

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Павлова Александра Игоревича на диссертацию Варгановой Дарьи Леонидовны на тему «Разработка методологии оценки эффективности и безопасности терапии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени (мета-анализ)», представленную к защите в Диссертационный совет ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.28 – Гастроэнтерология.**

### **Актуальность темы**

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и алкогольный гепатит в настоящее время являются самыми распространёнными и социально-значимыми заболеваниями печени во всем мире. Исследования показывают, что примерно 30% населения в целом имеют признаки стеатоза по данным лучевой диагностики, а у 8% повышен уровень трансаминаз. Алкогольный гепатит имеет высокую распространённость и является одной из ведущих причин трансплантации печени по всему миру, по данным официальной статистики, алкоголь входит в число основных факторов смерти в российской популяции, составляя 11,9%. Несмотря на длительные научные изыскания, на сегодняшний день не существует оптимального средства, предотвращающего прогрессирование фиброза при НАЖБП, неблагоприятный прогноз при тяжелом алкогольном гепатите.

В настоящее время ведётся большое количество клинических исследований и разработок по выбору терапии при данных нозологиях, что делает работу Варгановой Д.Л. актуальной и представляющей научно-практический интерес.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Варгановой Д.Л. представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями. На первом этапе проведён анализ всех доступных источников, создающих теоретические предпосылки для выбора изучаемой темы в разрезе мировых клинических рекомендаций, обоснован выбор лекарственных препаратов для мета-анализа. Далее отобраны РКИ и проведён мета-анализ по заданным критериям, обоснован и подробно описан

методологический подход к выработке этих критериев, интерпретированы результаты полученные в результате анализа. Высокий уровень проведенного статистического анализа позволил автору сформулировать выводы и практические рекомендации. Положения обоснованы и соответствуют целям и задачам исследования.

### **Достоверность и научная новизна основных результатов работы**

Достоверность работы основана на анализе результатов всех доступных рандомизированных клинических исследований, проведенных в мире за последние 50 лет (в мета-анализ по применению глюкокортикостероидов были включены 16 РКИ, 1861 участник; в мета-анализ по УДЖК были включены 4 РКИ, 510 участников). Мета-анализ является высшим звеном в иерархии доказательств, кроме того, была проведена оценка уровня полученных доказательств. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на статистически достоверных результатах мета-анализа и наглядно представлены в виде графиков и таблиц. Анализ данных и статистическая обработка материала произведены в полной мере и на высоком уровне, что свидетельствует о достоверности научных результатов и выводов данной работы.

Впервые в отечественной работе Варгановой Д.Л. был применён метод последовательного анализа, позволившего уменьшить риск статистических ошибок первого и второго типа. При проведении мета-анализа автор показал, что длительность терапии глюкокортикостероидами не влияет на прогноз при алкогольном гепатите, возможно влияние терапии на улучшение кратковременной выживаемости. В исследовании по УДЖК были проанализированы данные, и автор пришёл к выводу об отсутствии влияния препарата на морфологические критерии стеатоза, воспаления, фиброза, отметив влияние на показатели холестаза.

### **Значимость результатов исследования для науки и практическая ценность**

Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в практической работе терапевтического отделения №2 ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, гастроэнтерологическом отделении ГУЗ УОКБ г. Ульяновска, также они используются при составлении клинических рекомендаций для врачей терапевтов и гастроэнтерологов, в учебной и научно-исследовательской работе кафедры терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Полученные результаты исследования, предложенные критерии,



методология позволяют проводить оценку эффективности других препаратов не только в гастроэнтерологии, но и использовать её для других специальностей при формировании клинических рекомендаций для практического здравоохранения.

### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа изложена на 135 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, представления полученных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 48 рисунками. В библиографический список вошли 380 источников.

В главе «Введение» раскрывается актуальность выбранной темы, чётко сформулированы цели и задачи исследования.

В «Обзоре литературы» представлены актуальные данные о распространенности алкогольного гепатита и НАЖБП, описана клиника, диагностика и естественное течение данных заболеваний. Отдельное внимание автор уделил современным подходам к терапии данных заболеваний, рассмотрению клинических рекомендаций и обоснованию выбора препаратов для проведения собственного анализа.

Раздел «Материал и методы» написан в соответствии с принятыми требованиями, подробно изложены материалы, методология проведения поиска источников, методика извлечения, оценки, интерпретации данных, полученных результатов, подробно описана методика оценки риска систематической ошибки и качества исследований. Необходимо отметить грамотно спланированную стратегию поиска, критерии включения и исключения, а также сформулированные заранее основные оцениваемые показатели.

«Результаты исследования и их обсуждение» содержат последовательность получения данных: соответствие клинических исследований критериям включения и исключения, их краткую характеристику, описание параметров, использовавшихся для подгруппового анализа. Подробно представлены результаты извлечения данных по каждому исследованию, результаты проведенного мета-анализа и последовательного экспертного анализа, применённых для анализа основных параметров эффективности (летальность, качество жизни, динамика морфологической картины) и показателей безопасности (частота серьёзных нежелательных явлений, побочных эффектов), проведена грамотная оценка полученных результатов. Важно отметить проведённую автором работу по оценке методологического качества включённых рандомизированных клинических

исследований и полученных результатов. Проанализированы и сопоставлены полученные результаты с результатами отдельно рассматриваемых клинических исследований, мета-анализов.

Выводы аргументированы и соответствуют поставленным задачам и целям исследования. Чётко сформулированы практические рекомендации.

Диссертантом написано и опубликовано 3 печатные работы в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования Российской Федерации, а также 4 печатные работы в журналах, входящих в перечень Q1. В автореферате кратко, но в полной мере отражены основные положения диссертационной работы.

Работа изложена последовательно, логически, лаконично. Принципиальных замечаний и возражений против положений работы нет.

### **Замечания по работе**

Работа хорошо оформлена, отдельные стилистические погрешности не умаляют достоинств диссертационного исследования. Принципиальных замечаний по работе нет. Однако, при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Как Вы думаете, учитывая проведённый Вами мета-анализ РКИ, нужны ли дальнейшие исследования по изучению влияния глюкокортикостероидов при алкогольном поражении печени?
2. У какой категории пациентов с алкогольным гепатитом возможно получить положительный эффект от лечения глюкокортикостероидами?
3. Имеется ли принципиальное отличие Вашего исследования от мета-анализа Louvet, опубликованного в 2019 году, на который Вы ссылаетесь?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Варгановой Дарьи Леонидовны «Разработка методологии оценки эффективности и безопасности терапии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени (мета-анализ)», выполненная под руководством член-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Свистунова А.А.; д.м.н., профессора Павлова Ч.С.; д.м.н., профессора Кристиана Глуда, и представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформировано и обосновано современное решение актуальной научной задачи: разработана методология, критерии оценки эффективности и безопасности препаратов для терапии алкогольного гепатита и НАЖБП. Диссертационное исследование соответствует специальности 14.01.28 – гастроэнтерология и 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 специальности 14.01.28 – гастроэнтерология.

### Официальный оппонент

Начальник центра гастроэнтерологии и гепатологии  
ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России,  
доктор медицинских наук, доцент, Заслуженный врач РФ, полковник м/с

«16» апреля 2021 г.

**Павлов Александр Игоревич**

Подпись начальника центра гастроэнтерологии и гепатологии, доктора медицинских наук, доцента, Заслуженного врача РФ, полковника м/с А.И. Павлова заверяю:

Начальник отдела кадров



**С.С. Пономаренко**

### Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации

#### Адрес:

143420, Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый, д.1  
ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России,

Телефон рабочий: +7 (499) 645-52-34

Сайт госпиталя: [www.3hospital.ru](http://www.3hospital.ru)

Эл. почта [3hospital@mil.ru](mailto:3hospital@mil.ru)