

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Успенского Юрия Павловича на диссертацию Левиной Оксаны Николаевны «Обоснование персонифицированного 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**

Актуальность исследований, посвящённых осложнениям цирроза печени, обусловлена их определяющим влиянием на прогноз, качество жизни пациентов и структуру медицинских затрат. Изучение этих вопросов является ключевым для разработки тактики вторичной профилактики и оптимизации лечебных алгоритмов. Несмотря на существующие клинические рекомендации коррекции различных осложнений, сохраняется высокая вариабельность исходов, что указывает на недостаточное изучение предикторов развития и прогрессирования таких состояний, как декомпенсация портальной гипертензии, гепаторенальный синдром и острая-на-хронической печёночная недостаточность. Представленная работа, сфокусированное на данных проблемах, представляется научно обоснованным и своевременным. Его результаты обладают потенциалом для внедрения в практику новых критериев стратификации риска, протоколов мониторинга и превентивных вмешательств, что непосредственно отвечает целям повышения выживаемости и снижения инвалидизации пациентов. Таким образом, выбранное научное направление полностью соответствует приоритетам современной гепатологии.

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

Обоснованность научных положений, выдвигаемых на защиту, достоверность выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации Левиной Оксаны Николаевны, обусловлена адекватно разработанным дизайном исследования, достаточным объемом аналитического материала, применением современных методов обследования и статистической обработки данных.

Представленные в диссертации выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из содержания работы и полученных результатов, должным образом оформлены и соответствуют цели и задачам.

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

Достоверность полученных результатов исследования обеспечена обоснованностью теоретических предпосылок, отраженных в главе обзор литературы с одной стороны, а так же и дизайном, объемом исследования и статистическим анализом, проведенным с применением методов параметрической и непараметрической статистики, построением регрессионных моделей, анализом выживаемости и последующим созданием алгоритма лечения больных с осложненным ЦП путем построения формальной параметрической модели (дерева решений).

В работе впервые проведена сравнительная оценка значимости различных клинических проявлений цирроза печени и определены факторы, требующие коррекции в приоритетном порядке. Впервые проведен сравнительный анализ эффективности различных подходов коррекции тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени и

сформулированы практические рекомендации для лечения этой группы пациентов. В рамках диссертационной работы проведено исследование, в результате которого доказана безопасность и эффективности клеточной терапии с применением моноклеарных клеток периферической крови и разработана методика стимуляции клеток аутологичного костного мозга у пациентов с ЦП. Проведенное исследование позволило разработать и внедрить в клиническую практику эффективный комплексный персонализированный алгоритм ведения пациентов с осложненным течением ЦП.

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

Представленная диссертационная работа вносит весомый вклад в развитие современной гепатологии, предлагая научно обоснованную концепцию персонализированного мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Впервые предложена структурированная модель взаимодействия специалистов различных профилей в рамках единой терапевтической стратегии, направленной на индивидуализацию лечебно-диагностических мероприятий с учётом особенностей течения и характера декомпенсации цирроза печени. Разработан эффективный алгоритм ведения больного с учётом значимости прогностических факторов исходов заболевания. Впервые продемонстрирована эффективная и действующая методика регенеративной терапии в лечении цирроза печени. Результаты, основные положения и выводы диссертационного исследования внедрены в работу терапевтических и хирургических отделений ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ и в учебный процесс, и используются в лекционных курсах на циклах повышения квалификации «Хирургия». Новые научные данные,

касающиеся вопросов ведения пациентов с циррозом печени, включены в профессиональную образовательную программу ординатуры по специальности «Хирургия» и «Терапия». Практическая значимость подтверждаются патентами «Способ трехэтапного мини-инвазивного лечения осложнений цирроза печени», «Способ регенеративной клеточной терапии для лечения гепатоцеллюлярной недостаточности при циррозе печени» и «Способ комплексного лечения осложнений цирроза печени через один хирургический доступ».

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. «Гастроэнтерология и диетология» п.7 «Лечебные и профилактические методы при заболеваниях органов пищеварения» и п. 11 «Заболевания печени и билиарной системы». Диссертационная работа решает проблему персонализированного лечения больных циррозом печени посредством применения методики клеточной терапии и определения оптимальной траектории ведения больных с терминальным поражением печени путем использования комплексного мультидисциплинарного лечебно–диагностического алгоритма.

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

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**

Работа изложена на 183 страницах, состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Текст иллюстрирован 25 таблицами и 49 рисунками. Указатель литературы включает 267 источников (50 отечественных и 217 иностранных авторов).

В Главе I (литобзор) представлен анализ современных тенденций в лечении портальной гипертензии, асцитического синдрома, тромбоцитопении и гепатоцеллюлярной недостаточности. Отдельный раздел посвящен патогенезу формирования фиброза печени в рамках обоснования методики клеточной терапии, представлены современные перспективные методы регенеративной терапии актуальные для лечения цирроза печени. Представленный обзор литературы логичным образом позволяет обосновать необходимость изучения рассматриваемой проблемы, цели и задачи исследования.

В Главе II (материалы и методы) исчерпывающе представлена клиническая характеристика групп исследования, методов диагностики и лечения. В главе описаны методики проведения УЗИ, рентгенографии, портографии, компьютерной томографии, лабораторных и морфологические исследования, детализированы инвазивные методы лечения, что определяет высокую практическую значимость работы и воспроизводимость представленных методик.

В главе III проведен анализ течения заболевания в группе сравнения, на основании регрессионного анализа статистически репрезентативной выборки с учетом таких точек контроля как длительность периода

компенсации и летальность, выявлены предикторы неблагоприятного течения и исхода, которыми оказались асцитический синдром и повторные рецидивы варикозного расширения вен и кровотечения из них.

В главе IV проведен анализ эффективности различных подходов к лечению портальной гипертензии и асцитического синдрома. Представлены интересные результаты применения терлипессина для коррекции резистентного асцита и гепаторенального синдрома, дана сравнительная оценка различных методов профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, проведена сравнительная оценка эффективности лекарственной и инвазивной методики для лечения тромбоцитопении.

Глава V полностью посвящена методике регенеративной терапии – интрапортальному введению моноклеарных клеток аутологичного костного мозга. Согласно данным исследования, разработки потребовала сама методика стимуляции костного мозга для мобилизации CD 34 позитивных клеток в периферической крови, оценены эффективность и безопасность представленной методики. Представленные результаты имеют высокую теоретическую и практическую значимость, статистически достоверны, представляют интерес для дальнейшего исследования.

В главе VI на основании полученных при оценке групп ретроспективного и проспективного наблюдений, выявленных достоверных различий проведен статистический анализ, который демонстрирует высокий уровень проработки и последовательность изложения. Разработан понятный и эффективный алгоритм лечения осложнений цирроза печени, применение которого обеспечивает стандартизацию помощи, снижая вариативность врачебных действий и риск ошибок.

В главе VII представлено обобщение и обсуждение полученных результатов. Обозначены важность приоритетного применения

портосистемного шунтирования в группе пациентов с резистентным асцитом, необходимость рассматривать портальную гипертензию как самостоятельное показаний к трансплантации печени при отсутствии признаков выраженной печеночной недостаточности, обоснованы преимущества активной профилактики осложнений цирроза печени. Представлена обобщенная интерпретация полученных результатов, определены перспективы дальнейших научных изысканий.

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

По результатам оценки диссертации и подготовленного к ней автореферата отмечается их содержательное и смысловое соответствие. Все основные выводы и положения диссертационного исследования нашли адекватное и точное отражение в тексте реферата, изложены в установленной логической последовательности без искажений. Автореферат в полной мере и корректно репрезентирует как сущностное содержание, так и научный вклад проведённой работы.

### **Вопросы и дискуссионные положения диссертационной работы**

Наряду с общим положительным впечатлением, к диссертации имеется несколько замечаний и вопросов.

1. В одной группе исследования объединены пациенты с резистентным и инфицированным асцитом. Насколько такое формирование группы позволяет адекватно оценить эффективность тестируемых методик и не имело ли смысл исключить из исследования больных с микробиологически доказанным инфицированным асцитом?

2. В работе изложена проблема печеночной энцефалопатии после проведения портосистемного шунтирования. Хотелось бы уточнить, какие меры профилактики применялись Вами, либо возможны в принципе.

3. Регенеративная клеточная терапия демонстрирует улучшение синтетической функции печени в вашем исследовании на протяжении года. Какой максимальный срок наблюдения был у этих пациентов? Были ли какие-либо негативные последствия?

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 ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная проблема междисциплинарного взаимодействия при определении тактики лечения больных с терминальной стадией заболевания печени и внедрена инновационная методика регенеративной терапии цирроза печени, имеющая большое значение для гастроэнтерологии что 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

