

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. Диссертационная работа Налетова Андрея Васильевича посвящена актуальной научной проблеме медицины – усовершенствованию современных методов диагностики, разработке и обоснованию дифференциального подхода к лечению и реабилитации пациентов с хронической гастродуоденальной патологией (ХГДП), ассоциированной с *H. pylori* (НР). Несмотря на высокую распространенность ХГДП в детском возрасте, недостаточно изученными остаются такие аспекты патогенеза как взаимосвязь генетических характеристик микроорганизма с тяжестью воспалительно-деструктивных поражений слизистой оболочки (СО) двенадцатиперстной кишки (ДПК), выраженностью изменений микроэкологии ЖКТ, развитием синдрома эндогенной интоксикации и нарушениями со стороны вегетативной нервной системы, усугубляющими тяжесть течения и провоцирующими рецидивирование основного заболевания.

На сегодняшний день мало изученной остается роль генетических особенностей, определяющих токсигенность штаммов *H. pylori*, и микроэкологических нарушений пищеварительного тракта в патогенезе формирования эрозивно-язвенных заболеваний желудка и ДПК. Понимание особенностей патогенеза особенно актуально вследствие повышения частоты встречаемости и рецидивирования язвенного процесса ДПК в детском возрасте, а также снижения эффективности традиционных антихеликобактерных схем терапии. Сложившаяся ситуация диктует необходимость поиска новых подходов в лечении и реабилитации ХГДП. В лечении – внедрение новых компонентов эрадикационной терапии, которые эффективно элиминируют НР и обладают высоким профилем безопасности в педиатрической практике. В реабилитации – усовершенствование реабилитационных методик у детей с воспалительно-деструктивными заболеваниями гастродуоденальной зоны после успешной эрадикации НР, направленных на восстановление вегетативной регуляции и функциональной активности желудка и ДПК.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Налетова А.В. для науки и практического здравоохранения не вызывает сомнений с учетом

поставленной в диссертационной работе **цели:** на основании исследования ранее недостаточно изученных звеньев патогенеза усовершенствовать современные методы диагностики, а также разработать и обосновать дифференциальный подход к лечению хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H. pylori* у детей.

Сформулированные диссертантом задачи соответствуют поставленной цели.

В соответствии с целью и задачами был разработан дизайн исследования, проводимый в несколько этапов, что позволило всесторонне изучить исследуемую проблему.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. В представленной работе автором впервые проведено многовекторное изучение ранее мало изученных патогенетических аспектов формирования хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с НР у детей; предложена новая схема эрадикации с учетом тяжести выявленных изменений, а также реабилитационная методика для пациентов с эрозивно-язвенным заболеванием желудка и двенадцатиперстной кишки. Получены доказательства эффективности и безопасности предложенных методик.

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, биохимических маркеров синдрома эндогенной интоксикации, эндотоксиновой агрессии и генотипирования НР расширены представления о патогенезе деструктивно-воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки.

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

- Впервые определены функциональные (на основании изучения ферментативной функции желудка), эндоскопические и морфологические особенности СО желудка и ДПК у детей при инфицировании токсигенными штаммами НР.

- Впервые изучена частота развития синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей с ХГДП во взаимосвязи генетическими особенностями НР и выраженностью воспалительно-деструктивного процесса СО ДПК.

- Впервые оценены лабораторные 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.

– Уточнены функциональные показатели вегетативной нервной системы в период обострения хронической гастродуоденальной патологии у детей старшего школьного возраста, проживающих на территории крупного промышленного региона в зависимости от выраженности структурно-морфологических изменений.

– С учетом установленных патогенетических механизмов формирования хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с НР, для пациентов старшего школьного возраста Донбасского региона предложен новый вариант антихеликобактерной терапии с включением антибиотика рифаксимин, оценена его эффективность и безопасность.

– Разработан новый реабилитационный метод с использованием галотерапии у детей с воспалительно-деструктивным процессом слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в периоде клинической ремиссии заболевания, позволяющий восстановить выявленный дисбаланс со стороны вегетативной нервной системы и улучшить прогноз течения заболевания.

– Расширено представление о влиянии тяжести хронической гастродуоденальной патологии на показатели качества жизни и изучена их динамика при использовании различных схем антихеликобактерной терапии, а также разработанного метода реабилитации.

– Впервые на основании построения и анализа многофакторных математических моделей изучения взаимосвязи между показателями морфо-функционального состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, персистенцией токсигенных штаммов НР и маркерами микрэкологических 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 двенадцатиперстной кишки, проживающих на территории Донбасса.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов.

Теоретическая значимость исследования состоит в том, что полученные результаты расширяют представления о формировании тяжести хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с НР, в зависимости от наличия и комбинации факторов патогенности, 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 воспалительно-деструктивных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированных с НР у детей старшего школьного возраста, благодаря включению в первую линию антихеликобактерной терапии антибиотик рифаксимин. Схема с включением рифаксимины не только повышала эффективность эрадикации НР, но и способствовала коррекции нарушений со стороны кишечной микробиоты в различных компартментах ЖКТ, показав хорошую переносимость.

– В реабилитации детей с эрозивно-язвенным заболеванием желудка и двенадцатиперстной кишки в период клинической ремиссии на фоне успешной эрадикации НР хорошо зарекомендовал метод галотерапии. Его применение способствовало нормализации показателей вегетативной нервной системы, ферментообразующей функции желудка и приводило к повышению качества жизни пациентов, предупреждая прогрессирование и рецидивирование хронической гастродуоденальной патологии.

– Применение разработанного метода реабилитации (галотерапии) у детей с эрозивно-язвенным заболеванием желудка и двенадцатиперстной кишки в период клинической ремиссии на фоне успешной эрадикации Н. ruлoгi позволяет нормализовать показатели вегетативной нервной системы, ферментообразующую функцию желудка и повысить качество жизни пациентов, что сможет предупредить прогрессирование и рецидивирование хронической гастродуоденальной патологии.

Личный вклад соискателя. Автором лично проанализирована литература, проведен информационный поиск по теме диссертации, определена тема и программа исследования, сформулированы цель и задачи работы, самостоятельно проделаны клинические и ряд инструментальных исследований. Лабораторные и часть инструментальных методов проведены совместно со специалистами соответствующего профиля. Анализ и интерпретация полученных результатов, научных положений и выводов, обоснование практических рекомендаций и внедрение разработанных методов выполнены автором самостоятельно.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и практических рекомендаций, полнота их освещения в опубликованных трудах. Диссертационная работа Налетова А.В. является законченным научным трудом. Исследование проведено на достаточном количестве обследованных пациентов. Автором 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 подтверждены проведенными современными методами статистического анализа. Выводы работы обоснованы, 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 58 печатных работах, из которых 25 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой народной республики, Российской Федерации, Украины, Республики Беларусь для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, статьи в Европейском и Северо-Американском журналах, 21 из которых – самостоятельно; издана монография, получено 3 патента на полезную модель.

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

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

Оценка содержания диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 249 страницах печатного текста и структурирована в соответствии требованиями: вступление, описание материалов и методов исследования, пять разделов с результатами собственных исследований, анализ и обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературных источников. Для более доступной подачи материала 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. В этом же разделе диссертант излагает свой личный вклад, дает информацию о внедрении работы и публикациях, в которых освещены основные положения диссертации.

В разделе «Обзор литературы» автором проанализированы современные данные об эпидемиологии, этиопатогенезе и лечении хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H. pylori* в детском возрасте. Данный раздел отражает состояние разрабатываемой проблемы и нерешенные вопросы, касающиеся влияния персистенции токсигенных штаммов *H. pylori* на тяжесть развития хронической воспалительной патологии желудка и двенадцатиперстной кишки. Приводятся данные о состоянии показателей вегетативной нервной системы, микробиоты кишечника у детей с хронической гастродуоденальной патологией в различные периоды заболевания и их вклад в течение патологического процесса. Дано описание различных вариантов современных схем антихеликобактерной терапии, оценки их эффективности при использовании у пациентов детского возраста, а также представлен анализ данных об использовании физиотерапевтических методов в лечении пациентов, страдающих хронической гастродуоденальной патологией.

В разделе «Материалы и методы исследования» дана характеристика контингента обследованных детей, представлен дизайн исследования, описаны методы, использованные в работе. На разных этапах работы диссертантом было 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 проводимых исследований. Автор излагает информацию о методах, использованных в работе, которые подбирались, исходя из их адекватности и информативности в достижении поставленных задач. Диссертантом использованы методы обработки полученных данных с применением современных компьютерных программ, в частности MedStat (Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, 2004–2013), MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba, 1993–2015), что позволило Налетову А.В. правильно проанализировать достигнутые результаты и сделать соответствующие выводы.

В третьем разделе проведена характеристика обследованных групп пациентов с использованием полученных результатов. Приведены данные генотипирования *H. pylori* у детей, страдающих хронической гастродуоденальной патологией. Установлены штаммы бактерий, ответственные на развитие эрозивно-язвенных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей, проживающих в Донбасском регионе. Изучены особенности морфологической картины слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей при эрозивно-язвенных заболеваниях на фоне инфицирования токсигенными штаммами *H. pylori*. Проведена оценка ферментобразующей функции желудка, а также изучено

состояние кишечной микрофлоры у детей на фоне хронической гастродуоденальной патологии. Выявлено, что воспалительные заболевания желудка и ДПК протекают у детей на фоне микробиологического дисбаланса кишечника с развитием синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки и дисбиоза толстой кишки. Динамическое исследование состояния функциональных показателей вегетативной нервной системы позволило автору получить представление об исходном вегетативном тоне, вегетативной реактивности, вегетативной обеспеченности деятельности наблюдаемых детей и их влияние на течение основного процесса. Также проведена оценка качества жизни детей в зависимости от выраженности воспалительно-деструктивных процессов в желудке и ДПК.

В четвертом разделе работы дана характеристика лабораторных показателей синдрома эндогенной интоксикации, системной эндотоксинемии и состояния антиэндотоксинового иммунитета у детей, страдающих хронической гастродуоденальной патологией. Выявлена активация эндотоксиновой агрессии и снижение показателей гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета у детей с эрозивно-язвенным процессом желудка и двенадцатиперстной кишки при инфицировании токсигенными штаммами *H. pylori*, увеличивающаяся по мере выраженности деструктивного процесса.

В пятом разделе проводится оценка эффективности использования различных схем антихеликобактерной терапии у детей с эрозивно-язвенной патологией гастродуоденальной зоны: оценено влияние применения различных схем антихеликобактерной терапии на эффективность эрадикации *H. pylori*, динамику клинических проявлений заболевания, коррекцию синдрома избыточного бактериального роста, а также качество жизни пациентов. Доказана эффективность применения пилотной схемы антихеликобактерной терапии – рифаксимин, кларитромицин, омепразол у детей с воспалительно-деструктивным процессом слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки относительно традиционных схем.

В шестом разделе проведен анализ динамики лабораторных маркеров синдрома эндогенной интоксикации у детей с эрозивно-язвенной патологией гастродуоденальной зоны при использовании классической и пилотной схемы антихеликобактерной терапии. Установлено, что использование предложенной схемы эрадикационной терапии с добавлением антибиотика рифаксимин позволяет не только повысить эффективность эрадикации инфекции, но и снизить уровень системной эндотоксинемии с одновременным повышением активности гуморального звена иммунитета.

В седьмом разделе, состоящем из четырех подразделов, приведена

оценка эффективности использования галотерапии в реабилитации детей с деструктивным процессом слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в периоде ремиссии заболевания после успешно проведенной эрадикации *H. pylori*. Благодаря применению галотерапии отмечалась коррекция вегетативного дисбаланса, ферментообразующей функции желудка, улучшение показателей качества жизни, что предотвращало возникновение клинического рецидива заболевания.

Раздел «Анализ и обсуждение результатов исследования», в котором диссертант анализирует собственные результаты, обосновывает выводы работы, свидетельствует о научной зрелости диссертанта и его эрудиции.

Диссертация завершается 11 выводами и 5 практическими рекомендациями, которые отражают главные научные и прикладные результаты работы. Выводы обоснованы, логично вытекают из материалов, приведенных в диссертации, соответствуют поставленным задачам, четко сформулированы, изложены в логической последовательности и имеют доказательную базу, подтвержденную результатами статистического анализа, 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, направленные на повышение эффективности диагностики хронической гастродуоденальной патологии, а также лечения детей с эрозивно-язвенным заболеванием желудка и двенадцатиперстной кишки.

Список литературы по названиям приведенных работ соответствует теме диссертации. Оформление списка литературы соответствует нормативным документам.

Характеризуя весь объем диссертационной работы, следует подчеркнуть ее клиническую направленность по решению актуальной проблемы современной педиатрии. Автор продемонстрировал высокую квалификацию и знание основных приемов клинико-функциональной, лабораторной и инструментальной диагностики, навыки работы с источниками литературы, а также умение обобщать и анализировать полученные результаты.

Язык диссертации в целом стилистически грамотный, работа хорошо оформлена технически. Автореферат полностью отражает цель, задачи, выводы, практические рекомендации и основные положения диссертации, напечатанный в соответствии с существующими требованиями. В тоже время хотелось бы видеть больше иллюстративного материала в виде таблиц и рисунков для более наглядного представления полученных результатов.

Принципиальных замечаний по работе нет.

В процессе рецензирования возникли следующие вопросы:

1. Есть ли у Вас данные по уровню резистентности к кларитромицину в Донбасском регионе и чем обоснован выбор кларитромицина в качестве второго антибактериального препарата.
2. Чем обоснована продолжительность эрадикационной терапии в течение 7 дней.
3. Рассматривали ли Вы, принимая во внимание высокую частоту выявления СИБР и дисбиотических нарушений толстой кишки, частые осложнения традиционной эрадикационной терапии, включение в комплексную терапию пробиотиков для оптимизации лечения?
4. Известно, что наличие НР не влияет на выраженность болевого синдрома, за счет каких механизмов, по-Вашему, удалось добиться более быстрой регрессии болевого синдрома у пациентов, получавших пилотную схему терапии?

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Налетова Андрея Васильевича «**Хроническая гастродуоденальная патология, ассоциированная с *Helicobacter pylori* у детей: особенности патогенеза, диагностика, лечение**» является самостоятельным завершённым научно-квалификационным исследованием, в котором получены современные, ранее неизвестные научно обоснованные результаты. Проведённое научное исследование является весомым вкладом в решение актуальной научной проблемы, которое заключается в следующем: на основании проведенного комплексного изучения взаимосвязи токсигенности штаммов НР, выраженности морфо-функциональных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, состояния микробиологии пищеварительного тракта, биохимических маркеров синдрома эндогенной интоксикации и эндотоксиновой агрессии расширены представления о патогенезе деструктивно-воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Благодаря этому, усовершенствованы методы диагностики, позволяющие прогнозировать тяжесть патологического процесса, и разработан подход к лечению и реабилитации детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H. Pylori*, в зависимости от характера воспалительно-деструктивных изменений слизистой оболочки желудка и

двенадцатиперстной кишки. Диссертация базируется на достаточном клиническом материале, выполнена на высоком методическом уровне, имеет большое значение для науки и практики, ее результаты достоверны, выводы и практические рекомендации обоснованы.

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:

Профессор кафедры педиатрии
с курсом детских хирургических болезней
ФГАОУ ВО «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»,
д.мед.н. (по специальности
14.01.08 – педиатрия), профессор

М.М. Гурова

Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Тел. (4722) 30-12-11

Эл.почта: info@bsu.edu.ru

