

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

члена-корреспондента РАН, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора

Жданова Константина Валерьевича

на диссертацию Терешкина Никиты Андреевича

**«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 исследования

Диссертационная работа Н.А. Терешкина посвящена одной из актуальных проблем современной гепатологии и инфекционных болезней, а именно совершенствованию ранней диагностики цирроза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) на основании изучения биологических маркеров фиброгенеза.

Несмотря на существенные успехи в лечении ХВГС препаратами прямого противовирусного действия, проблема своевременного выявления сформировавшегося или формирующегося цирроза печени (ЦП) сохраняет высокую клиническую значимость. Именно ЦП и его осложнения определяют прогноз заболевания, а также риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, необходимость трансплантации печени и показатели смертности.

Существующие методы оценки степени фиброза и цирроза печени обладают рядом ограничений, которые связаны либо с инвазивностью, либо с ограниченной доступностью, либо с недостаточной чувствительностью на ранних стадиях патологического процесса. В этой связи поиск доступных серологических маркеров, отражающих ключевые механизмы фиброгенеза и позволяющих повысить эффективность ранней диагностики ЦП, является своевременным и полностью соответствует современным потребностям практического здравоохранения.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов не вызывает сомнений и обеспечивается адекватным дизайном исследования, четко сформулированными критериями включения и исключения пациентов, достаточным объемом клинического материала, а также использованием современных статистических методов анализа.

В исследование включены 169 пациентов, из которых 104 больных хроническим вирусным гепатитом С и 65 пациентов с ЦП в его исходе, а также 122 лица группы контроля. Автор в своей работе опирается на результаты современных методов лабораторной диагностики, использует корректный корреляционный и регрессионный анализ, провел оценку диагностической эффективности изучаемых показателей с использованием ROC-анализа. Полученные результаты статистически обоснованы и логически согласуются с современными представлениями о патогенезе фиброза печени.

Научная новизна работы

Научная новизна работы заключается в том, что автором впервые на отечественной выборке больных проведено комплексное исследование диагностической значимости нескольких биологических маркеров фиброгенеза (OPN – остеоопонтина, PD-L1 – лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1, TGF- β 1 – трансформирующего фактора роста- β 1 и HGF – фактора роста гепатоцитов) у пациентов с ХВГС и ЦП в его исходе. В работе установлены клинико-лабораторные факторы, ассоциированные с формированием ЦП, определены диагностические пороговые значения исследуемых биомаркеров, выявлены их взаимосвязи с клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками заболевания.

Особый научный интерес представляет разработанная автором математическая модель и алгоритм ранней диагностики цирроза печени, основанные на сочетанном использовании уровней OPN, PD-L1, HGF и

количества тромбоцитов. Предложенная модель характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, что существенно расширяет возможности неинвазивной диагностики заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты углубляют представления о роли молекулярных механизмов фиброгенеза при ХВГС и расширяют научные знания о патогенетическом значении OPN, PD-L1, TGF- β 1 и HGF.

Практическая значимость исследования определяется разработкой диагностического алгоритма, который может быть использован для стратификации риска ЦП в исходе ХВГС и выбора оптимальной тактики обследования пациентов.

Следует отметить высокий уровень внедрения результатов исследования. По материалам диссертации получен патент Российской Федерации, подана заявка на новый патент, результаты внедрены в клиническую практику и образовательный процесс ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи исследования, выполнен анализ литературы, проведен отбор пациентов, сбор клинического материала, статистическая обработка данных и интерпретация результатов. Автор принимал непосредственное участие в подготовке научных публикаций и патентных материалов. Таким образом, личный вклад соискателя в получение научных результатов является существенным и не вызывает сомнений.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы представлены на ряде всероссийских и международных научно-практических конференций, посвященных инфекционным болезням, включая «Покровские чтения» и

Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК. Представленные данные свидетельствуют о достаточной апробации результатов исследования и их признании научным сообществом.

Оценка содержания работы и ее завершенности

Диссертация построена по классической схеме, логично структурирована и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, пять глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Глава 1 содержит подробный и современный анализ отечественных и зарубежных публикаций по проблеме фиброза и цирроза печени при ХВГС. Особого внимания заслуживает систематизация данных о роли биологических маркеров фиброгенеза. Автором обоснованы существующие пробелы (неоднородность выборок, отсутствие комплексных исследований, недостаток данных по российской популяции), что чётко определяет цели и задачи диссертационной работы.

В *главе 2* автор детально описывает дизайн исследования, критерии формирования групп, применяемые лабораторные и статистические методы, что обеспечивает воспроизводимость полученных результатов. Указаны объёмы выборок, подробно охарактеризованы методы определения биомаркеров (ИФА), инструментальные исследования (фиброэластометрия) и статистические методы (логистическая регрессия, ROC-анализ, корреляционный анализ). Такой методический уровень позволяет считать результаты достоверными.

В *главе 3* представлены результаты анализа клинических и лабораторных факторов, ассоциированных с формированием цирроза печени. Многофакторный регрессионный анализ выделил шесть клинических

предикторов цирроза (геморрагический синдром, периферические отеки, тахикардия, спленомегалия, телеангиэктазии, длительность болезни) и два лабораторных предиктора (снижение протромбинового индекса и количества тромбоцитов). Показано, что ранние стадии цирроза не имеют надёжных клинико-лабораторных маркеров, что убедительно обосновывает необходимость поиска новых биомаркеров.

Глава 4 посвящена изучению уровней биологических маркеров фиброгенеза и содержит убедительные данные об их диагностической значимости. Установлено, что при ЦП по сравнению с ХВГС повышаются концентрации OPN, PD-L1, HGF, тогда как содержание TGF- β 1 не различается между этими группами.

В *главе 5* определены пороговые значения исследуемых маркеров для диагностики цирроза печени. Приведенные автором показатели чувствительности и специфичности обосновывают возможность использования каждого маркера как самостоятельного теста, за исключением TGF- β 1, который не показал диагностической значимости.

В *главе 6* описаны корреляционные взаимосвязи между биомаркерами, лабораторными показателями и данными фиброэластометрии, что позволяет глубже понять патогенетические механизмы заболевания. Выявлена прямая корреляция OPN с жесткостью печени, отрицательные связи PD-L1 и HGF с протромбиновым индексом, а также значимые ассоциации PD-L1 с альбумином, МНО, гемоглобином и тромбоцитами. Отсутствие корреляций для TGF- β 1 дополнительно подтверждает его ограниченную диагностическую ценность.

Наибольший практический интерес представляет *глава 7*, в которой предложена и обоснована математическая модель диагностики цирроза печени и разработан алгоритм ее применения в клинической практике. Логистическая регрессионная модель, включающая OPN, PD-L1, HGF и количество тромбоцитов, характеризуется высокой дискриминационной способностью (AUC=0,961), высокой чувствительностью (95,0%) и

специфичностью (86,4%). Пороговое значение вероятности ($P_{\text{цп}} \geq 0,452$) позволяет выявлять цирроз уже на стадии компенсации (класс А по Чайлд-Пью), что имеет ключевое значение для ранней диагностики.

Обсуждение результатов, их интерпретация и критический анализ на основе литературных данных представлен в заключении. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и вытекают из представленных результатов исследования, что находит отражение и в практических рекомендациях, и в перспективах дальнейшего исследования.

Автореферат диссертации Терешкина Н.А. полностью соответствует содержанию диссертационной работы: в нём корректно и в достаточном объёме отражены основные положения, научная новизна, практическая значимость, результаты собственных исследований и выводы. Ключевые количественные данные приведены в строгом соответствии с текстом диссертации; структура автореферата традиционна и отвечает предъявляемым требованиям. Принципиальных расхождений, искажающих суть работы, не выявлено, что позволяет считать автореферат адекватным отражением диссертационного исследования.

При общей высокой оценке диссертационной работы следует отметить ряд замечаний, которые носят частный характер и не снижают научной и практической значимости проведенного исследования:

1) Обзор литературы хорошо проработан, однако отдельные подразделы, посвященные молекулярным механизмам фиброгенеза, содержат подробное описание биологических эффектов исследуемых молекул, не всегда напрямую связанных с поставленными задачами исследования. Это несколько увеличивает объем главы без существенного усиления доказательной базы.

2) В ряде таблиц приводятся только статистически значимые различия, тогда как незначимые результаты остаются за пределами представления данных. Это облегчает восприятие материала, однако для полноты оценки результатов читателю было бы полезно видеть полный набор межгрупповых сравнений.

3) В тексте встречаются обороты «Можно резюмировать, что...», «Следует отметить, что...», «Как уже упоминалось ранее...» и проч. Подобные конструкции используются достаточно часто и местами делают изложение несколько тяжеловесным. Более лаконичные формулировки могли бы повысить читаемость работы.

4) Следует отметить относительно высокую долю пациентов с декомпенсированным циррозом печени (класс С по Чайлд-Пью). Данное обстоятельство не снижает ценности полученных результатов, однако требует осторожности при экстраполяции некоторых выводов на популяцию пациентов с ранними стадиями цирроза.

В процессе изучения диссертации к Никите Андреевичу возникли следующие вопросы:

1) Предполагаете ли вы возможность использования разработанной диагностической модели для динамического мониторинга регресса фиброза печени после достижения устойчивого вирусологического ответа? Какие изменения уровней биомаркеров вы ожидаете увидеть после достижения устойчивого вирусологического ответа?

2) Чем все-таки можно объяснить отсутствие диагностической значимости TGF- β 1 в вашем исследовании при наличии большого количества публикаций, указывающих на его ключевую роль в процессах фиброгенеза?

Заключение

Диссертация Терешкина Никиты Андреевича «Значение биологических маркеров фиброгенеза для диагностики цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С», выполненная под руководством д.м.н., профессора Макашовой Веры Васильевны, является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для инфекционных болезней, а именно для диагностики цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, характеризуется научной новизной, теоретической и практической значимостью, а полученные результаты являются достоверными и обоснованными, что в полной мере 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 ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Даю согласие 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:

Заместитель директора по науке и трансляционной медицине Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



К.В. Жданов

Подпись д.м.н., проф., чл.-корр. РАН Жданова К.В. заверяю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»



Е.М. Углева

«23» 06 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины». Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12; Тел.: 7 (812) 234-68-68; e-mail: iem@iemsph.ru