

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.072.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 10 февраля 2020 г. № 1

О присуждении Шархун Ольге Олеговне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Формирование кардиометаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с инсулинорезистентностью» по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни принята к защите 08.11.2019г., протокол № 4, диссертационным советом Д 208.072.01 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ № 160/нк от 01.04.2014г.), адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Шархун Ольга Олеговна, 1973 года рождения, в 1996 году окончила лечебно-профилактический факультет Омской государственной медицинской академии в 1996 году по специальности «Лечебное дело». В 1996-1998 гг. обучалась в клинической ординатуре по специальности «Терапия». В 1998 году защитила кандидатскую диссертацию на тему «Морфологические эквиваленты синдрома раздраженного кишечника

(биопсийное исследование)» в Диссертационном совете Д 208.065.04 на базе Омской государственной медицинской академии.

С 2004 года работает в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре терапии и семейной медицины (с 01.01.2020 года – кафедра терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины) факультета дополнительного профессионального образования сначала в должности ассистента кафедры (2004-2006гг.), с 2006 года по настоящее время – в должности доцента кафедры. В 2009 году присвоено ученое звание доцента по кафедре терапии и семейной медицины.

Диссертация выполнена на кафедре терапии и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Ройтберг Григорий Ефимович – академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Трошина Екатерина Анатольевна – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, заместитель

директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Маевская Марина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);

Полунина Татьяна Евгеньевна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), в своем положительном заключении (Протокол № 3 от 18 декабря 2019 года), подписанном доктором медицинских наук, профессором Небиеридзе Давидом Васильевичем, руководителем Отдела профилактики метаболических нарушений ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, утвержденном доктором медицинских наук, профессором, член-корреспондентом Российской академии наук Драпкиной Оксаной

Михайловной, директором ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, указал, что диссертационная работа Шархун Ольги Олеговны «Формирование кардиометаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с инсулинорезистентностью», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, является завершенным научно-квалификационным трудом по актуальной теме, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение важной фундаментальной современной проблемы – определение патогенетических механизмов, лежащих в основе изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью, имеющей существенное значение для современной медицины. Работа выполнена при научном консультировании академиком Российской академии наук, доктором медицинских наук, профессором Ройтбергом Григорием Ефимовичем. Научная и практическая значимость работы, ее высокий методический уровень и несомненная новизна, позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа Шархун Ольги Олеговны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748), а ее автор достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Выбор официальных оппонентов обоснован тем, что член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор Трошина Екатерина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Маевская Марина Викторовна, доктор медицинских наук, доцент Полунина Татьяна Евгеньевна являются ведущими специалистами в области

диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с инсулинорезистентностью; оппоненты известны своими работами по тематике, представленной к защите диссертации, в рецензируемых журналах.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации известен своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации, способен оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дал свое согласие.

Соискатель имеет 29 научных работ, в том числе 17 статей в рецензируемых журналах. Имеется патент на изобретение № 2493566 «Способ скрининговой диагностики инсулинорезистентности». Исследование пациентов, анализ полученных результатов и написание статей осуществлены лично соискателем. Общий объем публикаций составил 8,9 печатных листа и содержит 94 % авторского вклада. Оригинальность работы согласно системе «Антиплагиат» составляет 90,98%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Шархун, О.О. Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита / Г. Е. Ройтберг, О.О. Шархун, Н. В. Кондратова, Т. И. Ушакова // Гепатология. – 2005. – № 5. – С. 30-35.
2. Шархун, О.О. Связь неалкогольной жировой болезни печени с факторами риска развития атеросклероза / Г. Е. Ройтберг, О.О. Шархун, О. Е. Платонова, Т. И. Ушакова // Вестник российского государственного медицинского университета. – 2008. – № 6. – С. 8-10.
3. Шархун, О.О. Интегральный подход к диагностике метаболического синдрома в клинической практике / Г. Е. Ройтберг, Т. И. Ушакова, О.О. Шархун, Ж. В. Дорош // Кардиология. – 2012. – № 10 (т.52). – с. 45-50.

4. Шархун, О.О. Неинвазивные методы в диагностике стеатоза и фиброза при неалкогольной жировой болезни печени / Г. Е. Ройтберг, Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская, О.О. Шархун, Т. И. Ушакова, О. Е. Платонова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 7. – С. 3-9.
5. Шархун, О.О. Способ скрининговой диагностики инсулинорезистентности / Г. Е. Ройтберг, Т. И. Ушакова, Ж. В. Дорош, О.О. Шархун, Е. А. Трубино // Патент на изобретение RUS 2493566 20.09.2013.
6. Шархун, О.О. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, О.О. Шархун, Т. И. Ушакова, Е. А. Трубино // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 3 (т.10). – С. 264-274.
7. Шархун, О.О. Диагностические возможности мониторинга фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени / Г. Е. Ройтберг, О.О. Шархун // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 2 (102). – С. 64-65.
8. Шархун, О.О. Новый метаболический индекс в диагностике инсулинорезистентности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Г. Е. Ройтберг, О.О. Шархун, Ж. В. Дорош // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – №12(112). – С. 13-19.
9. Шархун, О.О. Новый метод скрининговой диагностики инсулинорезистентности / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, О.О. Шархун// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – № 9 (т.158). – С. 389-392.
10. Шархун, О.О. Влияние инсулинорезистентности на формирование и прогрессирование компонентов метаболического синдрома (итоги пятилетнего исследования) / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, О.О. Шархун // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 2 (т.11). – С. 132-138.

11. Roytberg, G. E. A new method for screening diagnosis of insulin resistance / G. E. Roytberg, Z. V. Dorosh, O. O. Sharkhun // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2015. – № 3 (т.158). – С. 397-400.
12. Шархун, О.О. Оценка факторов риска неалкогольной жировой болезни печени / Г. Е. Ройтберг, О.О. Шархун // Лечащий врач. – 2017. – № 1. – с. 58-62.
13. Шархун, О.О. Особенности прогрессирования поражения печени при инсулинорезистентности / Г. Е. Ройтберг, О.О. Шархун // Медицина. – 2017. – т. 5. – № 1 (17). – С. 99-107.
14. Шархун, О.О. Возможности эластометрии и биохимических маркеров в диагностике фиброза печени / Г. Е. Ройтберг, О.О. Шархун // Медицинский альманах. – 2017. – № 1 (46). – С. 65-68.
15. Шархун, О. О. Основные стратегии ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью и инсулинорезистентностью / О. О. Шархун // В сборнике: актуальные вопросы медицинской практики. Сборник научных трудов. – Москва, 2018. – С. 3-8.
16. Шархун, О.О. Клинические исходы у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью через 5 лет наблюдения / Г. Е. Ройтберг, О.О. Шархун // Справочник врача общей практики. – 2018. – № 5. – С. 57-63.
17. Шархун, О.О. Ведение пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в практике врача первичного звена / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Справочник врача общей практики. – 2018. – № 5. – С. 44-49.

На автореферат поступили отзывы от:

Мартынова Анатолия Ивановича – Академика Российской академии наук, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический

университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности и научной новизны представленного исследования, практической значимости. Отмечается, что работа является законченным научно-исследовательским трудом, характеризуется высокой степенью научной новизны и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Арутюнова Григория Павловича – член-корреспондента Российской академии наук, доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного врача Российской Федерации, Главного внештатного специалиста-терапевта Департамента здравоохранения города Москвы, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв на автореферат содержит оценку важности исследуемой задачи, достоверности, научной и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что представленные в автореферате данные свидетельствуют о доказательности, достоверности и обоснованности основных положений и выводов диссертации. Диссертационная работа по актуальности, методическому уровню, научной новизне полученных результатов, а также с учетом их практической значимости полностью соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Струтынского Андрея Владиславовича – доктора медицинских наук, профессора, Лауреата премии Правительства Российской Федерации,

заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв на автореферат отмечает актуальность и научную новизну диссертационного исследования. Выводы информативны, соответствуют поставленным задачам, а практические рекомендации являются логичным продолжением основных положений, выносимых на защиту. Автореферат создает положительное впечатление о выполненной диссертационной работе, полностью отражая основные аспекты исследования. Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Туркиной Светланы Владимировны – доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Отзыв на автореферат содержит оценку конкретной цели исследования, задач и полностью соответствующих им выводов. Отмечено важное значение полученных результатов исследования для практики; в работе определены критерии для формирования групп пациентов с повышенным риском кардиометаболических нарушений с учетом особенностей патогенеза неалкогольной жировой болезни печени; предложен простой и доступный Метаболический индекс, позволяющий на этапе скрининга с высокой чувствительностью выявить пациентов и сформировать группу риска, требующую дополнительного обследования для выявления неалкогольной

жировой болезни печени и инсулинорезистентности. Диссертация является самостоятельным законченным трудом, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Долгушиной Анастасии Ильиничны – доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности, научной новизне, прикладной значимости, достоверности полученных данных и выполнена на высоком методологическом уровне. Автором были использованы современные методы диагностики. Диссертация является самостоятельным законченным трудом, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- проведена комплексная оценка кардиометаболических факторов риска, а также состояния печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и инсулинорезистентностью в сравнении с пациентами с НАЖБП без инсулинорезистентности;

- доказано, что среди пациентов с НАЖБП наиболее прогностически неблагоприятной группой в отношении развития нарушений углеводного и липидного обменов, развития атеросклероза, прогрессирования поражения печени является группа с НАЖБП в сочетании с инсулинорезистентностью по сравнению с пациентами с НАЖБП без инсулинорезистентности, что

подтверждается также большей частотой встречаемости метаболического синдрома в этой группе пациентов;

- предложен комплексный подход и разработан алгоритм обследования, диагностики и диспансерного наблюдения пациентов с НАЖБП с учетом клинико-патогенетических особенностей повреждения печени при инсулинорезистентности, обеспечивающий выбор адекватных и своевременных лечебно-профилактических мероприятий;

- обосновано применение комбинации метформина и витамин Е у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и инсулинорезистентностью и назначение монотерапии витамином Е у пациентов с изолированным стеатогепатитом. Показана эффективность применения указанной терапии в течение 6 месяцев. Продемонстрирована значимость модификации образа жизни в лечении разных форм НАЖБП.

- описаны в динамике через 5 лет клинические исходы у пациентов с НАЖБП и инсулинорезистентностью в виде отдельных нозологических форм и их коморбидных сочетаний.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказано наличие гепатокардиальных связей у пациентов с НАЖБП и инсулинорезистентностью в виде развития дезадаптивного ремоделирования и диастолической дисфункции, раннего атеросклероза, реализующиеся формированием артериальной гипертензии и нарушения сердечного ритма в течение 5 лет наблюдения;

- установлено, что в основе формирующихся гепатокардиальных связей у пациентов с НАЖБП и инсулинорезистентностью лежит метаболическая миокардиальная дисфункция; показано, что при наличии системной инсулинорезистентности метаболические процессы нарушаются не только в печеночных клетках, но и в клетках сердечной мышцы, изменяется перфузия и скорость утилизации глюкозы, ее трансмембранный перенос в кардиомиоциты, нарушаются обменные процессы, приводящие к структурно-

функциональным нарушениям миокарда. НАЖБП становится предиктором нарушений функции сердца в результате ухудшения обмена глюкозы в кардиомиоцитах;

- доказана ведущая роль инсулинорезистентности и абдоминального ожирения в формировании НАЖБП, при этом шансы развития жирового гепатоза у пациентов с инсулинорезистентностью в 2,2 раза выше, чем у пациентов с ожирением.

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

- определены критерии для формирования групп пациентов с повышенным риском кардиометаболических нарушений с учетом особенностей патогенеза НАЖБП;

- предложен простой и доступный Метаболический индекс, позволяющий на этапе скрининга с высокой чувствительностью выявить пациентов и сформировать группу риска, требующую дополнительного обследования для выявления НАЖБП и инсулинорезистентности;

- основные положения диссертационной работы внедрены и используются в практике лечебно-диагностической и профилактической деятельности клиники АО «Медицина» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени В. П. Демикова Департамента здравоохранения города Москвы»;

- результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики лечебного факультета и кафедре терапии и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что исследование выполнено на высоком научном и методическом уровне, научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала, включающего 1985 пациентов на 1 этапе исследования, 1064 пациента на 2 этапе и 627 пациентов на 3 этапе исследования через 5 лет наблюдения. В работе использованы современные высокоинформативные методы исследования, современные методики сбора и обработки информации, что позволило в полной мере решить поставленные задачи. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Практические рекомендации проверены в работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени В. П. Демихова Департамента здравоохранения города Москвы», клиники АО «Медицина» (г. Москва). По материалам диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе 17 статей в рецензируемых журналах, в которых отражены главные результаты диссертации, выводы и рекомендации автора, имеется патент на изобретение № 2493566 «Способ скрининговой диагностики инсулинорезистентности».

Личный вклад соискателя состоит в том, что все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, так и при сборе первичных данных, проведении исследований, обработке, анализе и обобщении полученных результатов для написания и оформления рукописи. Автором лично сформирована программа исследования, разработаны первичные учетные документы, определён индивидуальный план обследования пациентов на всех этапах исследования, проведена комплексная оценка полученных результатов, даны рекомендации по медикаментозным и немедикаментозным методам лечения; выполнен статистический анализ данных, разработана концепция и алгоритм

диагностики, профилактики и лечения пациентов. Участие автора составляет: сбор первичных материалов, клиническое обследование пациентов и комплексный анализ результатов, Анализ и обобщение материалов по всем направлениям исследования проведены лично автором.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, концептуальности и взаимосвязи выводов, которые квалифицируются как решение научной проблемы понимания патофизиологических основ структурно-функциональных изменений сердца, его ремоделирования у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью, имеющей важное значение для специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Шархун Ольги Олеговны «Формирование кардиометаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с инсулинорезистентностью», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, является законченным научно-квалификационным трудом, соответствующим критериям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., от 02.08.2016 г. № 748). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 10 февраля 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Шархун Ольге Олеговне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 11 докторов наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: «за» присуждение ученой степени – 19, «против» присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Н. Г. Потешкина

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

А. С. Духанин

11.02.2020 г.

