

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Щербакова Петра Леонидовича на диссертационную работу Войнован Ирины Николаевны на тему «Современные возможности лечения больных, инфицированных *Helicobacter pylori*», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.28 – «Гастроэнтерология».

Актуальность темы исследования

Инфекция *H.pylori* (*H. pylori*) – одна из ведущих проблем гастроэнтерологии, имеющая большое не только медицинское, но и социальное значение. Подтверждением этого служит широкая распространенность этой инфекции и заболеваний, ассоциированных с ней, особенно среди лиц трудоспособного возраста. Эпидемиологические исследования показывают, что эрадикация *H. pylori* ведет к снижению распространенности, частоты развития язвенной болезни и смертности от ее осложнений, потенциально способствует регрессии атрофических и метапластических изменений слизистой оболочки желудка и снижает риск развития рака желудка.

В последние два десятилетия для эрадикации *H. pylori* наиболее часто применяется стандартная тройная терапия на основе двух антибиотиков (кларитромицина и амоксициллина или метронидазола) и антисекреторного препарата (ингибитора протонной помпы (ИПП)). Эффективность эрадикационной терапии должна достигать 90-95 %. Ряд исследований показывает, что в настоящее время в некоторых странах частота неэффективной эрадикации превышает 20%, что обусловлено, в первую очередь, развитием резистентности *H. pylori* к назначаемым антибактериальным препаратам. В связи с этим мировые эксперты вынуждены пересматривать и дополнять имеющиеся рекомендации. Так, было рекомендовано увеличить продолжительность терапии с 7 до 14 дней, отмечены преимущества ИПП нового поколения и использование удвоенных доз ИПП. Рассматривается добавление различных компонентов в схемы эрадикации. Особая роль отводится висмутсодержащим препаратам, способным не только увеличить уровень эрадикации,

но и преодолеть резистентность *H.pylori* к назначаемым антибиотикам. Это делает актуальным проведение исследований, направленных на оценку правильности выполнения врачами рекомендаций мировых экспертов. Кроме того, оценка локальной эффективности применяемых схем эрадикации позволит отбирать наиболее эффективные и безопасные режимы терапии.

Изложенное выше определяет актуальность диссертационной работы Войнован И.Н., направленной на повышение эффективности эрадикационной терапии у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*.

Научная новизна и практическая значимость исследований

Диссертантом изучена реальная клиническая практика применения схем эрадикации *H. pylori* в г. Москве путем создания базы данных пациентов, прошедших эрадикационную терапию. Также автором впервые проведен мониторинг эффективности схем эрадикационной терапии в городе Москве. Исследование показало, что стандартная тройная терапия первой линии даже при увеличении ее продолжительности до 14 дней потеряла свою эффективность. Добавление висмута трикалия дицитрата в данную терапию позволяет увеличить ее эффективность. Отмечено, что удвоенные дозы ингибиторов протонной помпы повышают эффективность стандартной тройной терапии первой линии, однако не влияют на результаты данной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом.

Несомненно, данное исследование является ценным, позволяющим в режиме реального времени отслеживать соответствие клинической практики ведения инфекции *H. pylori* клиническим рекомендациям, оценивать назначаемые схемы лечения, анализировать текущую эффективность схем эрадикационной терапии, формировать локальные рекомендации, образовательные программы и улучшить клиническую практику.

Также диссертантом получены оригинальные данные, которые показали, что использование джозамицина вместо кларитромицина в тройной терапии первой линии, усиленной висмута трикалия дицитратом, способствует развитию меньшего

количества побочных эффектов, что дает потенциальную возможность широкого применения джозамицина в схемах эрадикации.

Также была изучена возможность монотерапии пробиотическим препаратом на основе *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*. Исследование показало, что прием данного пробиотика способствует снижению степени обсемененности *H. pylori* в слизистой оболочке желудка, но не ведет к эрадикации, что не позволяет использовать его в качестве лечения этой инфекции.

Таким образом, научно-практическая значимость работы Войнован И.Н. определяется повышением эффективности эрадикационной терапии у больных с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*.

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

Достоверность результатов диссертационного исследования обосновываются достаточным количеством наблюдений (проведено три исследования, включающие 647 человек, 120 и 59 больных), современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе цели и задачам, обработкой полученных данных с применением современных методов статистического анализа. Научные положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и выводы диссертационного исследования логичны, обоснованы, достоверно подтверждены результатами исследования.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом,
замечания по оформлению**

Диссертация выполнена в классическом стиле, изложена на 149 страницах машинописного текста, содержит 42 таблицы и 26 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 148 источников, из них 40 отечественных и 108 иностранных.

Во введении автор достаточной полно раскрывает актуальность изучаемой темы. Проводя анализ современных тенденций в лечении хеликобактерной инфекции, диссертант определяет основные вопросы, требующие дальнейшего изучения. Для достижения указанной цели автор ставит 4 основные задачи, позволяющие всесторонне отразить аспекты изучаемой проблемы. Отражена научная новизна работы и ее практическая значимость. Выявленные в ходе исследования факты, безусловно, определяют важность работы как с научной, так и с практической точки зрения.

В обзоре литературы детально освещено состояние изучаемой проблемы, представлены и систематизированы новейшие сведения о заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*, современных методах лечения, роли висмутсодержащих препаратов и пробиотиков в лечении *H. pylori*. В целом, литературный обзор позволяет составить достаточно полное представление о проблемах, ставших предметом настоящего исследования, а его дальнейший характер воспринимается логически целостно.

Во второй главе диссертации дается общая характеристика методов обследования, использованных при выполнении работы. Диссертационная работа Войнован И.Н. состоит из трех исследований, дизайны которых были подробно описаны. В работе проанализированы схемы эрадикационной терапии, назначаемые врачами в г. Москве в период с 2013 по 2019 гг., и их эффективность и оценены факторы, влияющие на нее. Представлено рандомизированное контролируемое исследование эффективности и безопасности джозамицина в тройной терапии первой линии, усиленной висмута трикалия дицитратом. Выполнен анализ эффективности использования двух режимов монотерапии пробиотическим препаратом *L. reuteri* DSMZ17648.

Третья глава посвящена собственным результатам исследования. Полученные диссертантом данные излагаются последовательно, иллюстрируются таблицами, графиками, диаграммами и сопровождаются комментариями. В данной главе автор

представила анализ структур схем эрадикации, назначаемых врачами, продемонстрировала, как менялась клиническая практика с 2013 по 2019 гг. Были выявлены некоторые отклонения от рекомендаций мировых экспертов. Проведен анализ эффективности эрадикационной терапии и выявлены факторы, влияющие на нее. Показано, что 14-дневная тройная терапия первой линии, усиленная висмута трикалия дицитратом, достигает рекомендуемого процента эрадикации.

В исследовании эффективности и безопасности джозамицина в тройной терапии первой линии, усиленной висмута трикалия дицитратом, подробно описаны побочные эффекты, возникшие на фоне двух режимов терапии (при использовании в схеме джозамицина или кларитромицина), проанализирована эффективность терапии.

В работе представлены результаты использования двух режимов монотерапии пробиотическим препаратом *L. reuteri* DSMZ17648, подробно проанализировано влияния однократного и двукратного приемов исследуемого продукта на динамику жалоб и на степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка с использованием ¹³C-УДТ, проанализирована зависимость между степенью обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка и выраженностью воспаления в желудке.

В разделе «Обсуждение» изложены и обсуждены основные данные по результатам проведенных исследований.

Выводы диссертационного исследования логически обоснованы, соответствуют поставленным задачам, детально отражают результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, и, безусловно, имеют научную и практическую значимость.

В работе отражена степень личного участия автора в подготовке диссертации, приведены ссылки на научные статьи, выполненные в соавторстве и использованные в диссертационной работе.

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в 16 научных работах, в том числе в 14 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства высшего образования и науки РФ, а также 2 статьи в зарубежной печати.

Содержание автореферата отражает основные положения диссертационного исследования.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний по работе не возникло, однако хотелось бы получить ответы на некоторые вопросы:

1. Рассматривал ли автор возможность проведения секвенированной терапии (продленной), с последовательным использованием антибиотиков, из которых макролиды используются во вторую очередь, для усиления кумулятивного эффекта последнего?
2. Чем обусловлено решение назначения монотерапии инфекции *H. pylori* пробиотиками, когда имеется достаточно большой мировой опыт о неэффективности моносхем. Получал ли автор информированное согласие от пациентов в случае лечения монокомпонентной схемой?
3. Для доказательности эффективности пробиотиков и безопасности пациентов не лучше ли было назначить пробиотики в качестве дополнительного компонента к используемой схеме, а не в качестве монотерапии?

Заключение по диссертации

Таким образом, диссертационная работа Войнован Ирины Николаевны на тему «Современные возможности лечения больных, инфицированных *Helicobacter pylori*», выполненная под руководством доктора медицинских наук Бордина Дмитрия Станиславовича, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной задачи – повышение эффективности эрадикационной терапии у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов полностью соответствует пункту 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года №842 (в редакциях от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.28 – «Гастроэнтерология» (медицинские науки).

Доктор медицинских наук, профессор,
Заведующий кафедрой гастроэнтерологии и эндоскопии
Медицинской академии МЕДСИ


П.Л. Щербаков

Подпись д.м.н., профессора П.Л. Щербакова заверяю
Генеральный директор АО МЕДСИ 2




И.С.Абрамов

« 28 » 12 2020 г.