

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент



Д.В. Бутнору

2022 г.

15 11 22

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Клинико–диагностическое и прогностическое значение маркеров алкогольной интоксикации у пациентов с алкогольным поражением печени» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Иконникова Каролина Андреевна, 1995 года рождения, гражданство Российская Федерация окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2019 году по специальности «Лечебное дело».

В 2019 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 30.06.01 Фундаментальная медицина.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1555/Аз от 10 октября 2022 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель/научный консультант:

Дроздов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клинико–диагностическое и прогностическое значение маркеров алкогольной интоксикации у пациентов с алкогольным поражением печени», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Иконниковой Каролины Андреевны на тему «Клинико–диагностическое и прогностическое значение маркеров алкогольной интоксикации у пациентов с алкогольным поражением печени» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение проблем, имеющих существенное значение для медицинской науки: определение прогноза цирроза печени алкогольной этиологии на основе лабораторного определения биомаркеров алкоголя. Автором были использованы современные клинические, лабораторные методы обследования пациентов, применены специализированные шкалы, позволяющие полностью выполнить поставленные

задачи исследования. Для оценки статистической значимости полученных результатов использованы адекватные методы статистического анализа. Полученные результаты согласуются с зарубежными и отечественными научными работами. Материал корректно оформлен, изложен доступным языком и дополнен иллюстрациями.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность темы исследования обусловлена необходимостью корректной оценки характера употребления алкоголя у пациентов с поражением печени алкогольной этиологии с последующим определением прогноза заболевания для формулирования или корректирования терапевтической тактики.

Злоупотребление алкоголем вносит значительный негативный вклад в мировую статистику здравоохранения и является социально-значимой проблемой. По данным ВОЗ, во всем мире в результате употребления алкоголя ежегодно погибает порядка 3 млн. человек, что составляет 5,3 % всех случаев смерти, среди лиц моложе 40 лет этот показатель достигает 13,5%. Употребление алкоголя в 2016 году стало причиной 132,6 миллионов лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALY, сокр. от «Disability-adjusted life year»), что составляет 5,1% от всех DALY. Смертность от употребления алкоголя в 2016 г. была выше, чем от таких социально-значимых заболеваний, как туберкулез, ВИЧ/СПИД и сахарный диабет.

В России: алкоголь является одним из основных факторов смертности (11.9%). Россия занимает четвертое место среди стран, в которых в период с 1990 по 2017 гг. наблюдается рост стандартизированной по возрасту смертности от цирроза печени (по убыванию: Литва, Украина, Беларусь, Россия, Казахстан, Эстония, Латвия и Армения). К 2017 году в этих странах наибольшая доля смертей от цирроза печени имела алкогольную этиологию.

Вне зависимости от тяжести алкогольного поражения печени, воздержание от алкоголя является основой терапии алкогольной болезни печени. Воздержание от употребления алкоголя - основной фактор, определяющий

долгосрочный прогноз у пациентов с алкогольной болезнью печени. Такое положение делает актуальным использование в клинической практике надежных методов оценки характера употребления алкоголя.

Принимая во внимание роль отказа от употребления алкоголя в течении алкогольной болезни печени, определение прямых маркеров алкоголя может быть полезным с точки зрения мониторинга характера употребления и прогнозирования исходов заболевания.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Иконниковой К. А. получены на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» и кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Иконникова К.А. приняла основное участие в разработке дизайна и методов работы, провела аналитический обзор научной литературы, на основании которого была сформулирована научная актуальность, цель и задачи исследовательской работы. В рамках исследования автор осуществлял ведение пациентов, проводил их опрос по опросникам AUDIT и CAGE, регистрацию и анализ данных обследования больных. Иконникова К. А. освоила методику определения углеводдефицитного трансферрина и фосфатидилэтанола, и провела данные исследования

у обследованных больных. Автором самостоятельно полностью выполнена статистическая обработка клинических и лабораторных результатов. Автором лично подготовлены и опубликованы научные статьи по диссертационной работе в научных журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых SCOPUS. Результаты внедрены автором в клиническую практику Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

города Москвы «Городская клиническая больница № 4» Департамента здравоохранения города Москвы.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Степень достоверности пациентов с циррозом полученных результатов основана на достаточной выборке печени - 112 пациентов с алкогольным поражением печени. Объемом клинического обследования больных основанными на актуальных клинических рекомендациях профессиональных медицинских сообществ и Минздрава РФ. Современными методами лабораторной диагностики: капиллярный электрофорез (для изучения уровня углеводдефицитного трансферрина) и ВЭЖХ-МС/МС (для определения фосфатидилэтанола. Полученные результаты исследования были проанализированы современными методами статистического анализа. Выводы, полученные в ходе проведения исследования, были научно обоснованы и полностью соответствуют полученным результатам, поставленной цели и задачам исследования.

Проверена первичная документация (истории болезни, протоколы исследования, индивидуальные регистрационные карты пациентов, рабочие таблицы, базы данных).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Было проведено исследование уровня фосфатидилэтанола у больных, госпитализированных с обострением алкогольного цирроза печени.

Установлен факт преднамеренного употребления алкоголя у 66% больных, что доказывает роль продолжающегося употребления алкоголя для ухудшения течения цирроза.

Установлено, что у 42% из них отмечается «значительное», а у 58% «тяжелое» употребление алкоголя.

Доказана взаимосвязь неблагоприятного течения алкогольного цирроза печени: повторной госпитализации и летального исхода от уровня фосфатидилэтанола. Была проведена оценка диагностической значимости

опросников AUDIT и CAGE для продолжающего употребления алкоголя больными циррозом печени.

Установлено, что опросники AUDIT и CAGE обладают ограниченной диагностической значимостью для определения продолжающегося употребления алкоголя и не отражают тяжесть его употребления.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Обоснована необходимость определения прямых маркеров употребления алкоголя, как наиболее достоверного показателя факта продолжающегося употребления алкоголя.

Установлен диагностически значимый уровень фосфатидилэтанола >340 нг/мл, определяющий повышенный риск повторной госпитализации и/или летального исхода у больных алкогольным циррозом печени.

Уточнена диагностическая значимость опросников AUDIT и CAGE для диагностики факта продолжающегося употребления алкоголя у больных циррозом печени.

Показано, что при отсутствии возможности определения прямых маркеров определения алкоголя, возможна диагностика факта употребления алкоголя у больных циррозом печени по повышению уровня гамма-глутамилтранспептидазы относительно нормальных значений, и относительно активности щелочной фосфатазы.

Определены критерии прогноза повторной госпитализации на основании повышения активности гамма-глутамилтранспептидазы >2,5 норм и щелочной фосфатазы >2 норм у больных алкогольным циррозом печени.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научной работы заключается в том, что маркеры алкоголя оценивались в качестве прогностических маркеров у пациентов с поражением печени алкогольной этиологии. Определение уровня фосфатидилэтанола у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии может быть использовано в практической медицине для улучшения диагностических подходов к пациентам данной группы, с целью выбора

оптимального уровня и объема оказания медицинской помощи.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены в учебный процесс кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) у студентов при изучении дисциплины «Пропедевтика внутренних болезней», а также у ординаторов при подготовке по специальности «Внутренние болезни» и среди врачей проходящих повышение квалификации по специальности «Терапия». Акт 151 от 27.10.22.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Клинико–диагностическое и прогностическое значение маркеров алкогольной интоксикации у пациентов с алкогольным поражением печени». Выписка из протокола № 01-20 заседания локального этического комитета от 22.01.2020 г. (исполнитель – Иконникова Каролина Андреевна).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация «Клинико–диагностическое и прогностическое значение маркеров алкогольной интоксикации у пациентов с алкогольным поражением печени» соответствует паспорту специальности: 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), области исследования: п. № 2,3,5.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 5 печатных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК

при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1. Иконникова К. А., Ерощенко Н. Н., Дроздов В. Н., Ших Е. В., Сереброва, С. Ю. Дискуссионные возможности биохимических маркеров функции печени у пациентов с алкогольным циррозом печени //Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – №. 7. – С. 76-83.

2. Иконникова К. А., Ерощенко Н. Н., Клименко Т. В., Дроздов В. Н., Ших Е. В., Сравнение результатов теста AUDIT и лабораторного контроля фосфатидилэтанола в крови с целью определения характера потребления алкоголя у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии //Российский психиатрический журнал. – 2022. – №. 1. – С. 73.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1. Иконникова К. А., Ерощенко Н. Н., Ших Е. В., Дроздов В. Н. Фосфатидилэтанол как прогностический индикатор у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 7. – С. 61-67.

2. Bashilov A., Osipenko S., Ikonnikova K., Kovaleva O., Izotov V., Nikolaev E., Kostyukevich Y. False Positive Results of Phosphatidylethanol (PEth) Quantitation in Dried Blood Spots (DBS): The Influence of Alcohol Vapors //Separations. – 2022. – Т. 9. – №. 9. – С. 250.

Иные публикации по теме исследования:

1. Иконникова К. А., Ерощенко Н. Н., Ших Е. В., Дроздов В. Н. Клинико-диагностическое значение биомаркеров алкоголя //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 7. – С. 211-223.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. №0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Иконниковой Каролины Андреевны на тему «Клинико–диагностическое и прогностическое значение маркеров алкогольной интоксикации у пациентов с алкогольным поражением печени» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Заключение принято на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 28 чел.

Результаты голосования: «за» – 28 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 4 от 31.10.2022 .

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой
клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



Е. В. Ших