

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**

**на диссертацию Налетова Андрея Васильевича на тему:**

**«Хроническая гастродуоденальная патология, ассоциированная с *Helicobacter pylori* у детей: особенности патогенеза, диагностика, лечение»,**  
**представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по**  
**специальности 14.01.08 – педиатрия.**

### **Актуальность избранной темы.**

На сегодня инфекция *Helicobacter pylori* (НР) рассматривается в качестве основной причины развития хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП) и формирования наиболее тяжелых ее форм среди пациентов различных возрастных групп. Эрадикация инфекции НР является главным принципом лечения пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Регулярный пересмотр подходов к диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с данной инфекцией, продиктован необходимостью разработки высокоэффективных схем эрадикации на фоне прогрессирующего роста устойчивости микроорганизма к большинству традиционно используемых антибиотиков. Особенно данный вопрос является актуальным среди пациентов детского возраста.

Диссертационная работа Налетова Андрея Васильевича посвящена актуальной научной проблеме педиатрии – усовершенствованию современных методов диагностики, разработке и обоснованию дифференциального подхода к лечению ХГДП, ассоциированной с инфекцией НР у детей старшего школьного возраста, проживающих на территории Донбасского региона, на основании исследования ранее недостаточно изученных звеньев ее патогенеза.

Таким образом, актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений. Вышесказанное обуславливает несомненную ценность диссертационной работы для науки и практического здравоохранения.

Цель исследования сформулирована правильно и подтверждает актуальность изучаемой проблемы: на основании выявления ранее недостаточно изученных звеньев патогенеза разработать систему диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий у детей с ХГДП, ассоциированной с НР, и оценить ее эффективность.

Задачи исследования сформулированы четко и соответствуют цели работы.

В соответствии с целью и задачами исследования был разработан дизайн исследования, проводимого в несколько этапов.

**Оценка содержания диссертации.** Диссертация изложена на русском языке на 249 страницах печатного текста и структурирована в соответствии с требованиями: состоит из вступления, описания материалов и методов исследования, четырех разделов с результатами собственного исследования, анализа и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературных источников, который включает 333 источников (166 отечественных и 167 зарубежных). Работа иллюстрирована 27 таблицами и 14 рисунками.

Во вступительной части работы диссертантом обоснована актуальность выбранной темы, четко и правильно сформулированы цель и основные задачи исследования, положения, вынесенные на защиту, научная новизна и практическая значимость работы, перечислено, где проведена апробация и внедрены результаты исследований в практику.

В разделе **«Обзор литературы»** автором приведены современные данные об эпидемиологии, этиопатогенезе и лечении ХГДП в детском возрасте. Раздел состоит из пяти подразделов и базируется на изучении большого количества литературных источников.

- В первом подразделе на современном уровне обобщены данные, касающиеся вопросов распространенности и причин развития ХГДП, частоты инфицирования НР детей.

- Во втором подразделе проведен анализ литературных источников относительно влияния персистенции токсигенных штаммов НР на тяжесть воспалительного процесса слизистой оболочки желудка и ДИК.

- Результаты исследований ряда авторов, посвященных изучению состояния функциональных показателей вегетативной нервной системы у детей с ХГДП в разные периоды заболевания, представлены в третьем подразделе.

- В четвертом подразделе дано описание различных вариантов современных схем антихеликобактерной терапии, их эффективности при использовании в педиатрической практике, а также представлен анализ данных об использовании физиотерапевтических методов в лечении пациентов, страдающих ХГДП.

- В пятом подразделе дана оценка литературных данных, касающихся изучения микробиологического состояния кишечника при патологии пищеварительной системы; дана оценка современным методам диагностики синдрома избыточного бактериального роста.

В конце этой главы необходимо подвести итог о современных достижениях в изучаемой Вами проблеме и определить те направления, которые еще недостаточно изучены, что и послужило основанием для Вашей научно-исследовательской работы.

В разделе **«Материалы и методы исследования»** приведена характеристика

контингента обследованных детей, представлен дизайн исследования, которое было проведено в 5 этапов, описаны методы исследования, использованные в работе. Всего на разных этапах работы диссертантом обследовано 280 детей в возрасте от 12 до 17 лет с различной ХГДП, проживающих на территории Донбасского региона. Раздел дает полное представление об объеме и последовательности исследований. Методы исследований являются современными, информативными и адекватными поставленным задачам. Используются методы математической обработки полученных данных с применением современных компьютерных программ, что позволяет проанализировать достигнутые результаты в полном объеме.

Не приведена таблица разделения детей по полу и возрасту.

**В третьем разделе** проведена характеристика обследованных групп пациентов с использованием полученных результатов исследования.

- В первом подразделе приведены результаты генотипирования НР у детей, страдающих различной ХГДП. Установлены штаммы НР, связанные с развитием эрозивно-язвенной патологии у детей старшего школьного возраста, проживающих в Донбассе.

- Второй подраздел посвящен изучению особенностей морфологической картины слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей при эрозивно-язвенных заболеваниях, ассоциированных с персистенцией цитотоксических штаммов НР. Установлено, что персистенция токсигенных штаммов НР приводит к более выраженной воспалительной реакции слизистой оболочки. Выявлено, что формирование язвенного дефекта слизистой оболочки ДПК может происходить до развития желудочной метаплазии на фоне выраженного бактериального обсеменения НР и максимальной активности воспалительного процесса.

- В третьем подразделе проведена оценка ферментобразующей функции желудка у детей с ХГДП. Установлено, что развитие эрозивно-язвенных процессов ДПК протекает на фоне повышенной секреции пепсиногенов, отражая выраженную ферментативную агрессию на слизистую оболочку желудка и ДПК.

- Четвертый подраздел посвящен изучению состояния кишечной микрофлоры у детей на фоне хронических воспалительных заболеваний желудка и ДПК. Выявлено, что развитие тяжелых форм ХГДП у детей ассоциировано с формированием синдрома избыточного бактериального роста и дисбиозом толстой кишки.

- В пятом подразделе проведена оценка состояния функциональных показателей вегетативной нервной системы у детей в период обострения ХГДП. Динамическое исследование состояния вегетативной нервной системы позволило автору получить представление об ее исходном вегетативном тоне, вегетативной реактивности, вегетативном обеспечении деятельности у наблюдаемых пациентов.

- В шестом подразделе представлены данные по изучению влияния воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта на оценку качества жизни пациентов при использовании опросника SF-36. Установлено, что показатели качества жизни пациента зависят от тяжести воспалительного процесса слизистой оболочки ДПК.

**В четвертом разделе** работы дана характеристика лабораторных показателей синдрома эндогенной интоксикации, системной эндотоксинемии и антиэндотоксинового иммунитета у детей при эрозивно-язвенных заболеваниях желудка и ДПК. Установлено, что развитие деструктивного процесса ДПК при персистенции цитотоксических штаммов НР ассоциировано с активацией эндотоксиновой агрессии на фоне депрессии гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета и формированием синдрома эндогенной интоксикации.

**Пятый раздел** состоит из трех подразделов, в которых проводится оценка эффективности использования различных схем антихеликобактерной терапии первой линии у детей с эрозивно-язвенным заболеванием гастродуоденальной зоны.

- В первом подразделе оценена эффективность эрадикации НР и динамика клинических проявлений заболевания у детей с деструктивным процессом в слизистой оболочке ДПК при применении различных схем антихеликобактерной терапии. Установлено, что использование предложенной автором пилотной схемы (рифаксимин, кларитромицин и омепразол) вызывает лучшую переносимость терапии, более эффективную эрадикацию НР, а также более быструю регрессию клинических симптомов заболевания.

- Второй подраздел посвящен анализу эффективности использования различных схем антихеликобактерной терапии первой линии в коррекции синдрома избыточного бактериального роста у детей с ХГДП.

- В третьем подразделе изучена динамика показателей качества жизни у пациентов при использовании различных схем эрадикационных схем. Доказано, что эффективно проведенная эрадикация НР достоверно улучшает качество жизни пациентов по показателям, характеризующим физическое здоровье ребенка.

**В шестом разделе** проведено сравнение динамики лабораторных показателей синдрома эндогенной интоксикации, системной эндотоксинемии и антиэндотоксинового иммунитета у детей с эрозивно-язвенным заболеванием гастродуоденальной зоны при использовании двух антихеликобактерных схем первой линии эрадикации: классической и новой с включением антибиотика рифаксимин. Выявлено, что использование схемы рифаксимин, кларитромицин, омепразол приводит к более значительному снижению концентрации липополисахаридов, молекул средней массы различных фракций в сыворотке крови, а также к активации гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета

относительно приема традиционной схемы терапии.

В **седьмом разделе**, состоящем из четырех подразделов, приведена оценка эффективности использования галотерапии в реабилитации детей с эрозивно-язвенным заболеванием желудка и ДПК в период клинической ремиссии после успешно проведенной эрадикации НР.

- В первом подразделе определена эффективность применения галотерапии в коррекции вегетативного дисбаланса у детей с деструктивными процессами слизистой оболочки ДПК.

- Во втором подразделе оценено влияние применения галотерапии у детей с деструктивным процессом слизистой оболочки ДПК в коррекции ферментообразующей функции желудка.

- В третьем подразделе изучено влияние использования галотерапии у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК на развитие клинического рецидива заболевания.

- Во четвертом подразделе изучено влияние предложенного реабилитационного метода на качество жизни детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК.

В разделе **«Анализ и обсуждение результатов исследования»** диссертантом проведен систематизированный анализ всех полученных данных, обоснованы выводы работы.

**Выводы** логично вытекают из материалов, приведенных в диссертации, соответствуют поставленным задачам, четко сформулированы, изложены в логической последовательности и имеют доказательную базу, подтвержденную глубоким статистическим анализом, содержат весомые элементы новизны и имеют важное научно-практическое значение для современной медицины.

В разделе **«Практические рекомендации»** представлены рекомендации для использования их в работе врача-педиатра, детского гастроэнтеролога, семейного врача, которые могут быть использованы врачами амбулаторно-поликлинической службы, а также при лечении пациентов в условиях стационара, направленные на повышение эффективности диагностики ХГДП и лечения детей с эрозивно-язвенным заболеванием ДПК.

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования.** К наиболее важным научным результатам исследования, характеризующим его новизну, могут быть отнесены:

- В работе впервые на современном методологическом уровне, на основании проведенного комплексного изучения состояния микроэкологии пищеварительного тракта, лабораторных маркеров синдрома эндогенной интоксикации, эндотоксиновой агрессии и генотипирования НР расширены представления о патогенезе ХГДП, разработана система диагностических и лечебно-

профилактических методов по повышению эффективности терапии эрозивно-язвенных заболеваний ДПК среди пациентов старшего школьного возраста.

- Впервые проведено исследование взаимосвязи генетических особенностей НР с развитием и течением ХГДП у детей старшего школьного возраста, проживающих в Донбасском регионе.

- Впервые изучена ферментообразующая функция желудка, определены эндоскопические и морфологические особенности слизистой оболочки желудка и ДПК у детей при инфицировании токсигенными штаммами НР.

- Впервые изучена частота развития синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки и состояние микрофлоры кишечника у детей с ХГДП.

- Впервые оценены биохимические маркеры синдрома эндогенной интоксикации, определен характер системной эндотоксинемии и состояние антиэндотоксинового иммунитета у детей с воспалительно-деструктивным процессом слизистой оболочки ДПК при инфицировании различными штаммами НР.

- Впервые изучены особенности вегетативной нервной системы у детей старшего школьного возраста, проживающих на территории крупного промышленного региона, в период обострения ХГДП.

- С учетом установленных патогенетических механизмов формирования ХГДП, ассоциированной с НР, для пациентов старшего школьного возраста Донбасского региона предложен новый вариант антихеликобактерной терапии, оценена его эффективность и безопасность.

- Разработан новый метод реабилитации с использованием галотерапии у детей с воспалительно-деструктивным процессом слизистой оболочки ДПК в период клинической ремиссии заболевания.

- Впервые оценено влияние тяжести ХГДП на показатели качества жизни и изучена их динамика при использовании различных схем антихеликобактерной терапии, а также разработанного метода реабилитации.

- На основании построения и анализа многофакторных математических моделей изучения взаимосвязи между показателями морфо-функционального состояния слизистой оболочки желудка и ДПК, персистенцией токсигенных штаммов НР и маркерами микробиологических нарушений пищеварительного тракта патогенетически обоснован оптимальный вариант антихеликобактерной терапии и определены факторы, влияющие на эффективность эрадикации НР у детей старшего школьного возраста с эрозивно-язвенным процессом ДПК, проживающих на территории Донбасса.

**Теоретическое и практическое значение полученных результатов диссертационной работы.** Теоретическая значимость исследования состоит в том,

что полученные результаты расширяют представления о формировании ХГ'ДП, ассоциированной с НР, а также влиянии персистенции токсигенных штаммов данного микроорганизма на тяжесть воспалительного процесса слизистой оболочки желудка и ДГЖ у пациентов старшего школьного возраста, проживающих на территории крупного промышленного региона.

Практическая значимость исследования заключается в том, что:

- Результаты исследования помогают усовершенствовать диагностику и обосновать дифференцированный подход к лечению хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированных с НР у детей старшего школьного возраста.

- Использование предложенного варианта ангихеликобактерной терапии первой линии повышает эффективность эрадикации НР, улучшив ее переносимость.

- Применение разработанного метода реабилитации у детей с эрозивно-язвенным заболеванием желудка и ДНК в период клинической ремиссии заболевания на фоне успешной эрадикации НР позволяет повысить качество жизни пациентов, нормализовать показатели вегетативной нервной системы, ферментообразующую функцию желудка, что сможет предупредить прогрессирование и рецидивирование ХГ'ДП.

**Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и практических рекомендаций, полнота их освещения в опубликованных трудах.** Диссертационная работа Налетова А.В. является законченным научным трудом. Работа проведена на достаточном количестве обследованных пациентов.

Были использованы современные клинические, биохимические, гистологические, инструментальные, микробиологические, молекулярно-генетические, иммунологические, статистические методы исследования. Структура и логика изложения работы соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Основные положения и выводы диссертации подтверждаются проведенными современными методами статистического анализа. Выводы работы обоснованы и логично вытекают из результатов исследований и являются логическим завершением работы.

Автором проанализирован значительный объем научных работ: 333 источника (166 кириллицей и 167 латиницей).

Основные результаты диссертации изложены в 55 печатных работах, из которых 25 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Украины, Российской Федерации, Республики Беларусь, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, статья в Европейском журнале, 21 из которых - самостоятельно; издана монография, получено 3 патента на полезную модель.

Материалы исследования представлены на международных, межрегиональных научно-практических конференциях, съездах, конгрессах, форумах.

Результаты диссертационной работы внедрены в педагогический процесс ВУЗов в преподавании дисциплин студентам старших курсов и курсантам, а также в практическую деятельность ряда медицинских лечебных учреждений.

Изложение диссертации в целом стилистически грамотное, работа хорошо и аккуратно оформлена технически. Автореферат диссертации написан грамотно, логично, соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет.

В процессе рецензирования возникли следующие вопросы:

1. Выделялись ли в Вашем исследовании негативные штаммы НР.
2. Как часто выделялись миксты маркеров островка патогенности.
3. Какова корреляция между выделением белков вирулентности и морфологическими изменениями в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.
4. Почему изучая эффективность галотерапии Вы объединили детей всех изучаемых групп в одну, хотя известно, что разбалансированность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы проявляется в различной степени в зависимости от выраженности соматической патологии.
5. Учитывая наличие синдрома избыточного роста бактерий у обследованных больных, применялись ли в комплексе лечения про-и пребиотики.
6. Проводились или нет катamnестические наблюдения за детьми с целью изучения длительности эффекта предложенной Вами схемы лечения.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

### **ВЫВОД**

Диссертационная работа Налетова Андрея Васильевича *«Хроническая гастродуоденальная патология, ассоциированная с *Helicobacter pylori* у детей: особенности патогенеза, диагностика, лечение»* является самостоятельным завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором получены новые, ранее неизвестные, научно обоснованные результаты. Проведенное научное исследование является весомым вкладом в решение актуальной научной проблемы и заключается в следующем – на основании исследования ранее недостаточно изученных звеньев патогенеза усовершенствованы современные методы



диагностики, а также разработан и обоснован дифференцированный подход к лечению ХГДП, ассоциированной с ИР у детей.

Таким образом, проведенный анализ работы, позволяет утверждать, что по новизне, актуальности, объему, методическому обеспечению, научному и практическому значению диссертационная работа «Хроническая гастродуоденальная патология, ассоциированная с *Helicobacter pylori* у детей: особенности патогенеза, диагностика, лечение» соответствует требованиям п. 2.1 Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Налетов Андрей Васильевич заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент,  
Доктор медицинских наук  
(по специальности 14.01.08 – педиатрия),  
профессор, заведующий кафедрой  
педиатрии с детскими  
инфекциями и детской хирургией  
ГУ «Луганский государственный  
медицинский университет» ЛНР,  
91045, кв. 50-летия Обороны  
Луганска, 1г, Луганск;  
Тел.: +30(642) 34-71-13, 34-71-11



Б.А. Безкаравайный