

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.

I. Актуальность темы

На сегодняшний день заболевания органов пищеварительной системы являются актуальным вопросом современной педиатрии, представляя серьезную медико-социальную проблему в связи с их широкой распространенностью, особенностями клинического течения, высоким риском ранней манифестации и инвалидизации. Бактерия *H. pylori* рассматривается в качестве главной причины развития хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП) и формирования наиболее тяжелых ее форм среди пациентов всех возрастных групп. Большинство исследователей подтверждают тот факт, что первичное заражение микроорганизмом происходит обычно в детском возрасте. Распространенность данной инфекции среди детей земного шара достигает 50-60 %, а уровень инфицирования у детей старшего возраста практически не отличается от взрослых. В последние годы во многих клинических исследованиях отмечено снижение эффективности антихеликобактерных схем терапии с 80-90 % до 40-70 %. Сложившаяся ситуация диктует необходимость поиска новых компонентов эрадикационной терапии, которые эффективно подавляют персистенцию *H. pylori*, а также обладают высоким профилем безопасности при использовании в педиатрической практике. Высокая распространенность данной инфекции, ранняя манифестация воспалительно-деструктивных заболеваний двенадцатиперстной кишки, высокая частота рецидивирования ХГДП у детей обуславливает необходимость усовершенствования реабилитационных методов среди пациентов, страдающих язвенной болезнью, после проведения успешной эрадикации *H. pylori*.

В связи с этим актуальность рецензируемой диссертационной работы не вызывает сомнений.

Целью работы было на основании выявления ранее недостаточно изученных звеньев патогенеза разработать систему диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий у детей с ХГДП, ассоциированной с *H. pylori*, и оценить ее эффективность.

Сформулированные задачи четко соответствуют поставленной цели.

В соответствии с целью и задачами исследования была разработана программа исследования, которая включала несколько этапов, что позволило получить более полную информацию по каждой задаче исследования.

II. Научная новизна полученных результатов

Работа является новаторской в связи с тем, что:

В диссертации впервые на современном методологическом уровне, на основании проведенного комплексного изучения состояния микроэкологии пищеварительного тракта, биохимических маркеров синдрома эндогенной интоксикации, эндотоксиновой агрессии и генотипирования *H. pylori* расширены представления о патогенезе ХГДП, разработана система диагностических и лечебно-профилактических методов по повышению эффективности терапии эрозивно-язвенных заболеваний двенадцатиперстной кишки в детском возрасте.

Впервые проведено исследование взаимосвязи генетических особенностей *H. pylori* 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 двенадцатиперстной кишки у детей при инфицировании токсигенными штаммами *H. pylori*.

Впервые изучена частота развития синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей с ХГДП.

Впервые оценены лабораторные маркеры синдрома эндогенной интоксикации, определен характер системной эндотоксинемии и состояние антиэндотоксинового иммунитета у детей с воспалительно-деструктивным процессом слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при инфицировании различными штаммами *H. pylori*.

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

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

Разработан метод реабилитации детей с воспалительно-деструктивным процессом слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с использованием галотерапии 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 двенадцатиперстной кишки, персистенцией токсигенных штаммов *H. pylori* и маркерами микробиологических нарушений пищеварительного тракта патогенетически обоснован оптимальный вариант антихеликобактерной терапии и определены факторы, влияющие на эффективность эрадикации *H. pylori* у детей старшего школьного возраста с эрозивно-язвенным процессом двенадцатиперстной кишки, проживающих на территории Донбасского региона.

III. Практическое значение полученных результатов

Результаты исследования помогают усовершенствовать диагностику и обосновать дифференциальный подход к лечению хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированных с *H. pylori* у детей старшего школьного возраста. Использование предложенного варианта антихеликобактерной терапии первой линии повышает эффективность эрадикации *H. pylori*, улучшив ее переносимость. Применение разработанного метода реабилитации у детей с эрозивно-язвенным процессом желудка и двенадцатиперстной кишки в период клинической ремиссии заболевания на фоне успешной эрадикации *H. pylori* позволяет повысить качество жизни пациентов, нормализовать показатели вегетативной нервной системы, ферментообразующую функцию желудка, что сможет предупредить прогрессирование и рецидивирование ХГДП.

IV. Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и практических рекомендаций, полнота их освещения в опубликованных трудах

Диссертация Налетова Андрея Васильевича является законченным научным исследованием. Работа проведена на достаточном количестве обследованных детей. Диссертантом использованы современные клинические, биохимические, гистологические, инструментальные, микробиологические, молекулярно-генетические, иммунологические, статистические методы исследования. Выбраны направления и методы исследования, адекватные поставленным задачам. Основные положения и

выводы диссертации подтверждаются проведенными современными методами статистического анализа. Выводы работы обоснованы и логично вытекают из полученных результатов, логически завершают работу.

По теме диссертации опубликовано 58 печатных работ, 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 исследования представлены на международных, межрегиональных научно-практических конференциях, съездах, конгрессах, форумах.

Результаты диссертационной работы внедрены в работу ряда учреждений практической медицины, а также в педагогический процесс медицинских ВУЗов.

V. Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 249 страницах печатного текста и структурирована в соответствии требованиями: состоит из вступления, описания материалов и методов исследования, четырех разделов с результатами собственных полученных данных, анализа и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных литературных источников.

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

В разделе «Обзор литературы» представлены современные данные об эпидемиологии, этиопатогенезе и лечении ХГДП в детском возрасте. Раздел включает пять подразделов. В первом подразделе на современном уровне обобщены данные, касающиеся вопросов распространенности и причин развития ХГДП, частоты инфицирования *H. pylori* пациентов детского возраста. Во втором подразделе проведен анализ литературных источников относительно влияния персистенции токсигенных штаммов *H. pylori* на тяжесть ХГДП. В третьем подразделе описаны сведения о состоянии показателей вегетативной нервной системы у детей с ХГДП в различные

периоды заболевания. В четвертом подразделе дано описание современных схем антихеликобактерной терапии, их эффективности использования у пациентов детского возраста, а также представлен анализ данных о применении физиотерапевтических методов в лечении пациентов, страдающих ХГДП. Пятый подраздел посвящен изучению литературных источников, касающихся исследования микробиологического состояния различных отделов пищеварительной системы при патологии. Научный материал изложен четко, последовательно и грамотно. Автором проработан большой объем отечественных и зарубежных литературных источников.

Во втором разделе «Материалы и методы исследования» дана характеристика контингента обследованных детей, представлен дизайн исследовательской работы, а также описаны использованные методы исследования. Раздел дает полное представление об объеме и последовательности исследований. Обследован достаточный объем пациентов с различной ХГДП. Методы исследований являются современными, информативными и адекватными поставленным задачам. В диссертационной работе проведен статистический анализ с использованием современных методов математической статистики, что позволяет проанализировать достигнутые результаты в полном объеме.

В третьем разделе проведена характеристика обследованных пациентов с использованием полученных результатов исследования. В первом подразделе приведены данные о генотипировании *H. pylori* среди детей, страдающих различной ХГДП. Выявлены штаммы микроорганизма связанные с формированием воспалительно-деструктивных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Второй подраздел посвящен изучению особенностей морфологической картины слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей при эрозивно-язвенных заболеваниях на фоне инфицирования токсигенными штаммами *H. pylori*. В третьем подразделе проведена оценка ферментобразующей функции желудка у детей с ХГДП. Четвертый подраздел посвящен изучению состояния кишечной микрофлоры у детей на фоне хронических воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. В пятом подразделе проведена оценка состояния функциональных показателей вегетативной нервной системы у детей с ХГДП в период обострения. В шестом подразделе представлены данные по изучению влияния воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта на оценку качества жизни пациентов.

В четвертом разделе работы дана характеристика лабораторных показателей синдрома эндогенной интоксикации, системной эндотоксинемии и состояния антиэндотоксинового иммунитета у детей при ХГДП.

Пятый раздел состоит из трех подразделов, в которых проводится оценка эффективности использования различных схем антихеликобактерной

терапии у детей с эрозивно-язвенным заболеванием гастродуоденальной зоны. В первом подразделе оценено влияние применения различных схем антихеликобактерной терапии на эффективность эрадикации *H. pylori* и динамику клинических проявлений заболевания у детей с ХГДП. 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 изучено влияние использования схем антихеликобактерной терапии первой линии на качество жизни детей с ХГДП.

В шестом разделе проведен анализ динамики лабораторных маркеров синдрома эндогенной интоксикации у детей с эрозивно-язвенным процессом гастродуоденальной зоны при использовании классической схемы (кларитромицин, амоксициллин, омепразол) и пилотной схемы (рифаксимин, кларитромицин, омепразол) антихеликобактерной терапии.

В седьмом разделе, состоящем из четырех подразделов, приведена оценка эффективности использования галотерапии в реабилитации детей с эрозивно-язвенными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки в период ремиссии заболевания после успешно проведенной эрадикации *H. pylori*. В первом подразделе определена эффективность применения галотерапии в коррекции вегетативного дисбаланса у данных пациентов. Во втором подразделе изучено влияние предложенного реабилитационного метода на качество жизни детей с ХГДП. В третьем подразделе оценено влияние применения галотерапии у детей с деструктивным процессом двенадцатиперстной кишки в коррекции ферментообразующей функции желудка. Влияние использования галотерапии на клинический рецидив воспалительной патологии желудка и двенадцатиперстной кишки оценено в четвертом подразделе.

В разделе «Анализ и обсуждение результатов исследования» диссертантом проведен систематизированный анализ полученных данных, обоснованы выводы работы. Раздел показывает глубину знаний и умение автора анализировать и оценивать полученные результаты, что еще раз демонстрирует современный научный уровень диссертационного исследования.

Выводы вполне обоснованы, 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 научно-практическое значение.

В разделе «Практические рекомендации» представлены рекомендации для использования их в работе врача-педиатра, детского гастроэнтеролога семейного врача, направленные на повышение эффективности диагностики ХГДП, а также лечения детей с эрозивно-язвенными заболеваниями двенадцатиперстной кишки.

Язык диссертации в целом стилистически грамотный, работа хорошо оформлена технически. Автореферат диссертации написан грамотно, логично, соответствует содержанию диссертации.

Замечания по содержанию оформлению диссертации

1. В диссертации изредка встречаются стилистические и орфографические ошибки.
2. В диссертационную работу следовало бы добавить большее количество рисунков и диаграмм для улучшения восприятия материала.

Отмеченные недостатки, впрочем, не влияют на положительную интегральную оценку диссертационной работы А.В. Налетова.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Почему Вы не рассматривали эффективность использования "последовательной" схемы эрадикации НР, которая рекомендуется для использования среди пациентов детского и взрослого возраста различными Международными и Федеральными протоколами?
2. Проводили ли Вы эндоскопическое исследование в катамнезе каким-либо пациентам? и если проводили, то какие результаты получали?
3. Как часто Вы встречали клинические проявления синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки у обследованных пациентов?

ВЫВОД

Диссертационная работа Налетова Андрея Васильевича «**Хроническая гастродуоденальная патология, ассоциированная с *Helicobacter pylori* у детей: особенности патогенеза, диагностика, лечение**» является самостоятельным завершённым научным исследованием, в котором получены современные, ранее неизвестные научно обоснованные результаты. Проведенное научное исследование является весомым вкладом в решение актуальной научной проблемы, которое заключается в расширении

представлений о патогенезе ХГДП у детей и на основании этого повышении эффективности лечения детей с эрозивно-язвенным заболеванием желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированным с *H. pylori*.

По актуальности темы, научно-методическому уровню, объему выполненных исследований, научной новизне, практическому значению, уровню внедрения в практику 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 зав. кафедрой
педиатрии с курсом
детских инфекционных болезней
Медицинской академии им. С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
295006, Россия, Крым,
Симферополь, бульв. Ленина 5/7
e-mail: office@csmu.strace.net

Н.В. Лагунова

Подпись профессора Н.В. Лагуновой «заверяю»
Директор Медицинской академии им. С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»



Н.В. Иванова

« _____ »