов управления здравоохранением, медицинских организаций, образовательных организаций высшего и дополнительного образования.

Заключение

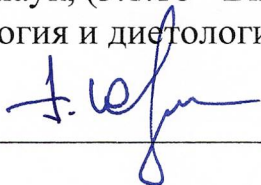
Таким образом, диссертационная работа Левиной Оксаны Николаевны на тему: «Обоснование персонифицированного мультидисциплинарного подхода в лечении декомпенсированного цирроза печени», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная проблема мультидисциплинарного подхода при определении тактики ведения пациентов с терминальной стадией заболевания печени и разработан действенный алгоритм лечения пациентов с осложненным циррозом печени. В результате работы внедрена инновационная методика

регенеративной терапии цирроза печени, имеющая принципиальное значение для современной гастроэнтерологии.

По актуальности и степени научной новизны, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 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/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 ученой степени по специальности 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации обсужден и утвержден на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол заседания № 5 от «23» декабря 2025 г.

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, (3.1.18 - Внутренние болезни, 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология), доцент



Георгий Леонидович Юренев

Подпись доктора медицинских наук, профессора Юренева Г.Л. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор



Павел Ильич Раснер

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127006, субъект Российской Федерации, г. Москва, вн.тер.г..муниципальный округ Тверской, ул. Долгоруковская, д. 4, тел. +7(495)609-6700
Электронная почта info@rosunimed.ru