



МИНЗДРАВ РОССИИ
государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России)

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Широких Ильи Николаевича
«Маркеры фиброза при хронических гепатитах: их диагностическая и
прогностическая значимость»,
представленную на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 - внутренние болезни.

Актуальность. Диссертационная работа посвящена проблеме неинвазивной диагностики фиброза печени. Выбранное соискателем направление является весьма актуальным для современной медицинской науки, что связано с широкой распространенностью хронических гепатитов, вызываемых разнообразными этиологическими агентами. В России и мире отмечается высокий уровень инфицированности гепатотропными вирусами. По данным ВОЗ, 400 млн жителей Земли имеют маркеры хронической HBV инфекции и 170 млн - маркеры хронической HCV инфекции. Не менее актуальна проблема алкоголизации населения, которая в нашей стране принимает масштабы социального бедствия. В последние десятилетия в России показатель потребления алкоголя на душу населения сохраняет тенденцию к росту и по состоянию на 2010 год достигает значения 15.1 л/год, что является одним из самых высоких значений в мире. В Западной Европе вопрос избыточного употребления спиртных напитков также стоит довольно остро, до

четверти мужского населения страдает алкогольной болезнью печени. В экономически развитых странах на первое место среди причин хронических гепатитов выходит неалкогольная жировая болезнь печени, это связано с «эпидемией» ожирения и распространением нарушений углеводного и липидного обмена. Таким образом, значительная доля населения в настоящее время подвержена риску развития хронического гепатита. В этой связи, ранняя диагностика данной группы заболеваний приобретает большое значение для практической медицины. Одним из ключевых этапов диагностики, влияющим на выбор схемы лечения и оценку прогноза, является определение стадии фиброза печени. Так как биопсия печени инвазивна и сопряжена с риском осложнений, а известные альтернативные методы (ультразвуковая и магнитно-резонансная эластография печени, Фибромакс) дорогостоящи и зачастую требуют специального медицинского оснащения, то создание общедоступного неинвазивного способа оценки фиброза печени является актуальной задачей современного здравоохранения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Научные положения диссертационной работы, вынесенные автором на защиту, основаны на результатах проведенного исследования, цель и задачи которого predeterminedены актуальностью темы и глубоким анализом существующих работ по данному направлению. На этапе планирования автором грамотно сформулирована гипотеза, обозначены критерии включения и исключения из исследования. Объем фактического материала, методы диагностики и статистической обработки результатов достаточны, современны и объективны, что позволило сформулировать аргументированные выводы по работе и практические рекомендации.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Научная новизна диссертационного исследования заключается в разработке автором математических моделей, основанных на применении результатов дуплексного сканирования сосудов брюшной полости в сочетании с

непрямыми маркерами фиброза и биохимическими показателями сыворотки крови, способных дифференцировать умеренный (F0-2) и выраженный (F3-4) фиброз печени у пациентов с хроническими гепатитами вирусной и алкогольной природы. В настоящее время доказано, что применение прямых маркеров фиброза (сывороточные маркеры) для диагностики фиброза печени при высокой чувствительности имеет невысокую специфичность. Попытки диагностики стадии фиброза только инструментальными методами (УЗИ брюшной полости с доплерографией вен портальной системы) не дали ожидаемого результата, поскольку обладают низкой чувствительностью при высокой специфичности и информативны при тяжелом фиброзе и циррозе печени. Разработка метода неинвазивной оценки фиброза, основанного на сочетании не прямых маркеров фиброза и данных инструментального исследования (дуплексное сканирование сосудов брюшной полости) является весьма перспективным, так как дает возможность оценить стромально-паренхиматозные взаимоотношения в печени и обладает большей диагностической точностью. В качестве примера подобного сочетанного применения различных методов диагностики фиброза может служить последняя модель аппарата «Фиброскан», сочетающая эластометрию и сывороточный тест «Фиброметр» на основе интегрирующей компьютерной программы при обследовании каждого пациента. На основании полученных автором данных дополнено представление о характере зависимости некоторых не прямых маркеров фиброза, биохимических и ультразвуковых показателей от выраженности фиброза печени при хронических гепатитах различного генеза.

Оценка практической значимости. Практическая значимость работы состоит в выделении типичных изменений гемодинамики и биохимической картины крови, включающее определение не прямых маркеров фиброза для каждого из этиологических вариантов гепатита. Также посредством множественной регрессии построены две математические модели для описания фиброза у пациентов с хроническим гепатитом алкогольного и вирусного

генеза. Данные модели позволяют различать умеренный (F0-2) и выраженный (F3-4) фиброз печени и демонстрируют довольно высокое отрицательное прогностическое значение. Это позволяет использовать результаты исследования в практической деятельности в качестве доступного скринингового метода с целью определения показаний для более глубокого обследования. Показано, что при неалкогольной жировой болезни печени значения альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина A1 и гаптоглобина, а также скоростные характеристики кровотока в сосудах брюшной полости не обладают достаточной диагностической точностью, что делает невозможным создание на их основе математической модели в рамках данной нозологии. Приоритетная справка на изобретение подтверждает практическую значимость работы.

Содержание диссертации, её завершенность, публикации автора в научной печати. Диссертационная работа написана по традиционному плану с учетом рекомендаций Положения ВАК по оформлению диссертационного машинописного труда. Структура диссертации включает введение, обзор литературы, три главы результатов собственных исследований, заключение и список литературы, включающий 218 источников, из которых 55 отечественных и 163 зарубежных.

Глава I представляет собой обстоятельный обзор научных публикаций, в котором изложена общая характеристика хронических гепатитов вирусной и алкогольной этиологии, а также неалкогольной жировой болезни печени. На основании данных большого количества исследований дано современное представление о фиброзе печени, его важнейшей роли в патогенезе гепатита и несомненной значимости диагностики стадии фиброза для практического здравоохранения для определения прогноза пациента и лечебной тактики. Автор подчеркивает значение биопсии печени как «золотого стандарта» диагностики фиброза, но, в то же время, обозначает причины неточной диагностики стадии фиброза в биоптате печени, недостаточную доступность в первичном звене здравоохранения, что обуславливает необходимость разработки альтернативных

методик. В данном разделе также подробно освещены неинвазивные инструментальные и лабораторные методы оценки фиброза, включая их диагностическую точность при разных вариантах хронического гепатита по данным российских и зарубежных исследований. Автором убедительно обоснована модель предложенного далее научного исследования.

Во II главе представлен дизайн работы и объем клинического наблюдения, который составил 76 пациентов с хроническими гепатитами. Дизайн работы построен по принципу простого открытого сравнительного исследования. В главе обстоятельно представлены методы обследования больных с использованием ультразвуковой эластографии печени, дуплексного сканирования артерий и вен брюшной полости и иммуноферментного анализа сыворотки крови с определением не прямых маркеров фиброза для решения поставленных задач. Также автор подробно описал методы математической статистики и условия их применения, учитывая небольшие размеры выборки. Корректность диагностических методов и способов статистической обработки результатов исследования сомнений не вызывает.

Содержание III и IV глав отражает основные данные, полученные в результате комплексного обследования пациентов, результаты сравнительного анализа и описание математических моделей фиброза печени. Несомненным достоинством работы является характеристика клинических, лабораторных, инструментальных данных у пациентов с различными нозологическими формами хронических гепатитов, проведение сравнительного анализа. Описание полученных результатов во всех группах проведено не в виде констатации фактов, а в виде научного анализа и постоянной связи с целями и задачами работы. Построению математических моделей предшествует оценка материала методами описательной статистики, корреляционного анализа. Прослеживается связь между выбранными при этом значимыми стигмами клинических, лабораторных, инструментальных данных с построенными далее математическими моделями. Поэтому результат статистической обработки

представляется убедительным, не смотря на небольшое количество пациентов в исследуемых группах больных.

В разделе «**Заключение**» суммированы все результаты, полученные согласно поставленной цели и задачам исследования, а также представлены выводы и практические рекомендации. Содержание автореферата полностью отражает основные разделы диссертационной работы. По итогам исследования опубликовано семь печатных работ, в том числе три публикации в журналах, рекомендованных ВАК.

Вопросы и замечания.

Несмотря на очевидные достоинства работы, разрешите задать несколько вопросов.

1. Почему при разработке неинвазивного метода оценки фиброза в качестве стандарта выбрана ультразвуковая эластометрия, а не биопсия печени?
2. Чем объяснить небольшое количество пациентов в группах больных хроническим вирусным гепатитом и алкогольной болезнью печени?
3. Известно, что выраженность синдрома цитолиза и индекс массы тела влияют на значения эластичности печени, получаемые в килопаскалях при эластометрии печени. Поскольку этот метод являлся стандартом диагностики фиброза, учитывались ли эти правила для отбора больных в исследование?

В качестве замечаний и рекомендаций хотелось бы обратить внимание на невысокую прогностическую значимость математических моделей диагностики стадии фиброза. Несомненно, эти показатели будут значительно выше при большем количестве пациентов, поскольку коэффициенты корреляции выбранных в модели параметров со стадией фиброза высоки.

Заключение

Диссертационная работа Широких Ильи Николаевича на тему: «Маркеры фиброза при хронических гепатитах: их диагностическая и прогностическая значимость», представленная на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей важное научное и практическое значение и решающей актуальную задачу внутренних болезней – изучение новых подходов в неинвазивной диагностике фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом.

Работа по своей актуальности, научной новизне, объему, значению для теоретической и практической медицины полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент: доктор
медицинских наук, ассистент кафедры
факультетской терапии ГБОУ ВПО
«Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава
России



Пирогова Ирина Юрьевна

Дата: 04.12.2014.

Подпись доктора медицинских наук
Пироговой Ирины Юрьевны заверяю,
начальник отдела кадров ГБОУ ВПО
«Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава
России



Казакова Татьяна Владимировна

Дата: 04.12.2014

г. Челябинск, ул. Воровского, 64, т.(351)232-73-71