

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Зиганшиной Лилии Евгеньевны 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 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям
14.01.28 – Гастроэнтерология
14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертации

Заболевания печени широко распространены во всём мире, и в Российской Федерации, в частности. Тенденцией последних лет стало повышение их значимости в социальном аспекте, в особенности алкогольного гепатита (алкогольной болезни печени, АБП) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), вопросам фармакотерапии которых посвящено анализируемое диссертационное исследование. В структуре заболеваний печени в России НАЖБП занимает первое, а АБП - второе место. Как НАЖБП, так и АБП ведут к утрате трудоспособности вследствие формирования цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы.

Несмотря на различную этиологию НАЖБП и АБП схожи по патогенезу, характеризующемуся повышенным поступлением свободных жирных кислот, усиленным синтезом липидов и повышением активности бета-окисления липидов в митохондриях клеток паренхимы печени. Аналогичной является и морфологическая картина повреждения печени с проявлениями стеатоза, стеатогепатита, фиброза, и цирроза печени. Это объясняет и в целом сходные основные принципы фармакотерапии этих двух болезней, направленной на основные патогенетические механизмы их развития. В клинической практике врачи используют препараты «эссенциальных» фосфолипидов, урсодезоксихолевой кислоты, S-аденозил-L-метионина, и глюкокортикоиды при алкогольной болезни печени.

Общепринятых клинических рекомендаций по лечению этих заболеваний, удовлетворяющих критериям качества мировой практики разработки клинических рекомендаций, к настоящему времени нет. Поэтому клинические исследования по поиску эффективной фармакотерапевтической стратегии являются актуальными и обоснованными. Поиск и разработка алгоритмов эффективной фармакотерапии,

которая бы могла препятствовать тяжелым для пациентов социальным последствиям и продлевать им жизнь с максимально возможным качеством, продолжают и не теряют актуальности на протяжении уже десятков лет.

Самостоятельным видом исследований в клинической фармакологии и не только в этой специальности, являются систематические анализы или обзоры, в том числе с использованием мета-анализа. Кокрейновские систематические обзоры с их постоянно совершенствующейся методологией в современных условиях информационных перегрузок, избыточности исследований в здравоохранении и необходимости квалифицированного обращения к вопросам разнообразных смещений (систематических ошибок) стали всемирно признанным золотым стандартом качества научной практики.

Анализируемое исследование применяет эти лучшие практики, включая систематический поиск литературы для оценки текущего состояния исследований, разработку и публикацию протокола исследований до их начала и использование статистического инструмента – мета-анализа.

Всё вышесказанное позволяет охарактеризовать работу Варгановой Дарьи Леонидовны, направленную на применение методологии систематического обзора с мета-анализом для оценки эффективности и безопасности различных схем терапии хронических заболеваний печени с использованием результатов исследований по применению глюкокортикоидов (ГК) при алкогольной болезни печени урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при неалкогольной жировой болезни печени, как актуальную, направленную на решение научных и прикладных, практических задач отечественного здравоохранения.

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

Диссертационная работа Варгановой Д.Л. полностью соответствует формуле паспорта специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, поскольку направлена на разработку и применение методики мета-анализа для оценки эффективности и безопасности схем терапии хронических заболеваний печени с использованием результатов терапии глюкокортикоидами алкогольного гепатита и терапии урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) неалкогольной жировой болезни печени, то есть решает основные научные задачи клинической фармакологии и областям исследования п. 11: «Изучение клинической эффективности лекарственных средств у пациентов с различными заболеваниями в открытых, двойных слепых,

рандомизированных, сравнительных и плацебо-контролируемых исследованиях», п. 12 «Проведение метанализа и систематического анализа».

Объектами изучения диссертанта, в соответствии с паспортом специальности, являются природные вещества и синтетические химические соединения.

Автором использован комплексный подход к решению проблемы исследования. Проведен систематический поиск и анализ всех доступных литературных источников. Корректно применены апробированные в научной практике создания Кокрейновских систематических обзоров их исследовательский и аналитический аппарат – мета-анализ, позволяющий проведение глубоких расчетов для обоснования полученных автором выводов и закономерностей. Доказательность выводов, на основе которых построены рекомендации основана на анализе результатов клинических исследований, проведенных во всем мире за последние 50 лет. Так, в систематический обзор с мета-анализом по применению глюкокортикоидов (ГК) при алкогольной болезни печени отобраны, критически оценены и включены результаты 16 рандомизированных клинических испытаний (РКИ) с общим числом участников – 1861. В мета-анализ по применению УДХК при неалкогольной жировой болезни печени автор с соавторами включили 4 РКИ, объединив результаты, полученные в общей сложности от 510 участников. Методология систематических обзоров позволила автору обобщить труды отечественных и зарубежных ученых, тщательно сопоставить полученные результаты с данными зарубежного и отечественного опыта по практическому применению глюкокортикоидов при алкогольной болезни печени и урсодезоксихолевой кислоты при НАЖБП.

Автором представлено тщательное изложение последовательности сбора / получения данных, оценку соответствия найденных 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 анализа испытаний (Trial Sequential Analysis), примененных для анализа основных параметров эффективности (смерти, качество жизни, динамика морфологической картины) и показателей безопасности (частота серьезных нежелательных явлений, побочных эффектов). Автором проведена полноценная оценка полученных результатов. Отдельно важно отметить проведенную автором работу по анализу методологического качества включенных рандомизированных клинических испытаний, и полученных результатов. Полученные

результаты проанализированы и сопоставлены с результатами отдельно рассматриваемых клинических испытаний и других мета-анализов.

Выводы аргументированы и соответствуют поставленным задачам и целям исследования. Практические рекомендации сформулированы четко.

Результаты диссертационного исследования **успешно внедрены** в и используются в практической работе терапевтического отделения №2 ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, в 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). Внедрение результатов диссертационной работы в практику здравоохранения и учебный процесс подтверждено соответствующими актами внедрения.

Результаты диссертационной работы были широко обсуждены на международных и всероссийских научных конференциях.

Основные положения диссертационной работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях, в том числе из перечня рекомендуемых ВАК. Диссертантом подготовлено и опубликовано 9 печатных работ в рецензируемых научных журналах, из них – 3 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Достоверность и научная новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации Варгановой Дарьи Леонидовны основана на использовании больших массивов данных, собранного автором значительного фактического материала и применении самых не просто современных, но и корректных методов систематического поиска и сбора информации, отбора релевантных исследований, их критической оценки и обработки полученного цифрового материала – собранного автором значительного фактического материала. Выборочные совокупности насчитывают 1861 человек при оценке эффективности и безопасности глюкокортикоидов в лечении алкогольной болезни печени и 510 человек с неалкогольной болезнью печени при изучении эффектов УДЖК. Точность измерения параметров эффективности и безопасности исследуемых лекарственных средств определяется использованной методологией Кокрейновского мета-анализа.

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на статистически достоверных результатах мета-анализа и наглядно представлены в виде лесовидных диаграмм и таблиц.

Анализ данных и статистическая обработка материала произведены в полной мере и на высоком уровне. Все это позволяет говорить об обоснованности и достоверности научных результатов и выводов диссертационной работы.

Тщательно проведенный автором анализ результатов, ранее полученных научным сообществом, по разработке методологии оценки эффективности и безопасности терапии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени лекарственными средствами, позволяет констатировать, что единых согласованных и полностью научно-обоснованных клинических рекомендаций по лечению этих заболеваний печени, которые бы соответствовали требованиям качества их разработки и обоснования, на сегодня не существует. Исходя из этих результатов проблема, на решение которой направлена научная работа Дарьи Леонидовны - поиск эффективной фармакотерапевтической стратегии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени, получила новое решение за счет использования методологии систематических анализов или обзоров с проведением мета-анализа. Этим работа Д.Л. Варгановой принципиально отличается от всех ранее проведенных работ по этой проблеме (Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Тарасова Л.В., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Еремина Е.Ю., Трухан Д.И., Хлынова О.В., Цыганова Ю.В. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):4-28. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28>; Кляритская И.Л., Стилиди Е.И., Максимова Е.В. Сравнение различных схем лечения у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2015 — №7 — С. 12–17.; Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н. алкогольная болезнь печени: современный взгляд на диагностику и лечение // МС. 2019. №14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/alkogolnaya-bolezn-pecheni-sovremennyy-vzglyad-na-diagnostiku-i-lechenie> (дата обращения: 09.03.2021); Bajaj, J.S. Alcohol, liver disease and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16, 235–246 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0099-1>; Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS, Burden of Liver Diseases in the World// *Journal of Hepatology*- 2019- 70(1): 151-171; EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease// *Journal of Hepatology* - 2018 - 69: 154–181.; Drescher, H.K.; Weiskirchen, S.; Weiskirchen, R. Current

Status in Testing for Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Cells* 2019, 8, 845. <https://doi.org/10.3390/cells8080845>).

Кокрейновские систематические обзоры с их постоянно совершенствующейся методологией в современных условиях информационных перегрузок, избыточности исследований в здравоохранении и необходимости квалифицированного обращения к вопросам разнообразных смещений (систематических ошибок) стали всемирно признанным золотым стандартом качества научной практики.

Анализируемое исследование применяет лучшие практики Кокрейновских систематических обзоров, что позволяет получить принципиально новые знания в исследуемой области.

Новизна научных положений, выводов и практических рекомендаций также определяется тем, что автором был впервые в отечественной научной практике был применен метод последовательного анализа исследований, позволивший оценить риск потенциальных статистических ошибок первого (ложно-положительный результат) и второго (ложно-отрицательный результат) рода при проведении мета-анализа. При проведении мета-анализа автор изучила влияние длительности терапии глюкокортикоидами на прогноз при алкогольном гепатите, возможную взаимосвязь наличия осложнений (гепаторенального синдрома, асцита, и других факторов) на выживаемость, частоту развития нежелательных явлений. При изучении эффективности и безопасности терапии НАЖБП препаратами урсодезоксихолевой кислоты автором проведены мета-анализы результатов включенных исследований по частоте развития побочных эффектов, изменению морфологических и лабораторных показателей во времени.

Таким образом, основные положения и выводы диссертационной работы развивают и дополняют теоретические положения о перспективах лекарственного лечения алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени, отраженные в вышеприведенных **работах отечественных и зарубежных ученых.**

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация Д.Л. Варгановой в целом представляет собой законченное этапное исследование, прошедшее широкое обсуждение на отечественных и международных научных форумах, ставящее новые научные задачи, обосновывающее целесообразность проведения новых клинических исследований и предлагающее варианты совершенствования их методологии.

Диссертационная работа изложена на 136 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 на русском и английском языках. Необходимо отметить грамотно спланированную стратегию поиска, критерии включения и исключения, а также сформулированные заранее основные оцениваемые показатели, и публикацию протокола Кокрейновского обзора по глюкокортикоидам при алкогольной болезни печени.

При оформлении диссертации автором допущены некоторые орфографические ошибки / опечатки и стилистические неточности, которые не снижают общую положительную оценку работы.

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, в 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 диссертационного исследования, предложенные критерии, и методология систематического обзора с мета-анализом позволяют разрабатывать дизайн новых клинических испытаний, направленных на оценку эффективности других лекарственных средств в терапии заболеваний печени, при формировании клинических рекомендаций для практического здравоохранения на различных его уровнях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат и печатные работы в полной мере отражают основные положения диссертационной работы.

Принципиальных замечаний и возражений против положений работы нет.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний и возражений против положений работы нет. В порядке дискуссии хотелось бы задать следующий вопрос:

1. Уточните, пожалуйста, какие исследования по применению

глюкокортикоидов при алкогольной болезни печени на основании Ваших результатов
Вы предлагаете проводить в дальнейшем и почему?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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, соответствует специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология 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 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор
Институт методологии профессионального развития
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России

Зиганшина Лилия Евгеньевна




Даю согласие на обработку персональных данных.

Подпись д.м.н., профессора Зиганшиной Лилии Евгеньевны удостоверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



Савченко Людмила Михайловна



19.04.2021

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

Адрес: ул. Баррикадная, 2/1, стр.1, Москва, 125993

Тел. (499) 252-21-04, факс (499) 254-98-05, E-mail: rmapo@rmapo.ru