

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.01 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 12.02.2024 г. № 1

О присуждении Жаровой Марии Евгеньевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-патогенетические особенности профилактики и лечения желудочно-кишечных проявлений коронавирусной инфекции COVID-19» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни принята к защите 27.11.2023 г. протокол № 6 диссертационным советом 21.2.058.01 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) (приказ №160/нк от 01.04.2014 г.), адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Жарова Мария Евгеньевна, 1992 года рождения, в 2016 г. окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В период подготовки диссертации (с 2020 г. по 2024 г.) Жарова Мария Евгеньевна являлась соискателем на кафедре гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного

образования и профессионального развития федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В настоящее время работает в должности старшего лаборанта кафедры гастроэнтерологии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Диссертация «Клинико-патогенетические особенности профилактики и лечения желудочно-кишечных проявлений коронавирусной инфекции COVID-19» выполнена на кафедре гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Никонов Евгений Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Официальные оппоненты:**

**Сычев Дмитрий Алексеевич** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного

профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Дан положительный отзыв о диссертации. Принципиальные возражения отсутствуют. В отзыве содержатся вопросы и замечания, на которые в ходе дискуссии были даны исчерпывающие ответы.

**Малявин Андрей Георгиевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета, заместитель начальника управления науки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Дан положительный отзыв о диссертации. Принципиальные замечания отсутствуют. В отзыве содержатся вопросы, на которые в ходе дискуссии были даны исчерпывающие ответы.

**Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации** (г. Омск), в своем положительном заключении, подписанном Гаус Ольгой Владимировной, кандидатом медицинских наук, доцентом кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и утвержденном Ливзан Ольгой Анатольевной, доктором медицинских наук, профессором, член-корреспондентом РАН, ректором Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от 25 декабря 2023 года) указала, что диссертационная работа

Жаровой Марии Евгеньевны «Клинико-патогенетические особенности профилактики и лечения желудочно-кишечных проявлений коронавирусной инфекции COVID-19», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Никонова Евгения Леонидовича, и содержит решение задачи, имеющей существенное значение в плане улучшения результатов лечения больных с COVID-19. По своей актуальности, объему проведенного исследования, научной новизне, практической значимости и представленным результатам диссертация Жаровой Марии Евгеньевны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.13г. (с действующими изменениями в редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а соискатель заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Соискатель имеет 7 опубликованных работы по теме диссертации, в том числе 4 работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК. Публикации посвящены вопросам диагностики и лечения гастроинтестинальных проявлений COVID-19 и оценке результатов программы профилактики DOC-COVID по профилактике инфекции SARS-CoV-2 гидроксихлорохином. Исследование пациентов, анализ полученных результатов и написание статей осуществлены лично соискателем.

Общий объем публикаций составил 3,03 печатных листа и содержит 85% авторского вклада.

Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 98,45 %.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Жарова, М.Е. Результаты "Программы профилактики новой COVID-19 гидроксихлорохином у медицинских работников, работающих с

- пациентами COVID-19" (DOC-COVID) / Е. Л. Никонов, М. В. Журавлева, А. Г. Солодовников [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2020. – № 5–1. – С. 40–50. – DOI 10.35576/2070–7940-2020-5-1-40-50.
2. Жарова, М.Е. Влияние пандемии COVID-19 на гастроэнтерологию и эндоскопию / Е. Л. Никонов, И. О. Иваников, А. Н. Бураков, М. Е. Жарова // **Доказательная гастроэнтерология** (внутренние болезни, гастроэнтерология). – 2020. – Т. 9. – № 4. – С. 111–115. – DOI 10.17116/dokgastro20209041111 (в перечне ВАК с 17.07.2023 №1067)
  3. Zharova, M. Hydroxychloroquine for the prevention of new coronavirus infection COVID-19 in healthcare workers/ Nikonov E., Zhuravleva M., Solodovnikov A., Kameneva T., Zharova M., Gorelov M., Shiryayeva Y. // Proceedings of CBU in Medicine and Pharmacy – 2021 - Vol. 2.
  4. Жарова, М.Е. Диарейный синдром у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / М. Е. Жарова, И. О. Иваников, Ю. В. Григорьева [и др.] // **Доказательная гастроэнтерология.** (внутренние болезни, гастроэнтерология) – 2022. – Т. 11–№ 4. – С. 46–56. – DOI 10.17116/dokgastro20221104146. (в перечне ВАК с 17.07.2023 №1067)
  5. Жарова, М.Е. Поражение печени у пациентов с COVID-19: клинико-патогенетические особенности и факторы риска. / Жарова М.Е., Иваников И.О., Григорьева Ю.В., Никонов Е.Л. // **Доказательная гастроэнтерология.** (внутренние болезни, гастроэнтерология) – 2023. – Т. 12. – № 3. – С. 51–62. – DOI 10.17116/dokgastro20231203151. (в перечне ВАК с 17.07.2023 №1067)

**На автореферат диссертации поступили отзывы от:**

**Бакулина Игоря Геннадьевича** – профессора, доктора медицинских наук, заслуженного врача РФ, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский

университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Князева Олега Владимировича** – доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделением патологии кишечника Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»;

**Павлова Чавдара Савова** - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой терапии Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)»;

**Сидорова Александра Вячеславовича** - доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Тарасовой Ларисы Владимировны** - доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой госпитальной терапии Медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Отзывы на автореферат содержат высокую оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком квалификационном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается экспертностью ученых в области изучения инфекции SARS-CoV-2 и методов ее лечения. Доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, академик РАН Сычев Дмитрий Алексеевич является экспертом в области клинической фармакогенетики, безопасности препаратов, межлекарственных взаимодействий и одним из разработчиков «Временных методических рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Доктор медицинских наук, профессор Малявин Андрей Георгиевич является главным внештатным специалистом-пульмонологом Министерства здравоохранения РФ и имеет более 20 научных публикаций по теме лечения и клинической картине COVID-19.

В качестве ведущей организации выбрано Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Этот выбор обоснован ролью университета в научных исследованиях по гастроэнтерологии и его активным участием в разработке временных методических рекомендаций по лечению болезней органов пищеварения в условиях пандемии COVID-19. Таким образом, эксперты ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России способны оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дали свое согласие.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

- ♦ определены факторы риска, которые влияют не только на тяжесть течения COVID-19, но и на длительность госпитализации: помимо уже известных – возраст, мужской пол, сердечно-сосудистые заболевания и ожирение – выявлено влияние хронической болезни почек (ОШ 14,21 [95%

ДИ: 3,62; 54,32],  $p=0,0005$ ) и анемического синдрома (ОШ 7,58 [95% ДИ: 0,98; 43,21],  $p=0,0582$ );

- оценена структура заболеваемости COVID-19 среди госпитализированных пациентов: 3,5% - легкая степень тяжести, 81% - средняя степень тяжести, 15,5% - тяжелая степень, смертность составила 7%;

- определены лабораторные маркеры тяжести течения и прогрессирования COVID-19: уровень ферритина (ОШ 1,2 [95% ДИ: 1,07; 1,36],  $p=0,0027$ ), С-реактивный белок (ОШ 1,15 [95% ДИ: 1,08; 1,22],  $p<0,0001$ ), Д-димер (ОШ 1,03 [95% ДИ: 1,01; 1,05],  $p=0,0013$ ), интерлейкин-6 (ОШ 2,06 [95% ДИ: 1,33; 3,32],  $p=0,0022$ ), уровень лимфоцитов (ОШ 0,4 [95% ДИ: 0,22; 0,68],  $p=0,0011$ ), и тропонин (ОШ 23,98 [95% ДИ: 9,66; 63,95],  $p<0,0001$ );

- выделены основные типы гастроинтестинальных проявлений COVID-19 у данных пациентов: повышение уровня печеночных ферментов у 83%, диарейный синдром у 30,5%, обострение кислотозависимых заболеваний у 16,5%, повышение ферментов поджелудочной железы у 11,5%, и желудочно-кишечные кровотечения у 1,5%;

- впервые описана частота и особенности течения кислотозависимых заболеваний у госпитализированных пациентов;

- определены гастроинтестинальные проявления, связанные с более тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2: повышение уровня печеночных ферментов (АСТ ОШ 1,043 [95% ДИ: 1,01; 1,091],  $p=0,0415$ ; АЛТ ОШ 1,019 [95% ДИ: 1,004; 1,039],  $p=0,0251$ ); повышение уровня ферментов поджелудочной железы (амилаза крови ОШ 11,61 [95% ДИ: 4,52; 31,00],  $p<0,0001$ ); антибиотикоассоциированная диарея и клостридиальный колит (ОШ 4,38 [95% ДИ: 1,41; 13,13],  $p=0,0085$ );

- показано, что повышение уровня ферментов печени в большей степени ассоциировано с лекарственным поражением и полипрагмазией, особенно при применении парацетамола и амоксициллин+клавулоновой кислоты. Впервые

описаны случаи развития аутоиммунного гепатита после перенесенной инфекции SARS-CoV-2;

- определены новые маркеры тяжести диарейного синдрома у пациентов с COVID-19: толщина стенки толстого кишечника по данным ультразвукового исследования и уровень кальпротектина. Эти показатели могут быть использованы для оценки диарейного синдрома и другой этиологии;

- доказан рост заболеваемости клостридиальной инфекцией в период пандемии COVID-19 (5,6% [95% ДИ: 2,7; 8,5],  $p=0,0003$ );

- разработаны алгоритмы ведения пациентов с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19, включающими повышение уровня печеночных ферментов и ферментов поджелудочной железы, обострение кислотозависимых заболеваний и диарейный синдром. Особое внимание уделено межлекарственному взаимодействию ингибиторов протонной помпы с препаратами, предназначенными для лечения COVID-19, а также оптимальным срокам назначения пробиотической терапии у пациентов с диарейным синдромом;

- определена частота развития и виды нежелательных реакций, возникших у медицинских работников при использовании гидроксихлорохина в качестве профилактики против COVID-19 в контролируемом исследовании. Наиболее частыми нежелательными реакциями были гастроинтестинальные проявления, сопоставимые по частоте с мировыми данными: 5% пациентов сообщали о наличии тошноты, 5,2% - о развитии диареи, и 2,3% - о наличии болей в животе. У двух участников отмечено повышение уровня печеночных ферментов до 5 норм.

#### **Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

- предложена новая трактовка механизмов, с помощью которых COVID-19 может вызывать поражение органов желудочно-кишечного тракта и дальнейшие негативные последствия для здоровья пациентов: лекарственное поражение, прямое цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2,

иммуноопосредованные реакции, гипоксия, микротромбозы и нарушение состава микробиома кишечника. Отмечено, что основной вклад вносит лекарственное поражение гастроинтестинальных органов;

- выделены основные типы гастроинтестинальных проявлений COVID-19 у госпитализированных пациентов;

- показано, что у пациентов с COVID-19 повышен риск обострения кислотозависимых заболеваний, особенно на фоне ульцерогенной терапии;

- показано, что у некоторых пациентов развивалась гиперAMILАЗемия, которая была ассоциирована с более тяжелым течением инфекции и увеличением риска летального исхода (ОШ = 33,27 [95% ДИ: 9,76; 135,69],  $p < 0,0001$ ). У части пациентов отмечалась гиперAMILАЗемия без клинических и инструментальных признаков острого панкреатита. Поражение поджелудочной железы у больных COVID-19 скорее всего является вторичным, развивающимся вследствие прогрессирования осложнений, и в меньшей степени связано с вирусом SARS-CoV-2.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

- алгоритмы ведения пациентов с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 внедрены в клиническую практику гастроэнтерологического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления Делами Президента Российской Федерации и Краевого Государственного Бюджетного Учреждения Здравоохранения «Краевая клиническая больница» имени профессора С.И. Сергеева Министерства Здравоохранения Хабаровского края;

- представлены практические рекомендации по мониторингу лабораторных маркеров у госпитализированных пациентов с COVID-19. Даны рекомендации по амбулаторному ведению пациентов с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:** исследования проведены на высоком методическом уровне, с применением современных методов статистической обработки; достоверность полученных результатов обеспечена достаточным количеством изученного материала. Выводы работы и практические рекомендации научно обоснованы и вытекают из результатов исследования.

**Личный вклад** состоит в полноценном участии на всех этапах проведения исследования. Жарова М.Е. проанализировала литературные источники по теме исследования, разработала концепцию и дизайн исследовательской работы, сформулировала ее цели и задачи, лично занималась курацией госпитализированных пациентов с COVID-19, включая сбор анамнеза, интерпретацию лабораторных и инструментальных методов исследования, назначение медикаментозной терапии и анализ результатов лечения. Автор составила электронную базу данных пациентов, провела статистическую обработку полученных в ходе исследования данных, а также разработала алгоритм ведения пациентов на основании клинических рекомендаций и полученных результатов исследования.

Диссертация Жаровой Марии Евгеньевны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г., № 101 от 26.01.2023 г., № 415 от 18.03.2023 г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 12 февраля 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Жаровой Марии Евгеньевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 11 докторов наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 18, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор



Потешкина Наталия Георгиевна

Учёный секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор



Духанин Александр Сергеевич

13.02.2024 г.

