

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

20 20 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени

И. М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

на основании решения совместного расширенного заседания кафедр терапии Института профессионального образования и кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Диссертация Варгановой Дарьи Леонидовны «Разработка методологии оценки эффективности и безопасности терапии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени (мета – анализ)» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.28 – гастроэнтерология, 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология выполнена на базе Центра доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Варганова Дарья Леонидовна, 1981 года рождения, гражданка России, с отличием окончила ФГАОУ ВО Ульяновский Государственный Университет в 2004 году по специальности «лечебное дело».

В период подготовки диссертации Варганова Дарья Леонидовна работала в должности младшего научного сотрудника в Центре доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с октября 2018 года по настоящее время.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1033/Аэ выдана 16.07.2020 г. в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

Свистунов Андрей Алексеевич, член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, первый проректор ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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

Научный консультант:

Кристиан Глууд, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Гепато - Билиарной группы Кокрейн (Копенгаген, Дания)

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции: «Разработка методологии оценки эффективности и безопасности терапии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени (мета-анализ)» на заседании междисциплинарного Ученого совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, протокол № 9 от 26.11.2019 г.

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Разработка методологии оценки эффективности и безопасности терапии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени (мета – анализ)», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.28 – гастроэнтерология, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой самостоятельную законченную научно-квалификационную работу, направленную на поиск и разработку методологического решения актуальных задач современной фармакологии и гастроэнтерологии по оценке эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

За последние несколько десятилетий заболевания печени стали одной из социально-значимых проблем. Хроническими заболеваниями печени по данным международных экспертов страдают 844 миллиона человек по всему миру, в зависимости от региона на долю вирусных поражений печени приходится от 2,3% до 9,2%, на долю алкогольной болезни печени приходится от 8,5 до 12%, а на долю неалкогольной жировой болезни печени – от 17 до 46% с превалированием в Западно - Европейских странах и США [Marcellin P.et al, 2019]. Смертность от заболеваний печени составляет 2 миллиона человек в год, занимая 9 место в структуре смертности в странах со средне - высоким и

средне - низким уровнем доходов. Ежегодно около 3,3 миллионов смертей в мире обусловлены алкоголем. От осложнений терминальной стадии хронических болезней печени – цирроза печени смертность по миру составляет два миллиона случаев в год [Moon A. et al, 2019]. В Российской Федерации заболеваемость неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) составляет 27 %, в структуре заболеваний печени она лидирует-71.6%, занимая первое место, а заболеваемость алкогольной болезнью печени (АБП) составляет 17,4 %, занимая 2 место в структуре заболеваний печени. Таким образом, существенный вклад в структуру хронических заболеваний печени вносят неалкогольная и алкогольная жировая болезни печени, ставя их в ряд социально значимых заболеваний в нашей стране.

В вопросе выбора терапии в современном медицинском сообществе повсеместно используются принципы доказательной медицины, объединяющие клинический опыт, ценности и интересы пациентов с новыми научными данными. В иерархии доказательств наивысшим уровнем доказательства является мета-анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований.

Мировые и отечественные рекомендации по алкогольному гепатиту неизменно на протяжении многих десятилетий постулируют назначение глюкокортикостероидов (ГКС), как терапию выбора, основываясь, преимущественно на данных последнего масштабного исследования [Thursz MR, 2015]. В современных международных клинических рекомендациях в терапии неалкогольной жировой болезни печени не рекомендовано назначение гепатопротекторов: адеметионин, эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), основываясь на данных клинических исследований (КИ), в то время как ряд препаратов данной группы, в том числе препараты УДХК нашли место в отечественных рекомендациях.

На сегодняшний день, существенным недостатком отечественных клинических рекомендаций представляется отсутствие единого подхода к оценке эффективности терапии. Данная проблема привела к созданию в 2018 центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, который недавно начал свою работу.

Всё вышеизложенное определяет актуальность выбора оптимальной терапии НАЖБП и алкогольного гепатита и обуславливает необходимость дальнейшей работе над данной проблемой.

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

Автором самостоятельно проведен систематический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, проведен поиск рандомизированных клинических исследований по НАЖБП с использованием УДХК в группе терапии, по алкогольному

гепатиту с использованием ГКС в группе терапии в сравнении с контрольной группой, проведены мета-анализы, обобщены и проанализированы полученные результаты. Лично автором выполнен последовательный экспертный анализ (TSA) с последующей интерпретацией результатов. Самостоятельно проведена статистическая обработка полученных данных и подготовлены материалы к публикациям.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных данных определяется достаточным числом исследований (в мета-анализ по применению глюкокортикостероидов были включены 16 РКИ, 1861 участник; в мета-анализ по УДХК были включены 4 РКИ, 510 участников), статистическим анализом полученных результатов, проведением последовательного экспертного анализа, минимизировавшего ошибки 1 и 2 типа. Все выводы диссертации следуют из полученных результатов и соответствуют целям и задачам исследования.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые разработана и применена на практике методология на основе мета-анализа оценки эффективности применения различных схем терапии для лечения алкогольного гепатита и НАЖБП. В качестве критериев оценки применены следующие клинически значимые параметры: показатели смертности, качества жизни, частоты осложнений. Впервые в России применен оригинальный вариант последовательного экспертного анализа как чувствительного анализа результатов, позволяющий избежать статистических ошибок первого и второго типа и оценить целесообразность проведения дальнейших РКИ для подтверждения эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с алкогольным гепатитом и НАЖБП.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Предложена методология оценки эффективности терапии НАЖБП и алкогольного гепатита на основе принципов мета-анализа с последующим внедрением полученных результатов в клиническую практику, формированием рекомендаций для практикующих врачей с целью уменьшения смертности, повышения эффективности терапии, экономии средств федерального бюджета.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Результаты диссертационной работы в полном объеме отражены в 7 научных работах, опубликованных в ведущих зарубежных и отечественных рецензируемых изданиях, в том числе в журналах, индексируемых международными системами цитирования Scopus, WoS.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные положения диссертационной работы используются при составлении клинических рекомендаций для врачей терапевтов и гастроэнтерологов, в работе клиник

внутренних болезней Сеченовского университета, в терапевтическом отделении ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, гастроэнтерологическом отделении ГУЗ УОКБ. Разработанная методология мета-анализа используется для оценки эффективности и безопасности других препаратов, применяемых в лечении хронических заболеваний печени.

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

Протокол исследования рассмотрен и одобрен на заседании Локального этического комитета (по медицинским и фармацевтическим наукам) ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 03-20 от 19.02.2020 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Область исследований, результаты которых отражены в диссертации, соответствует пунктам 7,12 паспорту научной специальности - 14.01.28 – гастроэнтерология: и пунктам 4,11,12,14 паспорту научной специальности - 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

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

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 4 статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемом Scopus, WoS и др.), 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

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 метаанализ). //Терапевтический архив.- 2019.-Т. 91.-№ 8.-С. 52–66.

3) Варганова Д.Л., Павлов Ч.С., Свистунов А.А. Кокрейновская методология оценки эффективности лекарственных препаратов, отечественный вклад в работу международного Кокрейновского сотрудничества //Сеченовский вестник.-2020.-№4(38)–С.31-39

В ИНЫХ ИЗДАНИЯХ:

- 1) Pavlov CS, Varganova DL, Casazza G, Tsochatzis E, Nikolova D, Gluud C. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis.// Cochrane Database of Systematic Reviews.- 2017.- Is. 11.-CD001511.
- 2) Pavlov CS, Varganova DL, Casazza G, Tsochatzis E, Nikolova D, Gluud C. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis. //Cochrane Database of Systematic Reviews.-2019.- Is. 4.- CD001511.
- 3) Varganova DL, Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Gluud C. Essential phospholipids for people with non-alcoholic fatty liver disease. //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019.- Is. 4.-CD013301.
- 4) Varganova D., Pavlov, C.S., Nikolova D. , Casazza G. Gluud, C. Letter to the Editor: Glucocorticosteroids for alcoholic for alcoholic hepatitis.//Hepatology. - 2019. doi:10.1002/hep.31010.
- 5) Павлов Ч.С., Варганова Д.Л., Семенистая М.Ч., Кузнецова Е.А., Усанова А.А. Урсодезоксихолевая кислота: эффективность и безопасность в лечении неалкогольной жировой болезни печени (метаанализ). //XXV Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство», 09 – 12 апрель 2018.Сборник тезисов, с.118
- 6) Павлов Ч.С., Варганова Д.Л., Семенистая М.Ч., Кузнецова Е.А., Усанова А.А. Урсодезоксихолевая кислота: эффективность и безопасность в лечении неалкогольной жировой болезни печени (метаанализ). // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.–Приложение №53 – Материалы XXII ежегодного Российского конгресса «Гепатология сегодня». – 2019. - Т.29. - № 2. – С. 27.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) монотематическая конференция академика Ивашкина В.Т., посвященной алкогольному поражению печени (Москва, октябрь 2017) ,
- 2) международная конференция «Кокрейн Россия» (Казань, ноябрь 2017),
- 3) школа НАСКИ в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (Москва, октябрь 2018),
- 4) симпозиум «Кокрейн Россия» (Казань, март 2019),

- 5) школа НАСКИ в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (Москва, октябрь 2019)
- 6) Межрегиональная научно-практической конференции гастроэнтерологов ПФО «Современная гастроэнтерология: что нужно знать практическому врачу?» (Нижний Новгород, 2-3 июня 2020).

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней Университета и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Варгановой Дарьи Леонидовны «Разработка методологии оценки эффективности и безопасности терапии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени (мета – анализ)» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.28 – гастроэнтерология, 14.03.06 - фармакология».

Заключение принято на принято на совместном расширенном заседании сотрудников кафедры терапии Института профессионального образования и кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, сотрудников ГБУЗ ГKB имени С.П. Боткина ДЗМ.

Присутствовало на заседании 20 чел. Результаты голосования: «за» –20 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел. Протокол № 17 от 09.10.2020 г.

Председатель

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры терапии
Института профессионального образования
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)



С.Я. Тазина