

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Фоминой С. В. «Ультразвуковое исследование печени с использованием эхоконтрастных препаратов на основе гексафторида серы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Фоминой Светланы Викторовны посвящена двум важным проблемам: повышению эффективности ультразвуковой диагностики путем внедрения в клиническую практику контрастных веществ для диагностики очаговых образований печени и разработке и исследованиям отечественных, импортозамещающих эхоконтрастных лекарственных препаратов.

Актуальность работы не вызывает сомнений. Эффективность терапии и отдаленный прогноз заболевания напрямую зависят от своевременной и точной диагностики. Очаговые поражения печени включают в себя большое число как доброкачественных, так и злокачественных образований: гемангиомы, узловую фиброnodулярную гиперплазию печени, аденому, гепатоцеллюлярную карциному и метастатическое поражения. В России опыт использования эхоконтрастных препаратов ограничен, что связано с отсутствием препаратов данной группы отечественного производства и высокой стоимостью импортных. Таким образом, диссертационная работа Фоминой С.В. отражает как последние тенденции современной лучевой диагностики, так и реализацию задач по разработке отечественных лекарственных препаратов и импортозамещению.

Научная новизна и практическая значимость не подвергаются сомнению и заключаются в том, что установлены особенности визуализации метастазов печени после контрастного усиления в зависимости от васкуляризации и фазы исследования. Представлен инновационный отечественный эхоконтрастный лекарственный препарат с использованием нового состава поверхностно-активных веществ в качестве стабилизирующей системы, позволяющий получить долговременное контрастное усиление при ультразвуковых исследованиях. В экспериментальных исследованиях *in vivo* представлены аргументированные доказательства эффективности и безопасности использования отечественного эхоконтрастного препарата при очаговых образованиях печени у животных.

Достоверность и обоснованность результатов не вызывает сомнений, что подтверждается достаточным объемом клинического и экспериментального материала.

Автором представлены результаты исследования 35 пациентов с установленными онкологическими заболеваниями. Всем пациентам выполнено нативное ультразвуковое исследование печени и ультразвуковое исследование печени с высокоэффективным эхоконтрастным препаратом Соновью. Экспериментальная часть работы выполнена на пяти группах животных ($n=77$), у трех групп ($n=36$) было проведено экспериментальное моделирование очаговых поражений. Обоснованность полученных результатов подтверждается корректно выполненной статистической обработкой материала.

Содержание работы

Работа состоит из двух частей: первая часть клиническая, вторая экспериментальная. В первой части представлена оценка эффективности проведения эхоконтрастного ультразвукового исследования при метастатическом поражении печени, выявлены особенности у пациентов с онкологическими заболеваниями. Во второй части автор представляет доклинические исследования отечественного эхоконтрастного препарата, оценке его эффективности, фармакокинетики и безопасности применения.

Работа написана в традиционном стиле с тщательной и вдумчивой оценкой полученных результатов, изложена на 115 страницах машинописного текста, содержит 19 таблиц, иллюстрирована 31 рисунком и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 139 литературных источников, из которых 24 отечественных и 115 зарубежных публикаций.

Во введении аргументированно отражена актуальность исследования, обоснована его необходимость и важность. Показана острая необходимость использования эхоконтрастных препаратов при ультразвуковых исследованиях печени. Введение содержит необходимые пункты научной новизны, практической значимости, положения выносимые на защиту, а также представлены данные по апробации работы.

Цели и задачи конкретны, отражают масштаб исследований. Положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно и согласуются с новизной исследования.

В первой главе диссертации описаны принципы получения контрастного усиления при ультразвуковом исследовании, представлены данные о диагностических возможностях использования эхоконтрастных препаратов, а также приведена характеристика современных эхоконтрастов.

Литературный обзор имеет единую концепцию и план написания. Он достаточен по объему, содержит элементы анализа представленных данных с вынесением нерешенных вопросов и обоснованием актуальности проводимого исследования.

Вторая глава традиционно содержит описание материала и методов клинического и экспериментального исследований. Глава структурирована на 7 разделов. Автором подробно представлены данные о характере очаговых образований печени при нативном и постконтрастном ультразвуковом исследовании у пациентов. Описан состав отечественного контрастного препарата. Автором наглядно представлен дизайн экспериментального исследования. Описаны экспериментальные модели, приведены данные о формировании очаговых образований печени у животных. Полно и обстоятельно описана методология фармакокинетических и токсикологических исследований. Текст иллюстрирован таблицами и рисунками.

Третья глава посвящена описанию собственных результатов исследования, содержит 11 разделов, хорошо иллюстрирована. В разделе клинические исследования подробно описаны результаты нативного и постконтрастного ультразвукового исследования печени у 35 пациентов онкологического профиля.

В разделе экспериментальных исследований подробно представлены результаты постконтрастного ультразвукового исследования печени у животных пяти групп, подробно описаны характеристики очаговых образований печени на экспериментальных моделях. В разделе гистологических исследований представлена верификация очаговых образований печени у экспериментальных животных. В разделе фармакокинетики изложены значения основных показателей и эффектов после однократного и многократного введения исследуемого средства. В разделе безопасности лекарственного средства представлены данные острой и хронической токсичности, доказывающие безопасность использования отечественного контрастного препарата.

Иллюстративный материал не только украшает диссертацию, но помогают более конкретно представить возможности использования эхоконтрастных препаратов при ультразвуковых исследованиях.

Результаты, полученные Фоминой С.В. в ходе исследования, не только подтверждают известные факты о патогенезе опухолевого роста, о преобладании гиповаскулярных метастазов, но и актуализируют ряд вопросов о сложности оценки васкуляризации множественных метастазов в артериальную фазу, решение которых имеет важное клиническое значение в части определения тактики лечения. Оригинальным результатом работы является оценка диагностических возможностей отечественного эхоконтрастного препарата на модели очаговых образований печени. Для доказательства

была сформирована модель очагового поражения печени, с гистологической верификацией очагов. Экспериментальное исследование проведено на достаточном количестве животных в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований под ред. Миронова А.Н..

Заключение диссертации хорошо отражает проведённую работу. Автор приводит сравнительную характеристику полученных в ходе диссертационного исследования данных, вдумчиво и глубоко их анализирует.

Выводы логичны, соответствуют цели и задачам исследования.

Основные положения диссертации опубликованы в 13 работах, из них 4 статьи в журналах, рецензируемых ВАК и 1 патент.

Результаты исследования применяются в работе отделения ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, в учебном процессе кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Принципиальных замечаний и возражений к представленной диссертационной работе у оппонента нет. Однако, по мнению оппонента в главе 4 (Обсуждение полученных результатов) неуместно на трёх страницах продолжать обзор научной литературы на тему эхоконтрастирования в ультразвуковой диагностике и применяемых диагностических препаратов. В разделе практические рекомендации автор на основании выполненной работы, ограничивается тезисами о преимуществах и особенностях методологии эхоконтрастирования при ультразвуковом исследовании печени, незаслуженно умалчивая особенности фармакокинетики, эффективности и токсичности препарата. Данные замечания не являются принципиальными, и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Вопросы:

1. Вами достаточно подробно описан состав лекарственного препарата, очевидно, что у него есть отличия по составу мембраны микропузырьков от препарата «Соновью» и это подтверждается фактом получения патента. Какие недостатки или, напротив, преимущества у исследуемого Вами препарата в отношении импортных аналогов?
2. Вами добросовестно и подробно изучена фармакокинетика исследуемого препарата, наряду с этим, в инструкции по медицинскому применению препарата «Соновью» информация ограничена периодом полувыведения и характером элиминации. Ваши исследования фармакокинетики будут иметь только академический интерес или позволят сформировать конкурентные рыночные позиции в части мотивированных преимуществ?

Диссертация

По своей научной и практической значимости диссертационная работа соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (от 24.09.2013г. №842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присвоения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Подпись заверяю. Учёный секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор Осипенко Д.Ф.

10.07.2017 г.



