

УТВЕРЖДАЮ

Проректор
по научно-технологическому развитию
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, доцент



В.В. Тарасов

20 25 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения заседания кафедры терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Неинвазивный скрининг и эффективность терапии с включением эссенциальных фосфолипидов жирового гепатоза у больных с кардио-метаболической патологией» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Старостин Кирилл Максимович, 1990 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в 2012 году по специальности «Лечебное дело».

С апреля 2024 года прикреплен для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2065/Аэ выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2024 года работает в должности руководителя группы региональных медицинских советников и медицинского направления по препарату Пралуэнт в акционерном обществе «Санофи Россия» по настоящее время.

Научный руководитель/научный консультант:

Павлов Чавдар Савов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования 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 «Неинвазивный скрининг и эффективность терапии с включением эссенциальных фосфолипидов жирового гепатоза у больных с кардио-метаболической патологией», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, принято следующее заключение:

• **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Старостина К.М. на тему «Неинвазивный скрининг и эффективность терапии с включением эссенциальных фосфолипидов жирового гепатоза у больных с кардио-метаболической патологией» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на высоком методическом уровне. Автор разработал метод неинвазивного скрининга неалкогольной жировой болезни печени с применением ретроспективного анализа эпидемиологических данных и множественного регрессионного

анализа, а также провел ретроспективный подгрупповой анализ эффективности терапии неалкогольной жировой болезни печени с включением эссенциальных фосфолипидов у пациентов с сопутствующей кардио-метаболической патологией. Диссертационная работа является законченным трудом, соответствующим требованиям, предъявляемым Диссертационным Советом и ВАК, и может быть представлена в Диссертационный Совет.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание, распространенность которого составляет более 25% среди взрослого населения Российской Федерации и Европы. Клиническая и социально-экономическая значимость НАЖБП связана с кратным повышением риска сердечно-сосудистой смерти, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Для диагностики НАЖБП разработан целый ряд малоинвазивных скрининговых алгоритмов, однако, они требуют лабораторных данных. Это делает актуальным разработку полностью неинвазивных методов скрининга, удобных для применения у амбулаторных пациентов и позволяющих проводить дальнейшее обследование на предмет НАЖБП в группах высокого риска.

Методы терапии НАЖБП включают изменение образа жизни и фармакотерапевтические препараты. Среди фармакотерапевтических препаратов могут применяться эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), которые по данным ряда контролируемых исследований демонстрировали удовлетворительный профиль риска/пользы ЭФЛ при НАЖБП. В то же время до настоящего времени не проводилось комплексной оценки эффективности ЭФЛ у коморбидных пациентов с НАЖБП в условиях рутинной клинической практики. Это обстоятельство определяет актуальность оценки клинической эффективности ЭФЛ в составе комплексной терапии НАЖБП.

Несмотря на то, что НАЖБП протекает практически бессимптомно, а наиболее частые симптомы неспецифичны, в ряде исследований измеряются и отмечаются не только объективные, но и субъективные улучшения на фоне терапии. Отмечается, что удовлетворенность терапией может коррелировать с приверженностью лечению и, следовательно, влиять на результаты терапии. В связи с чем актуально провести оценку связи между субъективным восприятием терапии НАЖБП пациентами и врачами, и объективными изменениями структуры и функции печени.

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

Автором самостоятельно выполнен обзор отечественной и зарубежной литературы, проведен анализ существующих диагностических методов скрининга НАЖБП, фармакотерапевтических подходов к терапии НАЖБП, консолидированы данные фармакодинамики, клинической эффективности и безопасности ЭФЛ в комплексной терапии НАЖБП. Лично автором выявлена проблематика работы, сформулирована цель и задачи исследования, определены методы анализа и статистической обработки данных. Автор самостоятельно обобщил данные и провел их статистическую обработку, а также проанализировал полученные результаты.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов, полученных в экспериментальной части исследования, обеспечена использованием достаточного числа наблюдений (>50 000 наблюдений для разработки диагностического метода, >2500 наблюдения для подгруппового анализа эффективности терапии НАЖБП), использованием таких методов лабораторных и инструментальных исследований, как данные биохимического анализа крови и ультразвуковое исследование печени, а также релевантных методов статистической обработки данных, включающих описательные статистики, применение параметрических и непараметрических статистических критериев, регрессионного

логистического анализа. В качестве методологической и теоретической базы данного исследования послужили фундаментальные и клинические труды отечественных и зарубежных ученых в области доказательной медицины, клинической фармакологии, гастроэнтерологии. Сформулированные выводы следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным целям и задачам.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

На основе ретроспективного анализа базы данных эпидемиологического исследования в РФ предложена разработка полностью неинвазивного метода диагностического скрининга НАЖБП в рамках первичного амбулаторного приема.

Показано, что наиболее частыми коморбидными патологиями НАЖБП в структуре метаболического синдрома являются ожирение и гиперхолестеринемия.

Проведенная работа позволила выявить связь между субъективной удовлетворенностью фармакотерапией пациента с НАЖБП и объективными данными структуры печени.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Проведенный анализ ретроспективных данных позволил разработать полностью неинвазивный инструмент для диагностического скрининга НАЖБП в условиях первичного амбулаторного приема - St-индекс.

Анализ применения ЭФЛ в комплексной терапии НАЖБП у пациентов с кардио-метаболическими коморбидностями подтвердил возможность достижения регресса стеатоза печени в условиях рутинной клинической практики.

Представляется также ценным с практической точки зрения определение структуры кардио-метаболической коморбидности пациентов с НАЖБП в РФ, изучение эффективности и безопасности комплексной терапии НАЖБП с включением ЭФЛ в условиях клинической практики у пациентов с сопутствующей кардио-метаболической коморбидностью,

определение взаимосвязи между субъективной удовлетворенностью терапией пациентами и объективными изменениями структуры и функции печени.

Полученные данные могут быть использованы в практическом здравоохранении как для диагностики и маршрутизации пациентов с подозрением на НАЖБП, так и при планировании их комплексной терапии.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ автора состоит в том, что изучены антропометрические и клинические характеристики участников эпидемиологического исследования DIREG_L_06725 (DIREG-2), на основании которых разработан полностью неинвазивный метод диагностического скрининга жирового гепатоза (St-индекс). Проанализированы результаты терапии НАЖБП с включением эссенциальных фосфолипидов в подгруппах пациентов с кардио-метаболической патологией, включающих компоненты метаболического синдрома (ожирение, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия). Проанализирована корреляция субъективной удовлетворенности терапией НАЖБП и объективными параметрами структуры печени.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в лечебный процесс в отделении гастрогепатопанкреатозентерологии № 57 государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Акт о внедрении результатов диссертации в лечебный процесс №437 от 14 мая 2024 г.

Неинвазивный метод скрининга стеатоза печени, разработанный в рамках диссертационного исследования, был включен в Клинические рекомендации "Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых" (утвержденные Министерством здравоохранения РФ, 2022 г.). а также в учебный процесс

кафедры терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Гастроэнтерология и диетология» по направлениям подготовки 31.08.49 «Терапия», 31.08.28 «Гастроэнтерология». Акт о внедрении результатов диссертации в учебный процесс №438 от 14 мая 2024 г.

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

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Неинвазивный скрининг и эффективность терапии с включением эссенциальных фосфолипидов жирового гепатоза у больных с кардио-метаболической патологией» (исполнитель – Старостин Кирилл Максимович), выписка из протокола № 15-24 от 06.06.2024 г. очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация соответствует шифру научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, пункту 6: «Диагностические методики при заболеваниях органов пищеварения», пункту 7: «Лечебные и профилактические методы при заболеваниях органов пищеварения», пункту 11: «Заболевания печени и билиарной системы».

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

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 6 научных статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, Springer), 3 иные публикации по результатам исследования.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1) Maev I. V., Samsonov A. A., Palgova L. K., Pavlov C. S., Shirokova E., **Starostin K. M.** Real-world comorbidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia // **BMJ Open Gastroenterol.** – 2019. – Vol. 6. – №1. – Art. e000307 [Web of Science, Scopus, PubMed]

2) Maev I. V., Samsonov A. A., Palgova L. K., Pavlov C. S., Vovk E. I., Shirokova E. N., **Starostin K. M.** Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study) // **BMJ Open Gastroenterol.** – 2020. – Vol. 7. – №1. – Art. e000341 [Web of Science, Scopus, PubMed]

3) Maev I. V., Samsonov A. A., Palgova L. K., Pavlov C. S., Shirokova E. N., Vovk E. I., **Starostin K. M.** Effectiveness of phosphatidylcholine as adjunctive therapy in improving liver function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic comorbidities: real-life observational study from Russia // **BMJ Open Gastroenterol.** – 2020. – Vol. 7. – №1. – Art. e000368 [Web of Science, Scopus, PubMed]

4) Maev I. V., Samsonov A. A., Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Pavlov C. S., Vovk E. I., Ratziu V., **Starostin K. M.** A New, Non-Invasive Scale for Steatosis Developed Using Real-World Data From Russian Outpatients to Aid in the Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // **Adv Ther.** – 2020. – Vol. 37. – №11. – P. 4627-4640 [Web of Science, Scopus, PubMed, Springer]

5) Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Shirokova E. N., Maev I. V., Samsonov A. A., Sas E. I., Palgova L. K., **Starostin K.** Correlation of Objective Endpoints and Subjective Patient-Reported Outcomes in NAFLD Treatment with Essential Phospholipids: Real-World Data Based on Pooled Analysis of Observational Studies // **Drugs Real World Outcomes.** – 2021. – Vol. 8. – №3. – P. 369-382 [Scopus, PubMed]

6) Ivashkin V. T., Maev I. V., Pavlov C. S., Mayevskaya M. V., Samsonov A. A., Palgova L. K., **Starostin K. M.** Safety and Effectiveness of Essential Phospholipids Paste in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease or Viral

Hepatitis // **Turk J Gastroenterol.** – 2021. – Vol. 32. – №9. – P. 750-757 [Web of Science, Scopus, PubMed]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Osipova D., Kokoreva K., Lazebnik L., Golovanova E., Pavlov C., Dukhanin A., Orlova S., **Starostin K.** Regression of Liver Steatosis Following Phosphatidylcholine Administration: A Review of Molecular and Metabolic Pathways Involved // **Front Pharmacol.** – 2022. – №13. – Art. 797923 [Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts]

2) Lazebnik L., Pavlov Ch., **Starostin K.**, Popovic B. High compliance and treatment satisfaction with essential phospholipid treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease // **Evidence for Self-Medication.** – 2022. – №2. – Art. 220082

3) Maev I., Pavlov Ch., **Starostin K.**, Popovic B. Real-world evidence for beneficial effects of essential phospholipids in patients with non-alcoholic fatty liver disease // **Evidence for Self-Medication.** – 2022. – №2. – Art. 220080.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. 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(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Старостина Кирилла Максимовича «Неинвазивный скрининг и эффективность терапии с включением эссенциальных фосфолипидов жирового гепатоза у больных с кардио-метаболической патологией» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.


Заключение принято на заседании кафедры терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 8 чел.

Результаты голосования: «за» – 8 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 5 от 05 февраля 2025 г.

Председательствующий на заседании

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

 С.Я. Тазина