

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Пименова Леонида Тимофеевича о научной и практической значимости диссертационной работы Широких Ильи Николаевича «Маркеры фиброза при хронических гепатитах: их диагностическая и прогностическая значимость», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 208.067.03 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России по специальности 14.01.04 - внутренние болезни

### **Актуальность избранной темы диссертационного исследования для медицинской науки и практики**

Проблеме фиброза печени в последние два десятилетия уделяется все большее внимание, что связано с развитием представлений о фиброзе, как ключевом механизме прогрессирования хронических гепатитов, а также осознанием необходимости раннего выявления, своевременного и адекватного лечения данной группы заболеваний. Именно с учетом манифестации и возможного регресса фиброза определяется прогноз патологии, эффективность лечения. Только в последние годы в специальной литературе появились 2-3 крупномасштабных исследования, монографии, связанные с обозначенной проблемой. На протяжении многих лет для измерения степени печеночного фиброза клиницисты успешно использовали единственный доступный способ - биопсию печени. Биопсия остается эталонным методом диагностики фиброза, но, несмотря на совершенствование техники выполнения, процедура инвазивная, болезненная и чревата осложнениями. Возрастающие требования к безопасности медицинских вмешательств, требования Этических Комитетов и расширение спектра показаний для верификации фиброза печени обосновывают поиск неинвазивных альтернатив методу пункционной биопсии. Да, в настоящее время разработаны такие методы как фибросканирование, эластография сдвиговой волны, фибротест и некоторые

другие, накоплен определенный клинический опыт их применения. Обширные исследовательские данные, подтверждают их достаточно высокую диагностическую точность. Однако данные методики доступны лишь в специализированных отделениях и зачастую имеют высокую стоимость. В этой связи поиск новых безопасных и общедоступных методов оценки фиброза, характеризующихся достаточной чувствительностью и воспроизводимостью, является актуальным направлением научных исследований, к числу которых принадлежит и настоящая работа.

Хорошо известные эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой распространенности хронических гепатитов вирусной и алкогольной природы, а также неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). При этом наиболее исследованными являются группы пациентов с гепатитом В и С, что объясняется их очевидным влиянием на качество и продолжительность жизни граждан, а также социально-экономическими эффектами. В то же время, алкогольная болезнь печени является не менее значимым заболеванием, однако роль маркеров фиброза при данной нозологии изучена недостаточно подробно. НАЖБП имеет более доброкачественное течение, но в некоторых случаях, по не совсем ясным причинам, может сопровождаться прогрессирующим фиброгенезом с формированием цирроза. Учитывая тот факт, что более четверти россиян и порядка одной трети жителей развитых стран страдают НАЖБП, контроль выраженности фиброза при данном заболевании также следует считать актуальной задачей клинической медицины. Следует отметить, что достоинством настоящей диссертационной работы является охват разных этиологических форм хронических гепатитов. Исследование отличается несомненной актуальностью и направлено на решение конкретных научных задач.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационную работу отличают продуманный дизайн, обоснованно сформулированная гипотеза, цель и задачи исследования. Логика выполненного исследования, тема диссертационной работы, цель и задачи соответствуют полученным новым научным результатам. Объем фактического материала достаточен. Методы диагностики и статистической обработки адекватны поставленным цели и задачам исследования. Научные положения, выносимые автором на защиту, основаны на результатах всестороннего комплексного анализа полученных данных. Выводы и практические рекомендации достаточно аргументированы и отвечают на поставленные цель и задачи.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Автором впервые предложены математические алгоритмы, построенные методом множественной регрессии и позволяющие у пациентов с вирусным и алкогольным гепатитом прогнозировать стадию фиброза. Выстроенные алгоритмы учитывают величины сывороточных маркеров фиброза и гемодинамические характеристики в селезеночной артерии и вене. С помощью предложенной методики можно дифференцировать умеренный и выраженный фиброз при вирусном и алкогольном генезе заболевания, а в случае вирусного гепатита – начальный и умеренный фиброз. Приоритетная справка на изобретение подтверждает новизну данных разработок. Доказательная база и аналитический аппарат диссертации отвечают современным требованиям.

### **Оценка практической значимости**

Описанные автором особенности биохимических и ультразвуковых маркеров фиброза при различных этиологических формах хронического гепатита обогащают наши представления о течении фибропроцесса и создают предпосылки для разработки новых методов. Предложенные математические алгоритмы могут применяться в практической деятельности в качестве общедоступного скринингового способа выявления пациентов с

выраженным фиброзом, которым требуется дальнейшее, более детальное, обследование. Работа создает предпосылки для продолжения исследования в этом направлении. Диагностические характеристики методов могут быть улучшены за счет добавления новых маркеров фиброза и изучения больших групп пациентов. Таким образом, решается актуальная научная задача в клинике внутренних болезней.

### **Содержание диссертации, её завершенность, публикации автора в научной печати**

Диссертация оформлена в соответствии с «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

В первой главе представлен всесторонний обзор литературы, основанный на корректном анализе современных публикаций как в отечественных, так и в зарубежных изданиях. Автор характеризует хронические гепатиты как актуальную проблему медицины, объясняет и обосновывает важность исследования фиброза печени как ключевого звена в патогенезе этой группы болезней, а также представляет подробную характеристику имеющихся способов диагностики стадий фиброза.

Вторая глава посвящена общей характеристике диссертационной работы, включая описание ее дизайна, групп пациентов и применявшихся методов диагностики. В исследовании использован простой открытый параллельный дизайн. Всего наблюдали 76 человек. Достаточно четко обозначены критерии включения пациентов в каждую группу, приведены критерии исключения. Приведены подробные методики проведения диагностических процедур, в том числе ультразвуковой эластографии, дуплексного сканирования сосудов брюшной полости и иммуноферментного анализа. Подробно описаны способы математического анализа. Таким

образом, выбор диагностических и статистических методов корректен и соответствует поставленным задачам и цели исследования.

Третья глава содержит тщательное описание полученных результатов, выявленных закономерностей и тенденций, а также сравнительный анализ по обследованным группам. Изложение материала логично, последовательно и хорошо иллюстрировано таблицами, графиками и диаграммами.

Принципы построения математических моделей фиброза печени с помощью метода множественной регрессии представлены в четвертой главе работы. Рассчитаны показатели их диагностической точности, приведены клинические примеры.

В заключительной части диссертационной работы обобщены и всесторонне проанализированы все полученные результаты, сформулированы выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 55 отечественных и 163 зарубежных источников.

Автореферат в полной мере отражает содержания диссертации. Автор имеет семь публикаций по теме исследования, включая три – в журналах из списка ВАК.

### **Вопросы и замечания**

На 126 стр. диссертационной работы автор отмечает, что биохимический метод «Фибротест» является признанной рациональной альтернативой биопсии печени. Приведенный тезис все-таки не бесспорен, поскольку есть и другие мнения. Тем не менее отмеченное не является принципиальным замечанием, не снижает значимость диссертации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Широких Ильи Николаевича «Маркеры фиброза при хронических гепатитах: их диагностическая и прогностическая значимость» по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, выполненная под научным руководством профессора кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава России, доктора медицинских наук Хлыновой

Ольги Витальевны, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи для клиники внутренних болезней – определение диагностического значения комбинации маркеров фиброза у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии. Работа характеризуется внутренним единством и свидетельствует о личном вкладе автора в науку, имеет существенное значение для клинической медицины.

По актуальности решаемой научной задачи, объему представленного материала, адекватному методическому обеспечению, новизне полученных результатов и их практической значимости диссертационная работа Широких Ильи Николаевича полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Министерства Образования РФ к кандидатским диссертациям (пункт 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года), а её автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент:

зав. кафедрой врача общей практики  
и внутренних болезней с курсом  
скорой медицинской помощи ФПК и  
ПП ГБОУ ВПО «ИГМА» Минздрава  
России, заслуженный врач России и  
Удмуртской Республики  
д.м.н., профессор

01.12.2014 Л.Т. Пименов

426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281,

Ижевская государственная медицинская академия

Тел/факс 8 (3412) 66 – 11 – 33 Пименов Леонид Тимофеевич

Подпись Пименова Л.Т. заверяю



Ижевского отдела  
В. Ключева