

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Д.В. Бутнару

« 05 » апреля 2021г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения совместного заседания кафедр: поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Оптимизация и прогнозирование эффективности медикаментозной литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью, основанные на клинико-инструментальных, лабораторных и иммуноморфологических данных» выполнена на кафедре поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Миронова Екатерина Дмитриевна, 1995 года рождения, гражданство РФ, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2018 году по специальности «Лечебное дело».

С 2018 года по 2020 год являлась клиническим врачом-ординатором на кафедре поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С октября 2020 года - соискатель кафедры поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1133/Аэ от «03» декабря 2020 г. выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель: Осадчук Михаил Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции: «Оптимизация и прогнозирование эффективности медикаментозной литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью, основанные на клинико-инструментальных, лабораторных и иммуноморфологических данных» приказом отдела аспирантуры и докторантуры ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 4071/ОП-32 от 30.09.2020 г.

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Оптимизация и прогнозирование эффективности медикаментозной литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью, основанные на клинико-инструментальных, лабораторных и иммуноморфологических данных», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.28 - Гастроэнтерология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация Мироновой Е.Д. на тему «Оптимизация и прогнозирование эффективности медикаментозной литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью, основанные на клинико-инструментальных, лабораторных и иммуноморфологических данных» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.28 – Гастроэнтерология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Желчнокаменная болезнь представляет собой одну из наиболее важных медико-социальных проблем, современного общества. Несмотря на то, что почти у 80% пациентов желчнокаменная болезнь протекает бессимптомно, конкременты в желчном пузыре могут быть причиной развития серьезных осложнений. Необходимо определение новых этиопатогенетических и прогностических факторов, которые дадут возможность уменьшить частоту развития желчнокаменной болезни и/или прогнозировать возможность медикаментозного литолиза. Полученные данные позволят верифицировать конкременты в желчном пузыре на ранних стадиях, включая доклиническую, и предотвратить не только прогрессирование заболевания, но и развитие различных осложнений, включая панкреатит, холецистит, присоединение вторичных инфекций и онкологических заболевания органов пищеварительной системы. В настоящее время одной из актуальных проблем клинической медицины является разработка новых эффективных методов лечения желчнокаменной болезни, которые могли бы воздействовать на различные этиопатогенетические факторы. Урсодезоксихолевая кислота (3 α , 7 β -дигидрокси-5 β -холан-24-оиновая кислота) признана одним из наиболее эффективных и безопасных препаратов применяемых для лекарственного растворения камней, который обладает набором терапевтических эффектов, воздействующих на основные этиопатогенетические факторы камнеобразования. Однако, необходимо проведение оптимизации лечения желчнокаменной болезни, с учетом высокой распространенности дислипидемии и H. pylori у пациентов с холелитиазом. В настоящее время актуально стремление усилить эффект урсодезоксихолевой кислоты за счет включения статинов (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА редуктазы) для повышения качества литолитической терапии, за счет ограничения скорости биосинтеза холестерина, и снижения уровня холестерина в пузырной желчи. Помимо этого, учитывая растущую резистентность бактерий к антибиотикам, статины можно рассматривать в

качестве одного из компонентов эрадикационной терапии *H. pylori*. Это связано с антибактериальным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действиями статинов, а также их синергетическим взаимодействием с антибиотиками. В связи с этим, представляется целесообразным изучение влияния статинов на эффективность литолиза конкрементов и эрадикации *H. pylori* у пациентов с желчнокаменной болезнью.

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

Личный вклад автора состоит в сборе и обработке материала, получении исходных данных, разработке алгоритма проведения исследования, выполнении статистических расчетов. Автор непосредственно участвовал на всех этапах исследования: от постановки задач до обсуждения результатов.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Высокая степень достоверности результатов работы подтверждается достаточно большим объемом представленного материала, использованием адекватных методов исследования и применением современной математико-статистической обработки полученных данных. Используемые автором методы информативны, современны и адекватны цели и задачам исследования. Обоснованность научных выводов и положений не вызывает сомнений. Результаты, полученные автором, свидетельствуют о решении поставленных задач. Представлена первичная документация (карты пациентов, результаты клинико-инструментальных, лабораторных и иммуноморфологических данных, компьютерная база данных).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

- Впервые дана оценка роли эндокринных клеток антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин, в возникновении и течении желчнокаменной болезни у лиц без гиперхолестеринемии и при ее наличии.

- Определена эффективность проведения литолитической терапии при использовании комбинированной терапии урсодезоксихолевой кислотой и розувстатином у больных с желчнокаменной болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией и при наличии инфекции *H. pylori*.

- Разработана математическая модель прогнозирования исходов консервативной литолитической терапии урсодезоксихолевой кислотой у пациентов с желчнокаменной болезнью и гиперхолестеринемией.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Данные, полученные в результате исследования, могут быть использованы для разработки рекомендаций по профилактике желчнокаменной болезни.

Доказанная эффективность комбинации урсодезоксихолевой кислоты и розувастатина у пациентов с желчнокаменной болезнью и гиперхолестеринемией в качестве литолитической терапии и способствующей эрадикации, может рекомендоваться в качестве лечения желчнокаменной болезни и *H. pylori*.

Разработанная математическая модель дает возможность с точностью до 95,2% прогнозировать эффективность литолитической терапии у пациентов с конкрементами желчного пузыря менее 10 мм в диаметре и гиперхолестеринемией при использовании урсодезоксихолевой кислоты и может быть рекомендована для практического применения. Представленная модель основывается на современных методах статистического анализа.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

В научных работах соискателя содержатся положения и методы, дополняющие этиопатогенетические механизмы развития желчнокаменной болезни при сопутствующей гиперхолестеринемии, подтвержденные лабораторными и иммуноморфологическими исследованиями. В контексте проведенной работы была произведена оценка эффективности комбинированной медикаментозной литолитической терапии у пациентов с желчнокаменной болезнью и гиперхолестеринемией и/или инфицированных *H. pylori*.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебный процесс клиничко-диагностического отделения Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) и терапевтических отделений ГБУЗ Диагностического центра № 5 Департамента Здравоохранения города Москвы.

Материалы диссертации включены в учебный процесс со студентами на кафедре поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

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

Исследование в рамках диссертационной работы «Оптимизация и прогнозирование эффективности медикаментозной литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью, основанные на клиничко-инструментальных, лабораторных и иммуноморфологических данных» одобрено Локальным этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ

имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
(протокол № 34-20 от 09.12.2020)

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация «Оптимизация и прогнозирование эффективности медикаментозной литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью, основанные на клинико-инструментальных, лабораторных и иммуноморфологических данных» соответствует паспорту научной специальности 14.01.28 – Гастроэнтерология.

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

По результатам исследования автором опубликовано 14 работ, в том числе 7 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (из них 4 статьи индексируемые Scopus или Web of Science), 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Статьи, индексируемых в международной базе данных Scopus:

1. Osadchuk M.A., Mironova E.D., Vasileva, I.N., et al. Oral medical dissolution of gallstones in patients with gallstone disease // La Prensa Médica Argentina. 2019. № 1 (105). - С. 34–40.

2. Осадчук М.А., Свистунов А.А., Миронова Е.Д., Васильева И.Н., Киреева Н.В. Болезни билиарного тракта в контексте ассоциации с онкологическими заболеваниями пищеварительной системы // Терапевтический архив. 2019. № 12 (91). - С. 98–104.

3. Маев И.В., Осадчук М.М., Осадчук М.А., Миронова Е.Д. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет в контексте «диабетической болезни печени»: возможности ассоциированной терапии // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. № 4 (15). - С. 586–593.

Статьи, индексируемых в международной базе данных Web of Science:

1. Osadchuk M.A., Svistunov A.A., Mironova E.D., Korzhenkov N.P., Trushin M.V. Gallstone disease among polyclinic staff: its development risks in different professional groups // Amazonia Investiga. 2019. № 23 (8). - С. 244–251.

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

1. Осадчук М.А., Киреева Н.В., Васильева И.Н., Миронова Е.Д. Влияние степени выраженности метаболических нарушений на диаметр конкрементов в желчном пузыре: клинико-инструментальные и лабораторные данные // Терапия. 2019. № 3 (29) (5). - С. 55–59.

2. Осадчук М.А., Миронова Е.Д., Балашов Д.В., Осадчук М.М. Течение желчнокаменной болезни у лиц с метаболическими нарушениями // *Consilium Medicum*. 2019. № 8 (21). - С. 74–77.

3. Осадчук М.А., Миронова Е.Д. Невирусные заболевания печени: патогенетические подходы к терапии // *Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология*. 2019. № 2 (3). - С. 31–36.

В иных изданиях:

1. Хударова А.А., Васильева И.Н., Карношина Е.Н., Миронова Е.Д., Бутан О.В. Розувастатин в лечении больных с сочетанной кардиальной патологией // Сборник материалов конгресса XXIV Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”. 2017. - С. 47–48.

2. Миронова Е.Д. Терапия билиарного сладжа с метаболическим синдромом // Сборник материалов I Терапевтического форума “Мультидисциплинарный больной”, I Всероссийской конференции молодых терапевтов. 2017. - С. 128–129.

3. Миронова Е.Д. Эффективность комбинированной терапии желчнокаменной болезни и ее совместимость с эрадикационной терапией *Helicobacter pylori* // Материалы IV Всероссийской с международным участием студенческой научно-образовательной конференции “Актуальные вопросы студенческой медицинской науки и образования.” 2018. - С. 382–383.

4. Миронова Е.Д., Осадчук М.А. Комбинированный медикаментозный литолиз конкрементов в желчном пузыре: итоги и перспективы использования // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. Приложение № 52. Материалы Двадцать четвертой Объединенной Российской Гастроэнтерологической недели 8-10 октября 2018 г., Москва. 2018. Vol. 28, № 5. - С. 63.

5. Миронова Е.Д., Осадчук М.А., Миронова С.Б., Васильева И.Н. Факторы риска холелитиаза у медицинского персонала первичного звена здравоохранения // Сборник тезисов. VI Съезд терапевтов Южного федерального округа. 2019. - С. 168–169.

6. Осадчук М.А., Миронова Е.Д., Васильева И.Н. Влияние метаболических нарушений на течение желчнокаменной болезни // Сборник тезисов. Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием “Боткинские чтения”. 2020. - С. 206.

7. Осадчук М.А., Миронова Е.Д. Роль инфекции *Helicobacter pylori* в формировании метаболических нарушений у больных с желчнокаменной болезнью // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. Приложение № 56. Материалы Двадцать шестой

Объединенной Российской Гастроэнтерологической недели 28-30 сентября 2020 г., Москва. 2020. Vol. 30, № 5. - С. 55.

Основные положения диссертаций были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. I Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной», I Всероссийской конференции молодых терапевтов (2017 год, г. Москва)

2. XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (2017 год, г. Москва);

3. IV Всероссийской с международным участием студенческой научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы студенческой медицинской науки и образований.» (2018 год, г. Рязань)

4. XXIV Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (2018 год, г. Москва)

5. На конкурсе молодых терапевтов на VI Съезде терапевтов Южного федерального округа (2019 год, г. Ростов-на-Дону)

6. Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (2020 год, г. Санкт-Петербург)

7. XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (2020 год, г. Москва).

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 Мироновой Е. Д. на тему «Оптимизация и прогнозирование эффективности медикаментозной литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью, основанные на клинико-инструментальных, лабораторных и иммуноморфологических данных» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.28 – Гастроэнтерология

Заключение принято на совместном заседании кафедр: поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 16 человек.

Результаты голосования: «за» - 16 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 9 от «30» марта 2021 г.

Председательствующий на заседании

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой спортивной медицины
и медицинской реабилитации Института клинической
медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО
Первый МГМУ имени И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет).



Е.Е. Ачкасов