

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Сычева Дмитрия Алексеевича на диссертацию Жаровой Марии Евгеньевны на тему: «Клинико-патогенетические особенности профилактики и лечения желудочно-кишечных проявлений коронавирусной инфекции COVID-19», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.058.01 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

### **Актуальность исследования**

Несмотря на стихание пандемии, COVID-19 остается серьезной проблемой для мирового медицинского сообщества. Клиницисты сталкиваются с последствиями перенесенной инфекции, которые проявляются в персистенции некоторых симптомов и объединены общим термином - "long-COVID". Если влияние вируса на сердечно-сосудистую и дыхательную систему широко изучено в научной среде, то его воздействие на желудочно-кишечный тракт изучено в меньшей степени. Несмотря на то, что гастроинтестинальные проявления не представляет собой непосредственную угрозу жизни, они влияют на качество жизни пациентов. Помимо самого воздействия вируса SARS-CoV-2, большое внимание уделяется лекарственным повреждениям органов. Один из наиболее обсуждаемых в этом контексте препаратов - гидроксихлорохин.

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

Обоснованность научных положений: выводов и практических рекомендаций подтверждается адекватным количеством обследованных, использованием современных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

Дизайн исследования включал ретроспективный анализ трех когорт пациентов:

- Участники «Программы профилактики новой коронавирусной инфекции гидроксихлорохином у медицинских работников, работающих с пациентами COVID-19» (DOC-COVID) – 6033 участника.

- Пациенты с COVID-19, госпитализированные в перепрофилированное для лечения COVID-19 отделение гастроэнтерологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ в период с марта 2020 года по июль 2021 года – 200 пациентов.

- Пациенты, у которых выполнен тест на наличие токсинов *Clostridioides difficile* в клиничко-диагностическом отделении ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ за период с 2019 по 2020 год – 2691 пациент.

Статистическая обработка полученного материала выполнена с применением корректных методов.

В диссертационной работе М.Е. Жаровой четко сформулированы цель и задачи. Выносимые на защиту научные положения аргументированы автором и позволяют сформировать полное представление о концепции исследования. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из представленного в работе фактического материала.

### **Научная новизна и практическая ценность работы**

Научная новизна настоящего диссертационного исследования не оставляет сомнений. Выявлены факторы риска и наиболее информативные лабораторные маркеры тяжести течения и неблагоприятного исхода COVID-19. Изучена распространенность гастроинтестинальных проявлений COVID-19 и их связь с исходами заболевания. Впервые была детально рассмотрена частота и особенности кислотозависимых заболеваний у данной группы пациентов. Важно отметить, что впервые описано случаи развития аутоиммунного гепатита после перенесенной коронавирусной инфекции. На

основании анализа литературы и клинических наблюдений предложены возможные патогенетические механизмы повреждения желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19. На примере гидроксихлорохина, использованного как монотерапия для COVID-19, была изучена частота развития лекарственных поражений желудочно-кишечного тракта. Также большое внимание уделено влиянию полипрагмазии у пациентов с COVID-19. Достоверность результатов выполненных исследований представляется вполне убедительной и основывается на принципах научной доказательности.

Полученные М.Е. Жаровой научные результаты имеют большую практическую значимость, так как на основе клинических рекомендаций и опыта лечения пациентов был разработан алгоритм для диагностики, лечения, профилактики и динамического наблюдения пациентов с желудочно-кишечными проявлениями COVID-19.

Наиболее ценно то, что алгоритм может быть использован врачами первичного звена, оценивающими состояние здоровья наибольшего количества пациентов при первом обращении и регулярном диспансерном наблюдении.

### **Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертация Жаровой М.Е. изложена на 195 страницах печатного текста, написана в научном стиле с использованием современной медицинской терминологии. Работа построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и терминов, список литературы. В списке литературы приведено 29 отечественных и 333 зарубежных источников. Текст диссертации проиллюстрирован 26 таблицами и 49 рисунками.

В разделе «Введение» приведены фактические данные, свидетельствующие об актуальности темы и степени ее разработанности, цель

и задачи исследования, научная новизна результатов, теоретическая и практическая значимость работы, выносимые на защиту положения.

В главе "Обзор литературы" автор проанализировала результаты исследований, связанных с рассматриваемой проблемой, и осветила нерешенные вопросы. В работе приведены данные об эпидемиологии, клинических проявлениях и долгосрочных последствиях COVID-19. Также подробно описаны изменения лабораторных маркеров при этом заболевании. М.Е. Жарова уделила большое внимание имеющейся на данный момент информации о гастроинтестинальных симптомах COVID-19 и его воздействию на течение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Кроме того, в главе подробно рассмотрены препараты, используемые для лечения инфекции SARS-CoV-2, и их возможные побочные эффекты.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны этапы исследования, четко сформулированы критерии включения и исключения из исследования, приведена методика сбора информации, приведена общая характеристика выборки и статистической обработки полученных данных.

Глава «Результаты собственных исследований» изложена в соответствии с поставленными целью и задачами. Подробно описана когорта госпитализированных пациентов с COVID-19, изучена взаимосвязь между лабораторными маркерами и тяжестью течения заболевания. Особое внимание уделено описанию гастроинтестинальных проявлений COVID-19: поражение печени, диарейный синдром, поражение поджелудочной железы и обострение кислотозависимых заболеваний. Представлен разработанный алгоритм ведения пациентов с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19. В конце предоставлены результаты анализа программы профилактики COVID-19 гидроксихлорохином у медицинских работников.

Раздел «Обсуждение результатов» написан логично и достаточно аргументированно. Автор проанализировала полученные результаты и сравнила их с имеющимися данными литературы. Выводы и практические

рекомендации диссертационной работы отвечают цели и поставленным задачам: логически вытекают из описанного материала.

Автореферат по содержанию полностью соответствует диссертации и отражает ее основные научные положения. По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 4 – в научных журналах, рецензируемых и рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в которых отражены основные результаты исследования.

Для более правильного понимания некоторых аспектов работы считаю необходимым задать автору следующие вопросы:

1. Более подробно следует раскрыть методологию выявления нежелательных реакций гидроксихлорохина
2. Как определяли причинно-следственную связь между нежелательными явлениями и приемом гидроксихлорохина?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Жаровой Марии Евгеньевны на тему «Клинико-патогенетические особенности профилактики и лечения желудочно-кишечных проявлений коронавирусной инфекции COVID-19», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Никонова Евгения Леонидовича и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований осуществлено решение актуальной задачи – изучение клинико-патогенетических особенностей гастроинтестинальных проявлений COVID-19.

Диссертация Жаровой М.Е. отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (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.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

**Официальный оппонент:**

Сычев Дмитрий Алексеевич  
Доктор медицинских наук (3.3.6.),  
профессор, академик РАН,  
заведующий кафедрой клинической  
фармакологии и терапии имени  
академика Б.Е. Вотчала, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России



Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Сычева  
Дмитрия Алексеевича удостоверяю.

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России



Чеботарева Т.А.

«10» *сентября* 2024

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. Телефон: 8-903-549-84-97, e-mail: [sychevda@rmapo.ru](mailto:sychevda@rmapo.ru)