

федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
**«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЯГМУ
Минздрава России)

150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5
Тел. (4852) 30-56-41 Тел./факс 72-91-42
<http://www.ysmu.ru> E-mail: rector@ysmu.ru

23.06.2026 № 05/19-80

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Ярославский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
академик РАН, профессор, д.м.н.



Хохлов А.Л.

« 23 » июня 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Терешкина Никиты Андреевича «Значение биологических маркеров фиброгенеза для диагностики цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы

Существующие подходы к диагностике цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С (ХВГС) имеют существенные ограничения: одни методы требуют инвазивного вмешательства, другие недостаточно доступны в рутинной клинической практике, а большинство позволяют верифицировать только далеко зашедшие стадии заболевания. Между тем именно своевременное выявление цирроза печени на компенсированной стадии служит приоритетной задачей современной медицины, поскольку открывает возможность для торможения патологического процесса и уменьшения вероятности опасных для жизни осложнений. Несмотря на высокую результативность противовирусной терапии, ХВГС продолжает выступать в роли ведущего этиологического

фактора в развитии цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В этой связи поиск новых неинвазивных сывороточных биомаркеров, адекватно отражающих ключевые звенья фиброгенеза, остаётся одним из наиболее востребованных научных направлений.

Диссертационная работа Терешкина Никиты Андреевича посвящена комплексному изучению диагностической ценности четырёх перспективных биомаркеров – остеопонтинина (OPN), лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1 (PD-L1), трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) и фактора роста гепатоцитов (HGF) – у пациентов с ХВГС и циррозом печени в его исходе. Как обоснованно отмечает автор, в доступной литературе отсутствуют крупные исследования на российской популяции, в которых проводился бы сопоставительный анализ указанных маркеров и на их основе разрабатывались интегральные диагностические модели. Таким образом, работа направлена на решение актуальной научно-практической задачи – оптимизацию ранней неинвазивной диагностики цирроза печени, что и определяет её несомненную актуальность для системы здравоохранения в т.ч. для области инфекционных болезней, терапии, гастроэнтерологии.

Научная новизна диссертационного исследования

Научная новизна работы заключается в комплексном исследовании роли биологических маркеров фиброгенеза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и циррозом печени в его исходе. Автором установлены клинико-лабораторные показатели, ассоциированные с формированием цирроза печени, проведена оценка диагностической значимости OPN, PD-L1, TGF- β 1 и HGF, определены их диагностические пороговые значения.

Особый научный интерес представляет выявление взаимосвязей между уровнями исследуемых биомаркеров, показателями синтетической функции печени и данными фиброэластометрии, что позволило уточнить отдельные аспекты развития прогрессирующего фиброгенеза при хроническом вирусном гепатите С.

Важным результатом исследования является разработка оригинальной математической модели и алгоритма ранней диагностики цирроза печени, основанных на сочетанной оценке уровней OPN, PD-L1, HGF и количества тромбоцитов.

Полученные результаты обладают несомненной научной новизной и расширяют существующие представления о механизмах формирования цирроза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

Практическая значимость диссертационной работы

Практическая значимость исследования определяется возможностью использования предложенного алгоритма диагностики цирроза печени в клинической практике. Разработанная модель позволяет повысить эффективность неинвазивной диагностики цирроза печени, способствует более точной стратификации пациентов по степени риска и может быть использована для определения приоритетности дальнейшего обследования больных. Получен патент на изобретение «Способ прогнозирования формирования цирроза печени у пациентов с хроническим гепатитом С», поданы заявки на регистрацию базы данных и программы для ЭВМ.

Полученные результаты создают научную основу для разработки новых диагностических панелей биомаркеров и могут быть использованы при совершенствовании клинических рекомендаций по ведению пациентов с ХВГС.

Практическая ценность работы подтверждается внедрением результатов исследования в клиническую деятельность и в образовательные программы последипломной подготовки врачей на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Достоверность результатов и обоснованность выводов

Надежность представленных в работе данных обусловлена продуманным дизайном исследования, корректным формированием групп с чёткими критериями отбора, а также репрезентативным объёмом клинического материала. Применённые лабораторные методики

соответствуют современным стандартам, а использованные методы статистической обработки адекватны поставленным задачам и полностью соответствуют принципам доказательной медицины.

Сформулированные автором выводы и практические рекомендации в полной мере отражают цель и задачи исследования, логически вытекают из собранного и проанализированного фактического материала, что свидетельствует о завершённости и научной состоятельности проведенной диссертационной работы.

Оценка структуры и содержания диссертации и автореферата

Диссертация построена в соответствии с традиционной структурой научно-квалификационной работы и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы.

Первая глава представляет собой тщательно проработанный литературный обзор, в котором проанализированы отечественные и зарубежные источники по вопросам фиброза и цирроза печени при хроническом гепатите С. Отдельно выделена информация о четырёх ключевых биомаркерах (OPN, PD-L1, TGF- β 1, HGF). Автор убедительно показывает существующие пробелы (малая выборка, недостаток российских данных), что задаёт вектор дальнейшей работы.

Во второй главе подробно расписаны дизайн, критерии отбора пациентов, используемые лабораторные и инструментальные методики, включая объёмы групп (104 чел. – без цирроза, 65 чел. – с циррозом, 122 чел. – контроль), методы и статистические приёмы. Детальность описания гарантирует воспроизводимость и обоснованность выводов.

В третьей главе продемонстрирована связь клинико-лабораторных параметров с развитием цирроза. С помощью многофакторного анализа определены шесть клинических признаков (геморрагический синдром, отёки, тахикардия, увеличение селезёнки, телеангиэктазии, длительность болезни) и

два лабораторных нарушения (снижение протромбинового индекса, тромбоцитопения), которые ассоциированы с формированием цирроза печени у больных ХВГС. Продемонстрировано, что на ранних этапах цирроза значимые стандартные индикаторы отсутствуют, что оправдывает поиск новых биомаркеров.

Четвёртая глава посвящена сопоставлению уровней изучаемых маркеров между группами. Зафиксировано достоверное повышение OPN (в 3,2 раза), PD-L1 (в 7,4 раза) и HGF (в 1,9 раза) при переходе от гепатита к циррозу, тогда как содержание TGF- β 1 не выявило значимых межгрупповых отличий. Таким образом, автором определены три наиболее информативных биомаркера фиброгенеза.

В пятой главе рассчитаны пороговые значения и дискриминационные характеристики. ROC-анализ показал: OPN (23 нг/мл) – AUC 0,768 (приемлемая точность), PD-L1 (6 нг/мл) – AUC 0,811 (отличная), HGF (1048 пг/мл) – AUC 0,737 (приемлемая). Чувствительность/специфичность составили 65,9%/82,9%, 63,3%/88,6% и 70,5%/75,8% соответственно, что подтверждает возможность их самостоятельного использования.

Шестая глава описывает корреляционный анализ. Установлена прямая связь между OPN и жёсткостью печени, а также отрицательные корреляции PD-L1 и HGF с протромбиновым индексом. PD-L1 отрицательно ассоциирован с альбумином, гемоглобином, тромбоцитами и положительно с МНО. Отсутствие значимых корреляций для TGF- β 1 ещё раз указывает на его низкую диагностическую ценность.

Седьмая глава содержит разработанную логистическую модель, включающую OPN, PD-L1, HGF и тромбоциты. Модель обладает очень высокой диагностической способностью (AUC = 0,961), чувствительностью 95% и специфичностью 86,4%. Порог вероятности $P_{цп} = 0,452$ позволяет выявлять цирроз уже в компенсированной стадии, что критически важно для своевременного лечения и правильной маршрутизации больных.

Выводы работы полностью отвечают поставленным задачам, подкреплены конкретными цифрами и логично следуют из результатов. Каждый из пяти выводов имеет чёткое фактическое обоснование, что свидетельствует о целостности и завершённости диссертации.

Автореферат диссертации Терешкина Н.А. оформлен в соответствии с установленными требованиями и полностью отражает содержание работы в виде сжатых, но информативных разделов, которые отражают ключевые этапы анализа – от клинико-лабораторных предикторов до разработки математической модели диагностики цирроза печени. Все важнейшие количественные характеристики соответствуют данным, приведённым в диссертации. Расхождений с текстом диссертации не обнаружено.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации Терешкина Н.А. нет, однако стоит отметить следующее:

1. В реальной практике у многих больных ХВГС имеется сахарный диабет, ожирение, гипертоническая болезнь. Влияние этих состояний на концентрации биомаркеров не анализировалось отдельно, что могло бы расширить интерпретацию результатов. Но стоит отметить, что автор планирует изучить этот вопрос в будущем, что отражено в перспективах.

2. Отсутствие прямого сравнения эффективности диагностической модели в группах с разными генотипами ВГС. Хотя показано, что уровни отдельных биомаркеров не зависели от генотипа, дифференциальная диагностическая способность модели для генотипов 1 и 3 не оценивалась. Учитывая, что генотип 3 ассоциирован с более быстрым фиброзом, такое сравнение могло бы дать дополнительную информацию. Однако это не влияет на основные выводы.

Указанные замечания носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы Никиты Андреевича.

Апробация результатов исследования

Ключевые научные положения и практические выводы диссертационной работы были представлены и всесторонне обсуждены в ходе

ряда авторитетных научно-практических форумов, посвящённых проблемам инфекционной патологии. В их числе – всероссийские и международные конгрессы по инфекционным болезням, ежегодные «Покровские чтения», научно-практические конференции молодых учёных, что подтверждает востребованность полученных результатов профессиональным сообществом.

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 3 статьи – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов кандидатских диссертаций по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Личное участие автора

Соискатель самостоятельно разработал дизайн и определил общую концепцию исследования, выполнил углублённый анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автором лично проводились отбор пациентов в соответствии со строгими критериями включения/исключения, формирование клинической базы данных, а также сбор и систематизация первичного материала. Статистическая обработка полученных результатов проведена автором лично, как и интерпретация всех клинико-лабораторных и статистических данных. На основе собственных исследований диссертант сформулировал научные положения, выводы и практические рекомендации, подготовил публикации и патентные документы. Личный вклад соискателя в получение представленных в работе результатов является определяющим и не вызывает сомнений в его достаточности для присвоения искомой учёной степени.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, а именно пунктам 2, 3 и 7 паспорта специальности.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

1. Внедрение разработанной автором диагностической модели в клиническую практику для раннего выявления компенсированного цирроза печени в исходе ХВГС. Разработанную логистическую модель (OPN, PD-L1, HGF, тромбоциты) рекомендуется применять в центрах по лечению хронических вирусных гепатитов, а также в инфекционных и гастроэнтерологических отделениях.

2. Результаты работы позволяют применять уровни остеопонтинина ≥ 23 нг/мл, PD-L1 ≥ 6 нг/мл и фактора роста гепатоцитов ≥ 1048 пг/мл в качестве самостоятельных диагностических тестов на этапе первичного обследования пациентов с ХВГС в поликлиниках или центрах, где фиброэластометрия недоступна. Если хотя бы один из маркеров превышает пороговое значение, пациента следует направлять на углублённое обследование. Это особенно ценно при сомнительных или пограничных результатах стандартных индексов APRI и FIB-4.

3. Полученные в диссертации данные могут служить основой для дальнейшего совершенствования диагностического инструментария. В частности, следует рассмотреть возможность разработки моделей, включающих такие параметры, как возраст пациента, пол, длительность заболевания, индекс массы тела, наличие сахарного диабета и коинфекции (ВИЧ, вирус гепатита В). Учёт этих факторов позволит повысить специфичность модели в группах с коморбидностью.

Вопросы к автору

Уважаемый Никита Андреевич, в процессе изучения вашей работы возникли следующие вопросы:

1. В работе приведены клинические примеры, в частности, пациент с высоким OPN, но низкими PD-L1 и HGF (пример №4). Как вы интерпретируете такой диссоциированный результат? Почему интегральная модель оказалась точнее единичного маркера? Что может отражать высокий

уровень остеопонтина у данного больного при нормальных уровнях других биомаркеров?

2. В перспективах вы планируете оценивать динамику биомаркеров на фоне противовирусной терапии. Можно ли будет на основании этих данных оценивать регресс фиброза и снижение риска формирования гепатоцеллюлярной карциномы?

Заключение

Диссертационная работа Терешкина Никиты Андреевича «Значение биологических маркеров фиброгенеза для диагностики цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – ранняя диагностика цирроза печени в исходе ХВГС, что имеет существенное значение для развития инфекционных болезней.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней ВАК Российской Федерации», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, а ее автор заслуживает искомой степени.

Отзыв ведущей организации на диссертацию подготовлен помощником ректора, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Ситниковым Иваном Германовичем. Диссертация, автореферат, настоящий отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и

детских инфекций Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 07/26 от «19» июня 2026 года).

Помощник ректора Ярославского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, профессор, д.м.н.



И.Г. Ситников

Подпись д.м.н., проф. Ситникова И.Г. заверяю

Ученый секретарь совета Ярославского государственного медицинского университета, профессор, д.м.н.



И.М. Мельникова

« 23 » июня 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5; Тел.: +7 (4852) 30-56-41 , +7 (4852) 72-91-42 , +7 (930) 100-01-07 , +7 (910) 973-04-45; e-mail: rector@ysmu.ru, ysmupriem@mail.ru