

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, главного научного сотрудника отдела гепатологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ) Винницкой Елены Владимировны на диссертационную работу Терешкина Никиты Андреевича на тему: «Значение биологических маркеров фиброгенеза для диагностики цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы диссертации

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) остаётся одной из ключевых проблем мирового здравоохранения, несмотря на появление высокоэффективных препаратов прямого противовирусного действия. Основное бремя заболевания сегодня связано с уже сформировавшимся фиброзом и циррозом печени (ЦП), которые ассоциированы с риском декомпенсации, гепатоцеллюлярной карциномы и летальности. Существующие неинвазивные методы (эластометрия, рутинные индексы APRI/FIB-4) имеют ограничения: либо требуют дорогостоящего оборудования, либо обладают недостаточной чувствительностью на ранних стадиях ЦП. Поэтому поиск доступных и патогенетически обоснованных сывороточных биомаркеров, позволяющих диагностировать цирроз на доклиническом этапе, является актуальной научно-практической задачей.

Настоящее исследование, направленное на комплексную оценку остеопонтина (OPN), лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1 (PD-L1), трансформирующего фактор роста- β 1 (TGF- β 1) и фактора роста

гепатоцитов (HGF) у больных ХВГС, полностью соответствует современным требованиям инфектологии и гепатологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне на базе трех крупных клинических центров г. Москвы (ИКБ №1, ИКБ №2, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора). В исследование включено 169 пациентов с ХВГС (104 без цирроза и 65 с ЦП) и 122 условно здоровых лица, что обеспечивает репрезентативность выборки и статистическую мощность. Диагнозы верифицированы в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, использованы современные методы (ИФА, ПЦР, фиброэластометрия). Статистическая обработка выполнена с применением валидированных методов с использованием программы StatTech. Автором корректно сформулированы цель и 5 задач, результаты которых последовательно отражены в главах работы. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных данных и имеют достаточную степень доказательности.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов обеспечивается достаточным объемом выборки, использованием референсных методов диагностики (фиброэластометрия как неинвазивный «золотой стандарт» для стадии фиброза) и корректным статистическим анализом с проверкой распределения на нормальность.

Научная новизна не вызывает сомнений:

- Впервые на российской популяции в рамках одного исследования проведен комплексный сравнительный анализ четырех ключевых биомаркеров фиброгенеза (OPN, PD-L1, TGF- β 1, HGF) у больных ХВГС и ЦП.
- Продемонстрировано, что наиболее значимый вклад в диагностику ЦП вносят OPN, PD-L1 и HGF, тогда как TGF- β 1, вопреки ожиданиям, не различается между группами ХВГС и ЦП, что уточняет его роль как маркера активного фиброгенеза, а не стадии ЦП.
- Впервые установлены пороговые значения для OPN (≥ 23 нг/мл), PD-L1 (≥ 6 нг/мл) и HGF (≥ 1048 пг/мл) применительно к диагностике ЦП в исходе ХВГС.
- Разработана и валидирована высокоточная логистическая модель (AUC=0,961), включающая три биологических маркера (OPN, PD-L1, HGF) и уровень тромбоцитов, что позволило создать практический алгоритм ранней диагностики ЦП с чувствительностью 95,0% и специфичностью 86,4%.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная значимость работы заключается в углублении представлений о патогенезе фиброза при ХВГС, выявлении нелинейных корреляционных связей между биомаркерами (отрицательная связь PD-L1 и HGF на стадии гепатита и ее исчезновение при циррозе), а также в обосновании стадий-специфичной роли каждого из изученных молекул.

Практическая значимость подтверждена:

- получением патента РФ № 2834154 от 03.02.2025 г. «Способ прогнозирования формирования цирроза печени у пациентов с хроническим гепатитом С»;
- разработкой конкретной формулы для расчета вероятности ЦП, которая может быть использована в клинических лабораториях, имеющих наборы ИФА для определения OPN, PD-L1, HGF;

- созданием алгоритма стратификации пациентов на группы высокого и низкого риска ЦП, что позволяет оптимизировать очередность проведения фиброэластометрии и ЭГДС, а также тактику ведения (приоритетное начало противовирусной терапии, диспансерное наблюдение 2 раза в год);
- внедрением результатов в учебный процесс и лечебную практическую деятельность ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. «Инфекционные болезни», а именно пунктам 2 (этиология, патогенез инфекционных болезней), 3 (диагностика инфекционных болезней) и 7 (эффективность лечения, исходы). Содержание работы полностью отражает вопросы клиники, диагностики и прогнозирования течения хронической HCV-инфекции.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также поданы заявки на патент и регистрацию программы для ЭВМ. Основные результаты доложены на 6 всероссийских и международных конгрессах (в т.ч. «Покровские чтения», Конгресс инфекционистов им. В.И. Покровского). Публикации полностью отражают содержание диссертации.

Оценка структуры и содержания диссертации

Работа изложена на 164 страницах, построена по классическому принципу: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, 5 глав

собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы (180 источников, из них 20 отечественных). Диссертация хорошо иллюстрирована 26 таблицами и 33 рисунками, приведены 4 клинических примера.

Во введении убедительно обоснована актуальность, четко сформулированы цель и задачи, представлена научная новизна и практическая значимость.

В главе 1 (обзор литературы) критически проанализированы современные данные о патогенезе фиброза, роли OPN, PD-L1, TGF- β 1, HGF, а также существующих диагностических подходах. Показано, что комплексных исследований всех четырех маркеров на российской когорте ранее не проводилось.

В главе 2 подробно описаны дизайн исследования, критерии включения/исключения, методы лабораторной и инструментальной диагностики, включая ИФА для биомаркеров и фиброэластометрию. Статистические методы выбраны корректно.

Главы 3-6 представляют собственные результаты. Выявлены значимые клиничко-лабораторные предикторы ЦП. Показано, что уровни OPN, PD-L1 и HGF статистически значимо выше у пациентов с ЦП по сравнению с ХВГС, установлены пороговые значения, определена их AUC (0,768; 0,811; 0,737 соответственно). Проведен корреляционный анализ: OPN положительно связан с жесткостью печени ($\rho=0,613$), PD-L1 отрицательно – с альбумином и ПТИ, HGF – с показателями коагулограммы.

Глава 7 содержит ключевое практическое достижение, а именно разработанную логистическую модель (OPN, PD-L1, HGF + тромбоциты) с AUC=0,961 (чувствительность 95,0%, специфичность 86,4%) и алгоритм диагностики. Важно, что модель позволяет выявлять ЦП уже на стадии класса А по Child-Pugh.

В **заключении** результаты интерпретированы в сравнении с данными литературы, обоснованы ограничения исследования (моноцентровый характер, исключение пациентов с коинфекциями и наркозависимостью, отсутствие оценки динамики на фоне ПВТ).

Выводы (5 пунктов) полностью соответствуют задачам, лаконичны и доказательны. **Практические рекомендации** конкретны и выполнимы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинства:

1. Комплексный подход с изучением четырех биомаркеров одновременно
2. Высокое качество статистической обработки (логистическая регрессия, ROC-анализ с расчетом AUC, корреляционный анализ Спирмена)
3. Создание законченной математической модели и алгоритма, готового к внедрению
4. Хороший клинический стиль, работа читается легко, иллюстративный материал нагляден.

Замечания и вопросы (дискуссионного характера):

1. В работе показано, что уровень TGF- β 1 не различается между группами ХВГС и ЦП, что несколько противоречит классическим представлениям о его центральной роли в фиброгенезе. Не могли бы Вы подробнее объяснить этот феномен? Связано ли это с особенностями выборки, стадией заболевания или методикой определения?
2. Было бы интересно уточнить, как меняются уровни маркеров в динамике после начала противовирусной терапии и можно ли использовать Вашу модель для мониторинга регресса фиброза.
3. В тексте желательно более подробно описать, как именно определялись пороговые значения для каждого маркера и каким образом осуществлялась их валидация.

4. В работе использованы наборы RayBiotech (США). Каков, на Ваш взгляд, доступный в условиях рутинных клинико-диагностических лабораторий практический потенциал этих тестов? Могут ли результаты данного анализа послужить основой для создания более доступных и распространенных отечественных наборов или алгоритмов на основе более простых методов?

5. Возможно ли использование предложенной модели для ранней диагностики ЦП в исходе хронических гепатитов других этиологий (например, аутоимунных, алкогольных и т.п.)?

Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают высокой научно-практической ценности диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Терешкина Никиты Андреевича на тему «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 – оптимизации ранней неинвазивной диагностики цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С на основании патогенетически обоснованной панели биологических маркеров фиброгенеза (OPN, PD-L1, HGF) в комбинации с уровнем тромбоцитов, что имеет существенное значение для инфекционных болезней.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении научных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор

Терешкин Никита Андреевич заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Согласна на сбор, обработку хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованием приказа Минобрнауки России от №1 от 09.01.2020 г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник отдела гепатологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук



Винницкая Е.В.

«15» июня 2026 г.

Подпись д.м.н. Винницкой Е.В. заверяю

Ученый секретарь ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, кандидат медицинских наук



Косачева Т.А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 111123, г. Москва, улица Новогиреевская д.1 корпус 1.

Телефон: +7 (495) 304-30-39

Эл. почта: VinnitskayaEV@zdrav.mos.ru