

## Сведения о результатах публичной защиты

Булатовой Ирины Анатольевны на тему: «Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клиничко – лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии» по специальности 14.01.04 – внутренние болезни на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

### Решение диссертационного совета Д 208.067.03

на заседании 01 июля 2016 года диссертационный совет принял решение присудить Булатовой И.А. ученую степень доктора медицинских наук.

На заседании присутствовали члены диссертационного совета:

1. Заривчацкий Михаил Федорович (14.01.17 – хирургия, медицинские науки) – д.м.н., профессор, председатель диссертационного совета;
2. Денисов Александр Сергеевич (14.01.15 – травматология и ортопедия, медицинские науки) – д.м.н. профессор, заместитель председателя диссертационного совета;
3. Малютина Наталья Николаевна (14.01.04 – внутренние болезни, медицинские науки) – д.м.н., профессор, ученый секретарь диссертационного совета;
4. Баландина Ирина Анатольевна (14.01.17 – хирургия, медицинские науки) – д.м.н., профессор;
5. Барламов Павел Николаевич (14.01.04 – внутренние болезни, медицинские науки) – д.м.н., доцент;
6. Белокрылов Николай Михайлович (14.01.15 – травматология и ортопедия, медицинские науки) – д.м.н.;
7. Бердюгин Кирилл Александрович (14.01.15 – травматология и ортопедия, медицинские науки) – д.м.н., доцент;
8. Головской Борис Васильевич (14.01.04 – внутренние болезни, медицинские науки) – д.м.н., профессор;
9. Желобов Владимир Геннадьевич (14.01.04 – внутренние болезни, медицинские науки) – д.м.н., профессор;
10. Зиньковская Татьяна Михайловна (14.01.04 – внутренние болезни, медицинские науки) – д.м.н., профессор;
11. Козюков Владимир Григорьевич (14.01.15 – травматология и ортопедия, медицинские науки) – д.м.н., доцент;
12. Котельникова Людмила Павловна (14.01.17 – хирургия, медицинские науки) – д.м.н., профессор;
13. Ладейщиков Вячеслав Михайлович (14.01.15 – травматология и ортопедия) – д.м.н., доцент;

14. Никитин Николай Александрович (14.01.17 – хирургия, медицинские науки) – д.м.н., профессор;
15. Плаксин Сергей Александрович (14.01.17 – хирургия, медицинские науки) – д.м.н., профессор;
16. Смирнова Елена Николаевна (14.01.04 – внутренние болезни, медицинские науки) – д.м.н., профессор;
17. Стяжкина Светлана Николаевна (14.01.17 – хирургия, медицинские науки) – д.м.н., профессор;
18. Токарев Александр Емельянович (14.01.15 – травматология и ортопедия, медицинские науки) – д.м.н., профессор;
19. Чернышова Татьяна Николаевна (14.01.04 – внутренние болезни, медицинские науки) – д.м.н., профессор;
20. Щеколова Наталья Борисовна (14.01.15 – травматология и ортопедия, медицинские науки) – д.м.н., профессор.

**По диссертации принято следующее заключение:**

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

*разработана* научная концепция, дополняющая существующую гипотезу патогенеза развития и прогрессирования фиброза печени, связанная с активацией процессов перекисного окисления липидов, увеличением выработки провоспалительных цитокинов, нарушением обмена железа, неадекватными механизмами патологической регенерации и сосудистой перестройки, метаболическими нарушениями и истощением механизмов антиоксидантной защиты, с учетом генетической характеристики пациента, которая определяет индивидуальные особенности поражения печени и прогноз заболевания;

*предложен* комплексный подход к обследованию больных с фиброзом печени различного генеза, позволяющий на основании доказанных маркеров фиброза и воспаления определить стадию процесса, прогнозировать прогрессирование и скорость развития фиброза, а также моделировать эффективность терапии и спланировать проведение индивидуальных лечебных мероприятий;

*доказана* научная перспективность и практическая значимость использования новых разработок, касающихся роли механизмов патологической регенерации и неоангиогенеза, процессов перекисидации липидов, антиоксидантных ферментов, провоспалительных цитокинов, обмена железа, метаболических нарушений и полиморфизмов генов в развитии и прогрессировании фиброза печени для фундаментальной и прикладной гастроэнтерологии и гепатологии;

*введен* для практического использования новый диагностический алгоритм и рассчитаны пороговые значения ряда лабораторных маркеров, определяющие стадию и скорость прогрессирования фиброза печени, риск развития цирроза у пациентов с хроническими заболеваниями печени, а

также оценку антифибротического эффекта этиотропной терапии хронического гепатита.

*Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:*

*доказаны* положения, вносящие вклад в расширение представлений об универсальности механизмов развития и прогрессирования фиброза при хронических заболеваниях печени вирусной и алкогольной этиологии; сформулирована концепция влияния патогенетических и генетических факторов на скорость развития фиброза печени; обнаружены значимые связи между величиной маркеров фиброза, патологической регенерации, воспаления и параметрами структурного состояния печени; выделены наиболее значимые лабораторные тесты для характеристики стадийности фиброза печени; доказана высокая предикторная ценность маркеров фиброза и воспаления для прогнозирования риска развития цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита; выделены лабораторные критерии оценки антифибротического эффекта этиотропной терапии хронического гепатита; впервые установлено, что полиморфизмы ряда генов (каталазы, глутатионпероксидазы и васкулоэндотелиального фактора роста) определяют индивидуальные особенности поражения печени и найдены аллели, ассоциированные с прогрессирующим типом течения хронического гепатита;

*применительно к проблематике диссертации* результативно использован комплекс существующих базовых лабораторных (с привлечением методик иммуноферментного анализа, иммунохемилюминисцентного анализа, полимеразной цепной реакции), инструментальных, морфологических и генетических методов исследования, по итогам которых разработаны практические рекомендации по оптимизации обследования и мониторинга терапии больных хроническими заболеваниями печени;

*изложены* аргументы, свидетельствующие о высокой диагностической и прогностической значимости прямых и непрямых сывороточных маркеров фиброза для характеристики его стадийности, предикторов скорости прогрессирования фиброза, для прогнозирования риска развития цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита, а также для оценки обратного развития фиброза при этиотропной терапии хронического гепатита; и доказательства роли полиморфизмов генов, определяющих индивидуальные особенности поражения печени;

*раскрыты* и проанализированы проблемы, усугубляющие развитие фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями печени различного генеза;

*представлены* доказательства улучшения структурного и

функционального состояния печени при терапии отечественным препаратом интерферона короткого действия, сопоставимыми с результатами, полученными при лечении зарубежным пролонгированным интерфероном;

*изучена* взаимосвязь между непрямыми и прямыми маркерами фиброза, показателями патологической регенерации, воспаления, перекисидации липидов, обмена железа, антиоксидантными ферментами и структурно-функциональными параметрами печени при хронических заболеваниях вирусного и алкогольного генеза; установлено увеличение ряда показателей в зависимости от выраженности и темпа прогрессирования фиброза печени; обнаружена связь между повышением уровня сывороточных показателей фиброза и патологической регенерации с высокой скоростью развития фиброза; изучены взаимосвязи полиморфизмов генов с продукцией факторов; обнаружены ассоциации аллельных вариаций изучаемых генов с концентрацией патогенетически значимых веществ при хроническом гепатите; изучена динамика структурно-функциональных изменений печени на фоне этиотропной терапии фиброза;

*проведена* модернизация алгоритма обследования пациентов с хроническими заболеваниями печени с использованием установленных количественных показателей сывороточных не прямых и прямых маркеров фиброза, воспаления, функциональных печеночных тестов, расчета скорости развития фиброза, эластографических параметров печени и исследовании полиморфизмов генов.

***Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:***

*разработана* математическая модель, позволяющая рассчитать индекс фиброза и установить стадию фиброза печени с использованием его не прямых маркеров у пациентов с хроническим гепатитом;

*внедрены* новая методика лабораторного обследования пациентов с хроническими заболеваниями печени и методические рекомендации для врачей терапевтического профиля по неинвазивной диагностике фиброза печени на уровне краевых (ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница») и городских (ГБУЗ ПК «Клиническая медико-санитарная часть №1») терапевтических клиник, федеральных центров (ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России), а также в высших медицинских учебных учреждениях (ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБОУ ВПО «Кировская государственная

медицинская академия» Минздрава России);

*определены* неинвазивные лабораторные критерии, которые могут быть использованы для стратификации стадий фиброза печени, прогнозирования скорости его прогрессирования, оценки риска развития цирроза печени и мониторинга обратного развития фиброза при этиотропной терапии;

*создан* алгоритм неинвазивной диагностики фиброза печени с верификацией его стадии, скорости прогрессирования и определения эффективности этиотропной терапии с учетом фонового структурно-функционального состояния печени, включающий лабораторные и генетические тесты у пациентов с хроническими заболеваниями печени, обеспечивающий персонифицированный подход к ведению данной категории больных;

*представлена* система практических рекомендаций и предложения по совершенствованию неинвазивной диагностики фиброза печени у пациентов с хроническими заболеваниями.

#### ***Оценка достоверности результатов исследования выявила:***

*результаты* получены на сертифицированном оборудовании и легко воспроизводимы в реальной клинической практике;

*теория* построена на известных, проверяемых данных и согласуется с опубликованными экспериментальными клиническими данными по теме диссертации;

*идея базируется* на подробном анализе большого количества данных отечественных и зарубежных исследований и обобщении передового клинического опыта по ведению пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии;

*использовано* сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике, протоколов и алгоритмов ведения больных с хроническими заболеваниями печени, разработанных в других регионах Российской Федерации;

*установлено* совпадение авторских результатов с данными ряда исследователей в части изменения уровня показателей прямых маркеров фиброза у пациентов с различными стадиями фиброза печени, а также необходимости комплексной оценки функционирования печени с выделением в каждом конкретном случае факторов прогрессирования фиброза, что свидетельствует о доказанности и аргументированности отражающих содержание диссертационной работы выводов;

*использованы* современные методики сбора и обработки исходной информации: клинические, лабораторно-инструментальные, генетические и статистические, в том числе с применением сравнительного, корреляционного, частотного, регрессионного анализов с построением математической модели множественной регрессии, расчетом отношения шансов и определением моделей наследования, которые проводились с помощью статистического пакета «STATISTICA 6.0 for Windows (StatSoft, USA)». объем наблюдений составил 270 человек, из которых 170 вошли в основную группу с хроническими заболеваниями печени, 100 – в контрольную и 50 пациентов находились под динамическим наблюдением, что является достаточным.

*Личный вклад соискателя состоит* в участии на всех этапах выполненной работы, включая литературный поиск и анализ публикаций по теме диссертации, разработку дизайна исследования и выбора комплекса диагностических методик для реализации его задач. Динамическое наблюдение за пациентами, организация и проведение лабораторных исследований, создание компьютерной базы, статистическая обработка результатов, анализ фактического материала, обобщение и интерпретация полученных данных, а также подготовка публикаций по выполненной работе проведены лично автором.

Диссертация написана автором самостоятельно, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, рациональной методологической платформы, основной идейной линии, взаимосвязями задач и выводов и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты исследования.

Диссертация Булатовой Ирины Анатольевны «Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клинико – лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии» представляет собой законченную научно – квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований дано новое решение актуальной проблемы внутренних болезней, касающейся вопросов патогенеза, диагностики и мониторинга терапии фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями печени. По объему исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

На заседании 01 июля 2016 г. диссертационный совет принял решение присудить Булатовой И.А. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 7 докторов наук по специальности защищаемой диссертации 14.01.04 – внутренние болезни, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 20, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель

диссертационного совета  
д.м.н., профессор

 Заривчацкий Михаил Федорович

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
д.м.н., профессор

 Малютина Наталья Николаевна

04.07.2016г.