

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова ИКМ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Ильченко Людмилы Юрьевны 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

Цирроз печени представляет собой одну из наиболее значимых медико-социальных проблем современной гепатологии. Его клиническое течение и прогноз в решающей степени определяются двумя взаимосвязанными патогенетическими процессами: прогрессирующим портальной гипертензией и нарастанием гепатоцеллюлярной недостаточности. Формирование синдрома портальной гипертензии, являясь прямым следствием архитектурной перестройки печени, служит основным триггером угрожающих жизни осложнений, таких как варикозные кровотечения и рефрактерный асцит. Параллельное нарастание печеночно-клеточной недостаточности, характеризующееся нарушением синтетической, детоксикационной и регуляторной функций органа, не только усугубляет системные метаболические расстройства, но и непосредственно потенцирует прогрессирование гипертензии, создавая тем самым порочный патогенетический круг. Современные стандартные терапевтические стратегии зачастую носят паллиативный характер и не в полной мере учитывают сложную динамику взаимодействия данных процессов на разных стадиях заболевания. В этой связи углубленное изучение механизмов их сопряженного прогрессирования, поиск новых

прогностических маркеров и разработка дифференцированных алгоритмов лечения, направленных на разрыв указанного порочного круга, сохраняют высокую научную и практическую актуальность.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, отличаются высокой степенью обоснованности. Результаты диссертационной работы базируются на репрезентативном массиве данных, полученном при выполнении взаимодополняющих исследований – когортного ретроспективного (n=91) и проспективного (n=300), позволивших в полной мере решить круг поставленных задач. Применение комплекса современного многомерного статистического анализа, включающего оценку нормального распределения, однофакторные регрессионные модели, анализ выживаемости с применением метода Каплана–Мейера, а также построение формальной параметрической модели (дерева решений), позволило создать алгоритм лечения больных с осложненным циррозом печени. основополагающие выводы о высокой прогностической значимости асцитического синдрома и рецидивирующего варикозного расширения вен пищевода и желудка, а также о протективной роли современной профилактики путем проведения малоинвазивных методов лечения, логически вытекают из проведенного анализа и строго аргументированы. Практические рекомендации непосредственно вытекают из полученных результатов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Диссертационную работу Левиной Оксаны Николаевны отличают высокая достоверность и научная новизна полученных результатов, что подтверждается из продуманным дизайном, репрезентативным объемом

выборок, корректным применением статистических методов, а также согласованностью результатов, полученных при выполнении различных этапов работы.

Научная новизна исследований является значительной и многоплановой. 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).

Научная новизна проведённого исследования заключается в следующем. Впервые выполнена сравнительная оценка значимости различных клинических проявлений цирроза печени, позволившая определить ключевые факторы, требующие первоочередной терапевтической коррекции. Также впервые осуществлён сравнительный анализ эффективности различных методов коррекции тромбоцитопении в этой группе пациентов, что послужило основой для конкретных практических рекомендаций. Доказана безопасность и клиническая эффективность применения метода клеточной терапии на основе моноклеарных клеток, а также разработана оригинальная методика стимуляции аутологичного костного мозга. Суммарным результатом стала разработка и внедрение комплексного персонализированного алгоритма ведения пациентов с осложнённым течением цирроза печени.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость работы заключается в углублении понимания патогенеза формирования цирроза печени, и обосновании методики клеточной терапии олигопотентными клетками аутологичного костного мозга, а также в разработке способа стимуляции клеток аутологичного костного мозга и интрапортального введения моноклеарных клеток, полученных из периферической крови.

Работу отличает исключительно высокая практическая значимость, которая определяется созданием комплексной системы для персонализации лечения декомпенсированного цирроза. Центром этой системы служит новый эффективный алгоритм, основанный на значимости прогностических факторов. Его реализация обеспечивается предложенной впервые структурированной моделью мультидисциплинарного взаимодействия, которая интегрирует усилия разных специалистов в единую стратегию, учитывающую особенности течения заболевания. Все указанные разработки, составляющие научно обоснованную концепцию, внедрены в клиническую практику терапевтических и хирургических отделений ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ. Практическая значимость подтверждаются патентами.

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».

Диссертационная работа решает проблему персонализированного лечения цирроза печени, основанного на комплексном мультидисциплинарном алгоритме с применением клеточной терапии, который позволяет определить оптимальную тактику ведения пациентов с терминальной стадией заболевания.

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

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.

Глава I представляет аналитический обзор современных подходов к лечению основных осложнений цирроза печени: портальной гипертензии, асцита, тромбоцитопении и гепатоцеллюлярной недостаточности. Отдельный раздел посвящён патогенезу фиброза и перспективным методам регенеративной терапии. Представленный обзор формирует научное обоснование целей и задач исследования.

Глава II детально описывает материалы и методы. Приведена исчерпывающая клиническая характеристика исследуемых групп, а также применяемые методы диагностики (УЗИ, рентгенография, портография, КТ, лабораторные и морфологические исследования) и инвазивного

лечения, что обеспечивает высокую практическую ценность и воспроизводимость результатов.

Глава III содержит анализ ретроспективной когорты. На основе таких критериев, как длительность компенсации и летальность, путем регрессионного анализа выявлены предикторы неблагоприятного исхода: асцитический синдром и повторные кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка.

Глава IV посвящена сравнительному анализу эффективности различных методов лечения портальной гипертензии и асцита. Представлены результаты применения терлипрессина, дана оценка способов профилактики кровотечений из ВРВП и эффективности лекарственной и инвазивной коррекции тромбоцитопении.

Глава V детализирует авторскую методику регенеративной терапии – интрапортального введения аутологичных моноклеарных клеток костного мозга. Разработана и оценена оригинальная процедура стимуляции костного мозга для мобилизации CD34⁺ клеток. Продемонстрированы статистически достоверные результаты, имеющие существенную научно-практическую значимость.

Глава VI содержит комплексный статистический анализ, подтверждающий достоверность различий между группами наблюдения. На его основе разработан чёткий и эффективный алгоритм лечения осложнений цирроза, направленный на стандартизацию помощи и минимизацию врачебных ошибок.

Глава VII выполняет систематизирующую роль: в ней проведено обобщение и глубокая интерпретация всех полученных результатов. Обозначена важность приоритетного использования портосистемного шунтирования у пациентов с резистентным асцитом, необходимость рассмотрения изолированной портальной гипертензии как показания к трансплантации печени, а также преимущества активной профилактики

осложнений. Глава создает целостное восприятие исследования, логично связывает его этапы, обосновывает выводы и определяет направления для дальнейших научных исследований, что в полной мере отражает полноту и системность проведенной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат подготовлен в соответствии с требованиями к его оформлению. Содержание автореферата полностью отражает основные результаты проведенных исследований, положения и выводы диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании в оформлении диссертации

Представленное диссертационное исследование является завершенной, научно обоснованной и высококачественной работой, соответствующей всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Содержание и оформление диссертации позволяет получить полное представление о сути проведенных научных исследований, полученных результатов и сформулированных выводов.

Наряду с общим положительным впечатлением, к диссертанту имеется несколько вопросов.

1. В части исследования, посвященной применению терлипессина при резистентном асците, не выделена группа пациентов с гепаторенальным синдромом. Вместе с тем, согласно данным Вашей работы, у 50 пациентов было установлено это осложнение, в то время как эффективность терлипессина оценивалась в 92% наблюдений. Поясните, с чем связано такое распределение и какой прогноз Вы отмечали у этих пациентов?

2. Описанная Вами методика регенеративной терапии очень интересна, тем не менее она не включена в предложенный алгоритм. С чем это связано?

3. В вашей работе вы не разделяете группы согласно этиологическим факторам. Однако известно, что генез цирроза печени оказывает влияние на прогноз и исход заболевания. Прослеживалась ли подобная закономерность в Вашем исследовании?

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. Автором на основе собственных исследований решена актуальная проблема координации междисциплинарных усилий в лечении пациентов с терминальной стадией поражения печени. Важнейшим достижением работы является внедрение имеющей высокую научно-практическую ценность инновационной методики регенеративной терапии цирроза печени, 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 докторским диссертациям, а ее автор

Левина Оксана Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология.

Официальный оппонент

Профессор кафедры госпитальной терапии
имени академика Г.И. Сторожакова ИКМ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет),
доктор медицинских наук, профессор

16.01.2026г.



Ильченко Людмила Юрьевна

Подпись профессора кафедры госпитальной терапии имени академика
Г.И. Сторожакова ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет), доктора медицинских
наук Ильченко Людмилы Юрьевны «заверяю»

Ученый секретарь к.м.н. доцент



Демина О.М.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6, тел. +7 (495) 434-03-29, адрес электронной почты: rsmu@rsmu.ru