

## **Решение диссертационного совета Д 208.090.02**

от 16 февраля 2016 г., протокол № 326

Рассмотрев докторскую диссертацию Манаповой Эльвиры Равиловны на тему: «КЛИНИКО-ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВГС-МОНО И СОЧЕТАННОЙ ВГС/ВИЧ ИНФЕКЦИЙ, ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С» по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни, представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук, диссертационный совет Д 208.090.02 пришёл к выводу, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 и принял решение присудить Манаповой Э.Р. ученую степень доктора медицинских наук по специальности: 14.01.09 – инфекционные болезни.

На заседании при защите диссертации присутствовали Илькович М.М., Федосеев Г.Б., Александров А.Л., Антонова Т.В., Беляева Т.В., Гембицкая Т.Е., Журкин А.Т., Кокосов А.Н., Кузубова Н.А., Лиознов Д.А., Петрова М.А., Сологуб Т.В., Титова О.Н., Трофимов В.А., Эсауленко Е.В., Яковлев В.А.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.090.02, НА БАЗЕ ГБОУ ВПО «ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ**

решение диссертационного совета от 16 февраля 2016 г. №326 о  
присуждении Манаповой Эльвире Равиловне гр. России ученой степени  
доктора медицинских наук.

Диссертация «КЛИНИКО-ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВГС-МОНО И СОЧЕТАННОЙ ВГС/ВИЧ ИНФЕКЦИЙ, ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С» по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни принята к защите 20 октября 2015 года протокол № 320 диссертационным советом Д 208.090.02 на базе ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России 197022 СПб ул. Льва Толстого д. 6-8, приказ о создании диссертационного совета № 2059-1996 от 05.10.2009.

Соискатель Манапова Эльвира Равиловна, 20.03.1974 года рождения, в 1998 году окончила Казанский государственный медицинский университет. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: «Низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение в комплексной терапии вирусных гепатитов В, С и коинфекции HCV+HIV» защитила в 2005 г. при ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (год утверждения - 2005, номер диплома к.м.н. – КТ № 153907).

Работает ассистентом кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета Минздрава России (420012 г.Казань ул. Бутлерова д. 49, тел. (832)-236-06-52 [www.kgmu.kcn.ru](http://www.kgmu.kcn.ru)).

Диссертация выполнена на кафедре инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета Минздрава России.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета Минздрава России – Фазылов Вильдан Хайруллаевич.

Официальные оппоненты:

Яковлев Алексей Авенирович, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ, кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии; заведующий (199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб. д. 9. Тел. +7-812-328-20-00; [spbu@spbu.ru](mailto:spbu@spbu.ru)).

Степанова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; заместитель главного врача по медицинской части (г. Санкт-Петербург, наб. Обводного кан., д. 179 А,Б. Тел. +7-812-786-35-55, факс +7-812-495-99-72; [aidscentr@zdrav.spb.ru](mailto:aidscentr@zdrav.spb.ru)).

Тимченко Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кафедра инфекционных болезней у детей им. профессора М.Г. Данилевича; заведующий (194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2. Тел. +7-812-295-26-55, факс +7-812-295-40-85; [spb@gpma.ru](mailto:spb@gpma.ru)).

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125993, Москва, ул. Баррикадная, д.211; 8(499)-252-21-04; [gtaro@gtaro.ru](mailto:gtaro@gtaro.ru)) в своем положительном заключении, подписанном заведующей кафедрой инфекционных болезней, доктором медицинских наук, профессором Беляевой Наталией Михайловной,

указала, что диссертация представляет собой законченную, научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 20.09.2013 № 842.

Соискатель имеет 60 печатных работ, в том числе 19 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Манапова Э.Р. Поиск возможных предикторов стойкого вирусологического ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С/Э.Р. Манапова, В.Х. Фазылов// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 63-67.

2. Клинико-иммунологический и цитокиновый профиль у пациентов ВИЧ-инфекцией на ранних сроках заболевания при различных путях инфицирования / В. Х. Фазылов, Э.Р. Манапова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 35-40.

3. Фазылов В. Х. Применение рекомбинантного интерлейкина-1в в лечении хронического гепатита С у пациентов, не ответивших на первичную противовирусную терапию / В. Х. Фазылов, С. В. Ткачева, Э. Р. Манапова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 10 (110) – С. 64-69.

4. Сравнительный анализ распределения генотипов интерлейкина-28В у больных хроническим гепатитом С, ВИЧ-инфекцией и при их сочетании / В. Х. Фазылов, Э.Р. Манапова [и др.] // Инфекционные болезни – 2015. – Т. 13, № 1 – С. 15-19.

5. Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов, не ответивших на предыдущее лечение, с учетом генотипирования по интерлейкину-28В / В. Х. Фазылов, Э.Р. Манапова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 28-31.

На автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от Натальи Николаевны Воробьёвой, заведующая кафедрой инфекционных болезней государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А.Вагнера», доктор медицинских наук, профессор.

2. Отзыв от Ольги Владимировны Корочкиной, заведующая кафедрой инфекционных болезней Нижегородской медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор.

3. Отзыв от Алексея Александровича Суздальцева, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарского государственного медицинского университета», доктор медицинских наук, профессор.

4. Отзыв от Дамира Асхатовича Валишина, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИПО государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирского государственного медицинского университета», доктор медицинских наук, профессор.

5. Отзыв от Юрия Васильевича Мартынова, доктора медицинских наук, профессора кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Все отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается направлением их научной деятельности – иммуногенетические подходы в терапии ВГС и ВИЧ-инфекций, соответствующим теме диссертации и компетенцией в вопросах патогенеза и лечения ВГС и ВИЧ-инфекций.

**Диссертационный совет отмечает**, что на основании выполненных соискателем исследований:

*разработана* научная концепция о стратегиях персонализированного мониторинга противовирусной терапии хронического гепатита С на основе определения диагностических взаимосвязей иммуноциткинового и иммуногенетического статусов при моно ВГС и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциях.

*Предложены* оригинальные суждения о клинико-иммунологических особенностях с ранних сроков заболевания (до 1 года) при различных путях инфицирования ВИЧ-инфекцией, с представлением значения генотипов по ИЛ-28В при ВГС, ВГС/ВИЧ-инфекциях и определением их роли при различных схемах ПВТ ХГС.

*Доказана* перспективность использования новых схем противовирусной терапии (ПВТ) ХГС ИФН- $\alpha$  в сочетании с рибавирином, коррекции нежелательных явлений.

*Введены* схемы комбинированной ПВТ ХГС с использованием индукционного метода введения Ст-ИФН-альфа в сочетании с рибавирином, в том числе с включением рекомбинантного интерлейкина-1 $\beta$  и интерферона- $\gamma$  у пациентов, не ответивших на предшествующее лечение.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

*представлено* патогенетическое обоснование иммунологической дисфункции с участием ведущих цитокинов в межклеточном взаимодействии при естественном течении сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ в сравнении с ВИЧ-моноинфекцией, особенно на ранних сроках инфицирования (до 1 года), а также мониторинга ПВТ ХГС в достижении СВО; определены ведущие генотипы по ИЛ-28В на этапе планирования анти-НСV терапии, имеющие взаимосвязи с вирусной нагрузкой и генотипами ВГС, активностью воспалительного процесса (АлАТ) и путями передачи ВИЧ и ВГС.

*установлены* эффективность комбинированной ПВТ ХГС Ст-ИФН-α (индукционный метод) и Пег-ИФН-α в сочетании с рибавирином при моно-ВГС и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциях с учетом как общепринятых в достижении СВО прогностических критериев, так прогностической оценки вирусологического ответа на 12 неделе лечения и 12 неделе наблюдения.

*определены* предикторы достижения стойкого вирусологического ответа для индивидуального мониторинга ПВТ ХГС у пациентов с ВГС-моно и с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциями; для пациентов с ХГС (генотип 1b), неблагоприятным генетическим фоном по ИЛ-28В и не ответивших на предыдущую терапию, рекомендованы схемы с включением цитокиновых препаратов.

*Применительно к проблематике* диссертации результативно использован стандартный комплекс обследования пациента с ВГС и ВИЧ-инфекциями, специальных методов: (иммунный статус, функционально-метаболическая активность нейтрофилов, определение однонуклеотидных полиморфизмов в локусах rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В, пункционная биопсия печени, цитокиновый статус), позволившие получить результаты, обладающие научной новизной.

*Определены* предикторы иммуномодулирующей эффективности противовирусной терапии ХГС (Ст-ИФН-альфа или Пег-ИФН-альфа с рибавирином) при моно-ВГС и сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ на основе цитокинового профиля, отражающие формирование СВО.

*Изучены* диагностические взаимосвязи иммуноцитокинового и иммуногенетического статусов при естественном течении ВГС, ВИЧ и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекций с обоснованием прогностических критериев и эффективности анти-ВГС терапии.

*Даны* клинико-иммуногенетические обоснования прогностического значения ведущих цитокинов в формировании вирусологического ответа при ПВТ ХГС у пациентов с моно-ВГС и сочетанной ВГС/ВИЧ инфекциями во взаимосвязи их с активностью клеточных факторов иммунитета, с учетом генотипирования по ИЛ-28В.

### **Значение полученных соискателем результатов исследования для практики**

*подтверждается тем,* что результаты проведенных исследований *внедрены* в практическую деятельность врачей «Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ), ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница (РКИБ) им. проф. А.Ф. Агафонова» МЗ РТ. Теоретические и практические положения, изложенные в диссертации, используются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней в программах обучения студентов ГБОУ ВПО Казанского государственного медицинского университета (ГМУ) Минздрава России.

**Оценка достоверности результатов** определяется значительным и репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов с использованием современных методов исследования с последующей обработкой полученных результатов современными методами математической статистики.

*Основная идея* базируется на анализе широкого спектра клинико-лабораторных данных, обобщении изученного опыта.

**Личный вклад соискателя состоит** в том, что автором лично осуществлялся отбор больных для исследования, сбор и анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных, создание электронной базы данных. Автором сформулированы цель и задачи исследования, разработана методология проведения и дизайн комплексного научного исследования. Автором выполнена статистическая обработка и обобщение полученных клинико-лабораторных данных, сформулированы основные положения диссертации, составляющие ее новизну и практическую значимость. При участии автора – апробация результатов диссертационного исследования на научных конгрессах и конференциях, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертационный совет принял решение присудить Манаповой Э.Р. ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них докторов наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни - 6 человек, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 15, против - нет, недействительных бюллетеней 1.

Председатель  
диссертационного совета  
д.м.н., профессор



М.М. Илькович

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



А.Л. Александров

Дата 16.02.2016 г.