

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», доктора медицинских наук, профессора Курниковой Ирины Алексеевны на диссертационную работу Казарина Даниила Дмитриевича «Эффективность комплексной терапии с использованием минеральной воды «Увинская» при *Helicobacter pylori* – ассоциированном гастрите на фоне сахарного диабета 2 типа» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. – внутренние болезни (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы

Тема, которой посвящено диссертационное исследование Казарина Д.Д., чрезвычайно актуальна, поскольку нарушение функции желудка у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) имеет прямую связь с эффективностью проводимой гипогликемизирующей таблетированной терапии и достижением целевых значений показателей гликемического контроля. Однако, исследовательские работы в которых рассматриваются нарушения функции желудочно-кишечного тракта у пациентов с диабетом 2 типа немногочисленны, и еще меньше работ, посвященных коррекции выявленных функциональных и морфологических нарушений, а, совершенно очевидно, что изучение этой проблемы требует дальнейшего развития.

Как правило, важным аспектом в оценке актуальности любого исследования является распространенность изучаемых явлений, а представленная работа охватывает сразу два широко распространенных заболевания – сахарный диабет 2 типа (численность пациентов по некоторым данным уже превышает 500 млн. человек в мире и 4,5 млн. человек в России) и инфекция *Helicobacter pylori* (общая распространенность среди населения земного шара – 60%, в России – более 90% взрослого населения).

Инфицированность *Helicobacter pylori* способствует развитию хронического воспаления (гастрита), язвенной болезни, аденокарциномы желудка и др.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа имеют все дополнительные факторы риска для активного инфицирования *Helicobacter pylori* – нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка вследствие развития автономной нейропатии, нарушения микроциркуляции (микроангиопатия) и вторичный иммунодефицит. Как следствие нарушения функции желудка – снижение эффективности гипогликемизирующей терапии и неудовлетворительная компенсация диабета, приводящая к прогрессированию неврологических и сосудистых осложнений. «Порочный круг» сформировался, и требуются дополнительные вмешательства для разрешения этой ситуации.

На современном этапе отечественными и международными рекомендациями, основным звеном терапии является полная эрадикация *Helicobacter pylori*, но совершенно очевидно, что у изучаемой группы пациентов решение этой задачи также усложняется наличием диабета. Поэтому поиск новых комбинаций лекарственной терапии, подключение дополнительных средств, позволяющих усилить клинические эффекты – важная научная задача, особенно, если учесть тот факт, что в последнее время наблюдается снижение эффективности классических схем эрадикационной терапии, в первую очередь, за счет увеличения резистентности инфекционного агента к кларитромицину и метронидазолу. Поиск средств и методов, позволяющих повысить результативность лечения, не увеличивая лекарственную нагрузку – это тоже очень интересное и перспективное направление в терапии коморбидных пациентов.

Диссертация выполнена в рамках плана НИР Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования

В проведенном диссертационном исследовании в классическую схему эрадикационной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа была добавлена питьевая бальнеотерапия - назначение питьевой минеральной воды с высоким содержанием хлоридов. И оценена эффективность этого комплекса терапии не только по клиническим и лабораторным, но и по морфофункциональным критериям. При оценке эффективности терапии впервые выявлен ряд факторов, снижающих эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* именно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (высокий индекс массы тела, длительность СД, неудовлетворительная компенсация диабета, выраженность рефлюкс- и диспептического синдромов).

Автором исследовано влияние эрадикационной терапии на уровень нейромедиатора серотонина, как фактора, регулирующего пищевое поведение и характеризующего сохранность функционирования гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы (функция энтерохромафинных клеток и интрамуральных нейронов желудочно-кишечного тракта) и доказана более высокая эффективность в стимуляции продукции серотонина у пациентов, комплекс терапии которых включал добавление минеральной воды. Изучен отдаленный клинический эффект включения питьевой минеральной воды в схему лечения *Helicobacter pylori* – ассоциированного гастрита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Исследованная автором методика приема питьевой минеральной воды позволяет использовать ее в практическом здравоохранении с целью повышения качества и эффективности лечения хронического хеликобактерного гастрита среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Выявлены скрининговые клинико-лабораторные показатели, позволяющие прогнозировать эффективность эрадикационной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Разработан калькулятор вероятности успешной

эрадикации *Helicobacter pylori* по комплексу клинико-лабораторных показателей у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа.

Расширены показания к использованию в комплексе терапии питьевой минеральной воды, например низкий уровень серотонина.

Сформулированные практические рекомендации используются в работе гастроэнтерологического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Первая Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики»

По материалам исследования изданы информационные письма под грифом Министерства здравоохранения Удмуртской Республики.

Полученные в ходе работы данные используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, их достоверность

В представленных материалах диссертации автором аргументировано обоснована актуальность исследования, в соответствии с названием диссертации сформулирована цель и поставлены задачи, позволяющие достигнуть цели. В процессе выполнения диссертационного исследования автор последовательно решает поставленные задачи и получает результаты, при анализе которых представляет новые научные данные. Основные положения, выносимые на защиту, имеют научное подтверждение в материалах диссертации.

Обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту, построена на достаточном клиническом материале – 120 пациентов. Диагностические методы, использованные в работе, являются современными,

полностью соответствует требованиям, предъявляемым к комплексным научным исследованиям.

Примененная в исследовании схема антихеликобактерной терапии регламентирована рекомендациями российских и европейских сообществ гастроэнтерологов, является апробированной и приводится в современных руководствах по бальнеотерапии.

Полученные выводы соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Практические рекомендации сформулированы логично и вытекают из результатов работы. Методы математической статистики использованы корректно.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Результаты работы апробированы на российских и международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 15 работ, в том числе 5-статьи в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертационных работ.

Общая характеристика работы

Диссертация построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материала и методы исследования», главы, содержащей результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Объем диссертации составляет 126 страниц. Библиографический указатель содержит 188 источников, в том числе 134 работы российских и 54 – зарубежных авторов.

Во введении достаточно обоснована актуальность проведенного диссертационного исследования, изложены его цель, задачи, научная новизна и практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы включает 6 разделов. Интересен тем, что в нем освещаются ключевые особенности сочетанной патологии верхних отделов

ЖКТ и СД 2 типа. Проанализировано современное состояние проблемы эрадикации *Helicobacter pylori*. Интересные данные представлены по использованию питьевой бальнеотерапии в комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом. На основе анализа литературных данных определены основные направления исследования.

В главе 2 дается полноценная клиническая характеристика обследованных больных и подробно описаны используемые методы исследования, которые современны, объективны, информативны, включают известные и общепризнанные методы оценки состояния слизистой оболочки желудка. Объем клинических наблюдений, современный математический аппарат, используемый в работе, вполне достаточны для того, чтобы автор мог сделать обоснованные выводы и заключения.

В главе 3 автором представлены собственные данные, показана динамика основных клинических симптомов в процессе лечения, скорость эрадикации *Helicobacter pylori*, динамика показателей кислотообразующей функции желудка. Интерес представляет раздел, посвященный характеристике морфологических изменений слизистой оболочки желудка, подробно иллюстрированный микрофотографиями и электронограммами. Несомненным достоинством работы является исследование динамики количества *Ki67*-позитивных клеток и клеток с экспрессией белка *p53*, характеризующих процессы пролиферации и апоптоза в слизистой оболочке желудка.

В целом в главе 3 отражена и обоснована результативность предложенного метода усиления антихеликобактерной терапии природной минеральной водой «Увинская» по клиническим и лабораторно-инструментальным данным. Достоверные различия в динамике 30-дневной терапии получены у пациентов группы наблюдения по уровню гликемии, с динамикой более значимой в группе, лечение которой включало в комбинацию питьевую бальнеотерапию. Несмотря на то, что по показателю гликированного гемоглобина сразу после завершения курса динамики не выявлено из-за

недостаточно длительного периода наблюдения, позитивность динамики показателя гликемии следует отметить. Статически значимое повышение уровня серотонина у пациентов группы наблюдения подтвердило позитивные сдвиги в системе регуляции.

Автором предложена модель составления прогноза эффективности эрадикационной терапии НР у пациентов с СД 2 типа на основе дискриминантного анализа, одним из компонентов которого является уровень гликогемоглобина. И алгоритм включения в комплекс лечения минеральной воды «Увинская».

Заключение представлено не совсем традиционно как анализ отдаленных результатов. Однако выводы работы и практические рекомендации сформулированы конкретно, логично связаны с полученными в диссертационном исследовании фактическими результатами.

Оформление диссертации соответствует требованиям ГОСТ, текст проиллюстрирован 25 рисунками и 23 таблицами.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационного исследования и оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ.

Соответствие диссертационной работы паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует Паспорту специальности 3.1.18. – внутренние болезни (медицинские науки) по следующим пунктам:

1. изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследования (пункт 2 Паспорта специальности);

2. изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия (пункт 4 Паспорта специальности);

3. совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов (пункт 5 Паспорта специальности).

Недостатки работы

В диссертации, к сожалению, есть ошибки, пропущенные слова, некоторая небрежность формулировок, но эти замечания не умаляют значения проделанной большой работы и не носят принципиального характера. Есть некоторые вопросы к диссертанту:

1. Можно ли применять другие виды минеральной воды в аналогичных ситуациях или данные привязаны к единственному продукту?
2. Какой процент составляли пациенты с неудовлетворительной компенсацией и были у таких пациентов различия в динамике изучаемых показателей относительно группы пациентов с целевыми показателями гликемического контроля?

Заключение

Диссертационная работа, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Казарина Даниила Дмитриевича «Эффективность комплексной терапии с использованием минеральной воды «Увинская» при *Helicobacter pylori* – ассоциированном гастрите на фоне сахарного диабета 2 типа» по специальности 3.1.18. – внутренние болезни (медицинские науки), выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Алексея Евгеньевича Шкляева, является законченной научно-исследовательской квалификационной работой, цель и задачи которой актуальны, методы исследования современные, выводы вытекают из полученных результатов, результаты имеют научную новизну и практическую значимость. Диссертационная работа Казарина Д.Д. соответствует пункту 2, пункту 4 и пункту 5 паспорта специальности 3.1.18. – внутренние болезни (медицинские науки) и содержит решение актуальной задачи повышения эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Диссертационная работа Д.Д. Казарина соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п.9. «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (ВАК Министерства образования и науки, утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. – внутренние болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры госпитальной терапии с курсами
эндокринологии, гематологии и клинической
лабораторной диагностики Медицинского института
Российского университета дружбы Народов
Министерства образования РФ

Курникова Ирина Алексеевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Курниковой Ирины Алексеевны удостоверяю.

Ученый секретарь ученого совета
Медицинского института РУДН
кандидат фармацевтических наук,
доцент
Владимировна



Максимова Татьяна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6 +7 (499) 936-87-87

information@rudn.ru

Дата: « 01 » ноября 2022