

УТВЕРЖДАЮ

Проектор  
ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор  
Д.И. Абулганова



2024

## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Щепихина Евгения Игоревича на тему: «Совершенствование диагностики фиброобразования при интерстициальных заболеваниях легких» по специальности 3.1.29. Пульмонология на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Общим термином интерстициальные заболевания легких охватывается гетерогенная группа патологических состояний, проявляющихся развитием различной степени воспаления и фиброза легочного интерстиция, различных в этиопатогенетическом, клиническом и прогностическом смыслах. Однако, при развитии прогрессирующего легочного фиброза в рамках естественного течения заболевания (или в условиях неэффективного лечения), интерстициальные заболевания легких становятся неотличимыми по прогнозу и траектории снижения легочной функции от идиопатического легочного фиброза. Эпидемиологические сведения различаются как в силу географических и этнических особенностей, так и по способам получения материала. Так, по данным исследования PERSEIDS, распространенность ИЗЛ на территории Европейского региона составила 33,6–247,4 случая на  $10^5$  населения, а распространенность ИЗЛ с фибротическим фенотипом в Европейских странах колеблется от 26,7 до 236,8 на  $10^5$  населения, среди

которых 1/3 пациентов соответствуют критериям прогрессирующего фиброза легких. Что касается отечественных данных, то в Российской Федерации с момента появления первых отечественных рекомендаций по ИЛФ в 2016 г. начал функционировать Национальный регистр, на основании которого были получены предварительные данные, свидетельствующие о распространенности ИЛФ в РФ соответствующей 8-12 случаев на  $10^5$  населения, а заболеваемости 4-7 на  $10^5$  соответственно, а экстраполируя литературные сведения по доле ИЛФ в общей структуре ИЗЛ, мы можем с той или иной степенью достоверности представить себе распространенность интерстициальных заболеваний легких на территории Российской Федерации. В свою очередь, прогрессирующий фиброз легких – это фенотип ИЗЛ, для лечения которого отсутствуют средства, позволяющие привести к регрессии или полностью прекратить самоподдерживающееся фиброобразование, а одобренные и зарегистрированные препараты для лечения ИЛФ на территории Российской Федерации (нинтеданиб и пирфенидон) и ПФ-ИЗЛ другой этиологии (нинтеданиб) способны лишь несколько замедлить темпы снижения легочной функции и снизить риск острого прогрессирования (обострения), однако прогноз у этой категории пациентов остается неблагоприятным. Раннее начало антифибротической терапии способно улучшить прогноз при ПФ-ИЗЛ, в свою очередь поздняя диагностика и отсроченное начало лечения неизбежно несут за собой фатальные последствия. Этим и объясняется острая необходимость поиска биологических маркеров прогрессирующего фиброза легких, которые бы позволили своевременно выявлять пациентов с высоким риском прогрессии и упреждающе производить модификацию терапевтической тактики.

Вышеуказанные тезисы свидетельствуют о высокой актуальности темы диссертационного исследования Щепихина Е.И., в котором актуализируется проблема неинвазивной диагностики прогрессирующего фиброза легких,



предлагается алгоритм выявления пациентов, имеющих высокий риск прогрессирования.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Полученные автором диссертации результаты обладают научной новизной в отношении клинических аспектов в области внутренних болезней. Впервые исследованы и доказаны возможности капилляроскопии ногтевого ложа и интегральной оценки капилляроскопических изменений в диагностике прогрессирующего фиброза легких. Автором убедительно показано, что у пациентов с прогрессирующим фиброзом легких отмечается большая выраженность изменений капилляроскопической картины, а именно: в группе ИЗЛ с прогрессирующим фиброзом отмечено статистически значимое увеличение количества аваскулярных зон/мм ( $0,3[0,15-0,43]$  против  $0,16[0-0,3]$ ,  $p=0,026$ ) и доли пациентов с эритроцитарными стазами в просвете капилляров ( $89,2\%$  против  $67,3\%$ ,  $p=0,04$ ) в сравнении с непрогрессирующими ИЗЛ. Суммарный балл по шкале капилляроскопических изменений в группе ПФ-ИЗЛ составил  $5 [4-6]$ , что статистически значимо превышает подобный показатель в группе непрогрессирующих ИЗЛ:  $4 [3-5]$ , ( $p < 0,001$ ). Также в настоящем исследовании впервые в России изучена потенциальная диагностическая и прогностическая роль онкомаркеров СА 19-9 и СА 125 при интерстициальных заболеваниях легких. Установлено, что у пациентов с ПФ-ИЗЛ наблюдается значимо большая сывороточная концентрация СА 19-9 и СА 125, в сравнении с пациентами группы непрогрессирующих ИЗЛ, причем межгрупповые различия являются статистически значимыми,  $p<0,001$ . Получены неизвестные ранее данные о взаимосвязи капилляроскопических изменений, а также уровня онкомаркеров с

функциональными изменениями и выраженностью интерстициальных изменений по данным ВРКТ органов грудной клетки и УЗИ легких. Результаты, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, обладают высокой научной новизной и вносят вклад в пульмонологию.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Значимость полученных автором диссертации результатов для науки заключается в выявлении неизвестных ранее данных об использовании метода капилляроскопии и исследовании сывороточных онкомаркеров (карбогидратных антигенов СА 19-9 и СА 125) в диагностике прогрессирующего легочного фиброза, на основании которых автор диссертационного исследования предлагает научно обоснованный алгоритм диагностики и выявления пациентов с наибольшим риском развития прогрессирующего фиброза легких. Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что диссертация Е.И. Щепихина представляет собой законченный концептуальный и целостный научный труд, а полученные в результате проведенного исследования данные позволяют расширить существующие знания о роли периферической микроциркуляции при прогрессирующем легочном фиброзе, а данные о роли капилляроскопии и измерения сывороточного уровня онкомаркеров позволяют улучшить диагностику прогрессирующего легочного фиброза, а также получить потенциальные прогностические инструменты. Работа является прикладным научным исследованием, ее результаты могут быть применены для улучшения диагностики прогрессирующего фиброза при интерстициальных заболеваниях легких.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в**



## диссертации

Результаты и практические рекомендации диссертационной работы Е.И. Щепихина рекомендуются внедрять в практическую работу лечебных учреждений. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе циклов по пульмонологии, а также на курсах повышения квалификации врачей.

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет. Вопросов не возникло.

## Заключение

Диссертационная работа Щепихина Евгения Игоревича на тему «Совершенствование диагностики фиброобразования при интерстициальных заболеваниях легких», представленная на соискание учёной кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, решена важная научная задача по совершенствованию неинвазивной диагностики прогрессирующего фиброза при интерстициальных заболеваниях легких, путем изучения метода капилляроскопии ногтевого ложа, исследования сывороточных онкомаркеров СА 19-9 и СА 125, а также метаболитов внеклеточного матрикса, как биомаркеров прогрессирующего легочного фиброза. Автором предложен прогностический алгоритм выявления пациентов, имеющих наибольшие риски прогрессирования фиброза на территории легочного интерстиция. Результаты исследования имеют существенное значение для медицинской науки в целом и пульмонологии, в частности.

По актуальности, научной новизне, объему исследования, значению для пульмонологии представленная диссертация полностью соответствует критериям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Щепихин Евгений Игоревич заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология.

Диссертация и отзыв на нее обсуждены на заседании кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, протокол № 1 от «2» сентября 2024 года.

Заведующий кафедрой фтизиопульмонологии  
ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России,  
доктор медицинских наук (14.00.26. Фтизиатрия),

профессор

04.09.2024 =



Визель Александр Андреевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бултерова, 4  
Тел.: 8(843)236-06-52; факс: 8(843)236-06-52; электронная почта: rector@kazangmu.ru

Подпись доктора медицинских наук профессора А.А. Визеля удостоверяю:

Ученый секретарь

Ученого совета

доктор медицинских наук,

профессор



Мустафин Ильшат Ганиевич