

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ** диссертационного совета ДСУ 208.001.09 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-24/28-2021

решение диссертационного совета от 17 мая 2021 года № 13

О присуждении Варгановой Дарье Леонидовне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Разработка методологии оценки эффективности и безопасности терапии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени (мета-анализ)» в виде рукописи по специальностям 14.01.28 – Гастроэнтерология и 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, принята к защите 15 марта 2021 г., протокол №8, диссертационным советом ДСУ 208.001.09 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0456/Р от 28.05.2020г.)

Варганова Дарья Леонидовна, 1981 года рождения, в 2004 году с отличием окончила ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет по специальности «Лечебное дело».

С 2019 года соискатель Центра доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Варганова Дарья Леонидовна работает в должности врача-гастроэнтеролога ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница с 2004

года по настоящее время; в должности главного внештатного специалиста гастроэнтеролога МЗ Ульяновской области с 2019 года по настоящее время; в должности младшего научного сотрудника Центра доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2018 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Разработка методологии оценки эффективности и безопасности терапии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени (мета-анализ)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.28 – Гастроэнтерология и 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология выполнена на базе Центра доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### **Научные руководители:**

– член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Свистунов Андрей Алексеевич, первый проректор ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

– доктор медицинских наук, профессор Павлов Чавдар Савов, заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования; заместитель директора Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### **Научный консультант:**

– доктор медицинских наук, профессор Кристиан Глууд, руководитель отдела клинических исследований Коппенгагенского Университета (Коппенгаген, Дания).

**Официальные оппоненты:**

– **Зиганшина Лилия Евгеньевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт методологии профессионального развития, профессор института.

– **Павлов Александр Игоревич** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации, центр гастроэнтерологии и гепатологии, начальник центра – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук Гейвандовой Натальей Иогановной, профессором кафедры госпитальной терапии и доктором медицинских наук, профессором Батуриным Владимиром Александровичем, заведующим кафедрой клинической фармакологии указала, что диссертационная работа Варгановой Дарьи Леонидовны «Разработка методологии оценки эффективности и безопасности терапии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени (мета-анализ)», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача в которой решена научная задача разработки методологии оценки эффективности и безопасности терапии в гепатологии на примере терапии алкогольного гепатита глюкокортикостероидами и неалкогольной жировой болезни печени препаратами УДХК что отвечает требованиям п.16 Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский

государственный университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0094/Р от 31.01.2020 года (с изменениями №1283 от 29.12.2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а сам автор достоин присуждения искомой степени по специальностям 14.01.28 - Гастроэнтерология, 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва – Ильченко Людмилы Юрьевны; доктора медицинских наук, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва – Самсонова Алексея Андреевича; доктора медицинских наук, заведующего отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы; профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Бордина Дмитрия Станиславовича.

Отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что два из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ по теме диссертации, общим объемом 1,75 печатных листа; из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях перечня ВАК при Минобрнауки России; 4 публикации в журналах, индексируемых международной базой данных Scopus; 2 работы в материалах научных конгрессов.

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Павлов Ч.С., Варганова Д.Л., Семенистая М.Ч., Кузнецова Е.А., Усанова А.А., Свистунов А.А. Урсодезоксихолевая кислота: эффективность и безопасность в лечении неалкогольной жировой болезни печени (мета-анализ)  
// Вестник Российской академии медицинских наук. - 2018. -73(5). - С. 294-305

2. Павлов Ч.С., Варганова Д.Л., Касаца Д. и др. Глюкокортикостероиды в лечении алкогольного гепатита (Кокрейновский мета-анализ).  
//Терапевтический архив. - 2019. -Т. 91. - № 8.- С. 52-66

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 14.01.28 – Гастроэнтерология, 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены три доктора наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология: Моисеев Сергей Валентинович – доктор медицинских наук, профессор; Лазарева Наталья Борисовна – доктор

медицинских наук, доцент, которые являются членами диссертационного совета ДСУ 208.001.11, созданного при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (Приказ ректора №0457 от 28.05.2020г.); Сеницина Ирина Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

**Разработана** методика оценки терапии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на примере терапии глюкокортикостероидами алкогольного гепатита и препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) НАЖБП.

**Предложены** индивидуальные критерии оценки эффективности терапии алкогольного гепатита (выживаемость, качество жизни) и неалкогольной жировой болезни печени (выживаемость, качество жизни, динамика гистологической картины), и индивидуальные критерии безопасности терапии (число серьезных нежелательных и побочных явлений).

**Доказано** отсутствие убедительных данных о влиянии глюкокортикостероидов на выживаемость и качество жизни через 3 месяца и год после рандомизации при алкогольном гепатите, и отсутствия статистически достоверного влияния использования препаратов УДХК на морфологическую динамику при неалкогольной жировой болезни печени. Доказано отсутствие увеличения частоты серьезных нежелательных эффектов при терапии глюкокортикостероидами при алкогольном гепатите и

препаратами УДХК при неалкогольной жировой болезни печени. В то же время использование метода последовательного экспертного анализа позволяет прогнозировать возможное изменение эффективности и безопасности использования препаратов при дальнейших клинических исследованиях.

**Теоретическая значимость проведенного исследования** обоснована тем, что предложенные индивидуальные критерии оценки эффективности и безопасности терапии глюкокортикостероидами алкогольного гепатита и урсодезоксихолевой кислотой неалкогольной жировой болезни печени позволяют использовать их при формировании клинических рекомендаций, а также для проведения оценки результатов клинических исследований с противоречивыми результатами.

**Применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплексный методологический подход к решению поставленной научной задачи, проанализированы все этапы проведения клинических исследований, их методологическое качество, а также данные мета-анализа с оценкой качества результатов.

**Изложены** клинические, инструментальные и лабораторные данные, изученные в исследованиях в динамике на фоне терапии во всех группах исследования. Подробно представлен весь процесс извлечения данных, их анализа, в том числе подгруппового и чувствительного анализов.

В работе **раскрыто** значение методики оценки терапии, ее роль в формировании клинических рекомендаций и использования в реальной практике.

**Изучена** эффективность, ближайшие и отдаленные результаты применения ГКС у пациентов с алкогольным гепатитом, изучена динамика морфологических и лабораторных показателей у пациентов с НАЖБП на фоне терапии препаратами УДХК.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что **разработан и внедрен** в практическое

здравоохранение новый метод оценки эффективности и безопасности терапии заболеваний органов пищеварения.

**Определены** перспективы применения данной методики при формировании клинических рекомендаций, а также в научно-исследовательской работе, в учебном процессе.

Автором **создана** модель эффективного применения знаний, система практических рекомендаций по применению предложенной методологии.

Результаты, полученные при выполнении исследования, **внедрены** в работу терапевтического отделения № 2 ГБУЗ ГКБ им. С. П. Боткина ДЗ г. Москвы, гастроэнтерологического отделения ГУЗ УОКБ г. Ульяновска. Методика проведения исследования и результаты внедрены в учебный процесс на кафедре терапии ИПО Сеченовского Университета Минздрава РФ.

#### **Оценка достоверности результатов исследования**

Результаты получены при использовании современных методологических подходов, исходя из поставленных задач, что позволило получить статистически достоверные результаты, характеризующиеся воспроизводимостью. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом и достаточным объемом материала (в мета-анализ включены 16 РКИ, 1861 участник с алкогольным гепатитом; 4 РКИ, 510 участников с НАЖБП).

**Использовано** сравнение авторских данных и данных, полученных ранее в исследованиях зарубежных авторов, посвященных проблеме терапии алкогольного гепатита глюкокортикостероидами и неалкогольной жировой болезни печени препаратами урсодезоксихолевой кислоты.

**Использованы современные методики** сбора и обработки информации, анализа данных, в том числе с использованием методики последовательного экспертного анализа для предотвращения статистических ошибок 1-го и 2-го типа.

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии автора во всех этапах процесса: соискателем проведена большая работа по изучению



отечественной и зарубежной литературы, составлен протокол, определены основные и дополнительные параметры оценки терапии, проведен поиск всех доступных рандомизированных клинических исследований по всем электронным базам данных, выполнено извлечение данных, статистическая обработка полученных результатов, в том числе с использованием метода последовательного экспертного анализа, проведена оценка методологического качества исследований, включенных в мета-анализ и качества полученных результатов. Диссертантом сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Данные исследования, анализ и интерпретация результатов представлены автором в научных публикациях и докладах. Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет, в количестве 19 человек, присутствовавших на заседании, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (4 доктора наук по специальности 14.01.28 – Гастроэнтерология, и 3 доктора наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология), из 28 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за присуждение ученой степени – 19,

против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

На заседании 17 мая 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Варгановой Дарье Леонидовне ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель  
диссертационного совета  
д.м.н., профессор

Геппе Наталья Анатольевна

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
к.м.н., доцент

Чебышева Светлана Николаевна

19 мая 2021 года

