

Отзыв

официального оппонента, заведующего кафедрой внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., доцента Бакулиной Натальи Валерьевны на диссертацию Хлыновой Регины Игоревны на тему «Коморбидность и оптимизация лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита в практике врача-терапевта», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Хлыновой Р.И. посвящена решению актуальной задачи – изучению встречаемости хеликобактерной инфекции, патогенетическим взаимосвязям *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита с внегастральной патологией, поиску путей повышения эффективности эрадикационной терапии.

Несмотря на большое число публикаций, как в российской, так и в зарубежной литературе, региональные социо-культуральные различия вносят существенный вклад в распространенность хеликобактерной инфекции и исходы терапии. Эффективность стандартных режимов эрадикации с использованием амоксициллина и кларитромицина закономерно снижается, терапия имеет ряд ограничений из-за развивающихся нежелательных явлений. Одним из наиболее безопасных и экологичных подходов является применение адьювантных препаратов, влияющих на микробиоценоз желудочно-кишечного тракта. Учитывая штамм- и нозоспецифичность эффектов препаратов на основе пробиотиков, их включение в схемы эрадикации требует обоснования с позиции доказательной медицины при лечении пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*. Особый интерес представляет изучение серологических маркеров атрофии и сопоставление с клинико-морфологическими характеристиками, показателями обмена железа

пациентов, страдающих хроническим гастритом, поиск коморбидных взаимосвязей.

Принимая во внимание вышеизложенное, можно заключить, что диссертационная работа представляет интерес в сфере практического здравоохранения и научных исследований.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность разработанных научных положений, выводов и практических рекомендаций обусловлена достаточным объёмом и репрезентативностью выборки для научной работы, соблюдением трехступенчатого подхода к разработке и проверке научной гипотезы. На основании чётко определённых критериев включения и невключения в исследование на первом этапе проанализировано 10 882 результатов обследования амбулаторных пациентов Уральского федерального округа с использованием референсного неинвазивного метода - ^{13}C -уреазного дыхательного теста. Для оценки влияния хеликобактерной инфекции на развитие коморбидной патологии на втором этапе исследования включено 1223 пациента, из которых у 1007 пациентов выполнено эндоскопическое исследование с морфологической оценкой слизистой оболочки желудка и 216 пациентов составили группу серологического скрининга с углубленным изучением показателей обмена железа. В ходе третьего этапа исследования изучалась сравнительная эффективность стандартной схемы эрадикации и *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648-оптимизированной терапии у 63 больных.

Основные положения диссертации аргументированы, результаты сопоставлены с литературными данными и соответствуют современному взгляду на изучаемую проблему. Поставленные в диссертации цель и задачи решены. Выводы, представленные автором, обоснованно вытекают из полученных результатов. Практические рекомендации основываются на данных, полученных в ходе проведённого исследования и доступны для

использования в практической работе гастроэнтерологов и терапевтов учреждений здравоохранения.

Статистическая обработка данных соответствует современным стандартам медицинской статистики.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автор получил достоверные результаты, выводы и рекомендации благодаря достаточному клиническому материалу. Диссертационная работа Р.И. Хлыновой представляет собой наблюдательное неинтервенционное анонимное исследование частоты встречаемости инфекции *Helicobacter pylori* среди первичных пациентов амбулаторно-поликлинического звена в Уральском федеральном округе на первом этапе, кросс-секционное анонимное исследование больных с целью выявления риска развития коморбидной патологии у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом на втором этапе и рандомизированное проспективное интервенционное клиническое исследование лечения больных *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом на третьем этапе.

Исследование представляет несомненную научную новизну. Данные, полученные в результате диссертационного исследования, уточняют представления о распространенности инфекции *Helicobacter pylori* в Уральском федеральном округе 46,9%, патогенезе развития хеликобактерного гастрита и коморбидной внегастральной патологии. Впервые создан и зарегистрирован в системе Федеральной службы по интеллектуальной собственности «Популяционный регистр эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в Уральском федеральном округе» (свидетельство № 2023621960 от 14.06.2023). Автором идентифицированы ассоциации между положительным хеликобактерным статусом и риском

развития железодефицитных состояний и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также установлены основные патогенетические механизмы влияния *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита на коморбидную патологию.

Разработан новый метод лечения хеликобактерной инфекции посредством включения постбиотика *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационную терапию с последующим приемом *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в течение 28 дней, позволивший достичь высокой эффективности терапии – 96,9%.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты являются значимыми для науки и практики.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу 4 лечебно-профилактических учреждений города Екатеринбурга (ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №6», ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7», ГАУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №24» и Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье»), в учебный процесс студентов и клинических ординаторов на кафедре факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Значимость данных для практического здравоохранения заключается в оптимизации процесса диагностики и лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита у коморбидных пациентов.

Полученные в диссертации Хлыновой Р.И. теоретические и практические сведения целесообразно использовать в работе врачей первичного звена, терапевтов и гастроэнтерологов лечебно-профилактических учреждений, учебных заведениях высшего медицинского

образования, на курсах профессиональной переподготовки и повышения квалификации медицинских специалистов.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом

Диссертационная работа имеет стандартную структуру, изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из: введения, главы с обзором литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 2 глав с результатами собственных исследований, главы с обсуждением результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Содержит 26 таблиц, иллюстрирована 13 рисунками и 2 клиническими примерами. Список литературы состоит из 29 отечественных и 147 зарубежных источников.

В разделе «Введение» автором представлена актуальность изучаемой проблемы, сформулирована цель и задачи диссертационного исследования. Целью исследования явилось определение риска развития коморбидных состояний у пациентов амбулаторно-поликлинического звена с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом и оценка эффективности и безопасности оптимизированной схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*.

В главе «Обзор литературы» подробно изложены актуальные данные об эпидемиологии, клинико-патогенетических особенностях *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита, патогенетической роли инфекции *Helicobacter pylori* в заболеваниях внутренних органов, а также приведены современные стандарты диагностики и лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний.

В главе «Материалы и методы» представлены дизайн исследования, критерии включения и невключения для групп участников, дана подробная характеристика инструментальных и лабораторных методов обследования, описаны методы статистической обработки результатов, которые

соответствуют поставленным задачам диссертации. Все применяемые в диссертационном исследовании методы современны и воспроизводимы.

Главы собственных исследований изложены корректно и грамотно, методология исследования соответствует современным требованиям.

В главе «Обсуждение результатов исследования» автором подробно проанализированы полученные данные. Изложение материала последовательное и логичное, а обсуждение результатов исследования имеет научную ценность.

В заключительной главе автор обобщает полученные данные и представляет пять выводов, соответствующих поставленным задачам, а также дает практические рекомендации.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По материалам исследования опубликовано 9 научных работ, из них 5 в журналах, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки РФ, 1 – в журнале, индексируемом в международной базе Scopus. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом

Диссертация Хлыновой Р.И. обладает несомненными преимуществами, такими как четкое, детальное и последовательное изложение результатов, а также большой объем проведенной работы и значительное количество публикаций по данной теме. Важно отметить, что диссертация написана доступным литературным языком и хорошо оформлена. Продемонстрирован комплексный подход к проблеме, использованы разносторонние современные методы исследования, а также тщательный анализ полученных

результатов. Диссертация представляет собой законченное научное исследование, имеющее несомненную научную новизну.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат структурирован, отражает основные результаты исследования, оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования п. 25 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции).

Критические замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы

Принципиальных замечаний по диссертационной работе не возникло.

Следует отметить, что при описании ^{13}C -уреазного дыхательного теста автор не использовал общепринятое обозначение изотопов с добавлением верхнего левого индекса, означающего массовое число.

Диссертация хорошо оформлена, единичные опечатки не повлияли на смысл изложенного материала и общую положительную оценку работы.

При изучении диссертации возникли вопросы, которые хотелось бы обсудить в процессе публичной защиты:

1. Чем объясняется различие в частоте диагностики заболевания НАЖБП у пациентов с хеликобактерной инфекцией во втором этапе исследования - 24,9% и третьем – 14,3%?

2. У 22% обследованных лиц без хеликобактерной инфекции выявлена атрофия слизистой желудка от I до IV стадии по OLGA. Какой наиболее вероятный генез морфологических изменений?

3. В группе больных с серологическим скринингом у 31 пациента (14,4%) из 216 обследованных выявлено снижение соотношения пепсиногена I к пепсиногену II менее 3. На фоне хеликобактерной инфекции можно ли предположить коморбидность с аутоиммунным гастритом?

4. Вы показали низкую эффективность трехкомпонентной схемы эрадикации, усиленной висмутом трикалием дицитратом – 77,4%. Данная схема эрадикации включена в клинические рекомендации, одобренные Научно-практическим Советом Минздрава РФ. С чем Вы связываете неэффективность данной терапии и существенный вклад метабиотика (19,5%) *Lactobacillus reuteri DSMZ17648* в повышение эффективности?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Хлыновой Регины Игоревны «Коморбидность и оптимизация лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита в практике врача-терапевта», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Хромцовой Оксаны Михайловны, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи уточнения распространенности хеликобактерной инфекции и хронического атрофического гастрита, влияния *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита на риск развития коморбидной патологии у пациентов амбулаторно-поликлинического звена, обоснование и внедрение подходов, повышающих эффективность терапии инфекции *Helicobacter pylori*, что имеет важное значение для развития медицинской науки.

Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 101 от

Сведения о Бакулиной Наталье Валерьевне

докторе медицинских наук, доценте выступающем официальным оппонентом по диссертации

Хлыновой Регины Игоревны

«Коморбидность и оптимизация лечения НЕЛСОВАСТЕР РУЛОРИ-ассоциированного хронического гастрита

в практике врача-терапевта» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности – 3.1.18. Внутренние болезни

1	Фамилия, имя, отчество	Бакулина Наталья Валерьевна
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Клиническая медицина
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.00.05. Внутренние болезни
5	Ученое звание	доцент
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	заведующий кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	адрес: 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47 контакты: тел. раб. +7(812)303-50-00 E.mail restorat@szgmu.ru
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Динамика распространённости инфекции <i>Helicobacter ruлoтi</i> с 2015 по 2023 год / Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Савилова И.В. [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2023.– Т. 15, № 3. – С. 41–51. DOI: https://doi.org/10.17816/meshnikov623259 2. Перспективы использования нанотехнологий в эрадикации <i>Helicobacter ruлoтi</i> / Н.В. Бакулина, И.В. Савилова, Е.А. Дутаенко, Д.Б. Цурцумия // Терапия. — 2023. — Т. 9 — № 7 (69). — С. 168–175. DOI: 10.18565/therapy.2023.7.168-175. 3. Эффективность эмпирических схем эрадикационной терапии <i>Helicobacter ruлoтi</i> с фуразолидоном в России: результаты Европейского

	<p>регистра по лечению <i>Helicobacter pylori</i> (Нр-ЕuReg) / Д. С. Бордин, И. Н. Войнован, А. С. Сарсенбаева [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 2. – С. 120-129. – DOI 10.26442/00403660.2023.02.202107.</p> <p>4. Следует ли рекомендовать применение рифабутина и рифампицина для эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> в России? / Н.В. Бакулина, И.В. Савилова, М.Н. Кондакова, Д.С. Бордин // Эффективная фармакотерапия. — 2022. — Т. 18 — № 42. — С. 54–59. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-42-54-59</p> <p>5. <i>Helicobacter pylori</i> infection prevalence in ambulatory settings in 2017-2019 in Russia: the data of real-world national multicenter trial / D. Bordin, S. Mologov, N. Vakulina, I. Vakulin // <i>Helicobacter</i>. — 2022. — № 27. — С. 1292–1295.</p> <p>6. Non-invasive Screening of Autoimmune Atrophic Gastritis in Asymptomatic Subjects by Serological Biomarker Test (GastroPanel®) / N. Vakulina, S. Tikhonov, V. Malkov, S. Vorobuev [et al.] // <i>Anticancer Reseach</i>. — 2022. — Т. 42 — № 3. — С. 1517–1526. DOI: 10.21873/anticancer.15624</p> <p>7. Болезни органов пищеварения. Глава 5. –в кн. Общая врачебная практика / Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Оганезова И.А. [и др.]. – С. 256–349.</p> <p>8. Национальное руководство. Краткое издание: : в 1 т. – Т. 1. - под ред. О.Ю. Кузнецова, О.М. Лесняк, Е.В. Фролова. – Москва: Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа" 2022. – Серия «Национальные руководства». – (800 с.). DOI: 10.33029/9704-6973-6-КЛГ-1-800</p> <p>9. Клиническая практика ведения пациентов с <i>Helicobacter pylori</i>-ассоциированными заболеваниями в Москве и Санкт-Петербурге / Маев И.В., Бордин Д.С., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В. [и др.] // <i>Фарматека</i>. – 2021. – Т. 28. – № 2. – С. 64–73.</p> <p>10. Применение дыхательных тестов для диагностики желудочно-кишечных заболеваний/Плавник Р.Г., Невмержикский В.И., Буторова Д.И., Бакулина Н.В.// <i>Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова</i>. – 2020. – Т. 12., № 1. – С. 53-62.</p> <p>11. Эпидемиология <i>Helicobacter pylori</i>: клинико-лабораторные параллели /</p>
--	--

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Осипенко Марины Федоровны на диссертационную работу Хлыновой Регины Игоревны на тему «Коморбидность и оптимизация лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита в практике врача-терапевта», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Актуальность избранной темы. Диссертационная работа Хлыновой Р.И. посвящена актуальной задаче внутренних болезней – изучению распространенности *Helicobacter pylori* в популяции и ее ассоциации с различными экстрагастральными заболеваниями, а также поиску методов оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в Уральском федеральном округе. Только в международной базе цитирования *Pubmed* за последние 10 лет публикаций, посвященных проблеме хеликобактерной инфекции, около 14 000, что подчеркивает сохраняющуюся актуальность проблемы на протяжении нескольких десятилетий. Не во всех регионах России есть данные о распространённости данного инфекта в настоящее время и соответственно об эффективности используемых схем лечения. Проблемы экстрагастральной патологии, наличие которой тем или иным образом связаны с патологией желудка, в том числе вызванной хеликобактерной инфекцией, все годы изучения данной инфекции вызывали огромный интерес, отношение к ним менялось. Поэтому интерес к гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, практически доминирующей в популяции в настоящее время среди заболеваний желудочно-кишечного тракта, и железодефицитным состояниям, частота которых также высока в популяции, крайне высок. Изучить взаимоотношение коморбидной патологии с хеликобактерной инфекцией, оценить влияние эрадикационной терапии на ее течение представляет собой важную и вне сомнения актуальную задачу. На всем протяжении изучения хеликобактерной

инфекции вопросы эффективности эрадикационной терапии были важнейшими.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Представляемые к защите результаты Хлыновой Р.И. являются подлинными, оригинальными; получены лично автором. Диссертационная работа выполнена на хорошем научно-методическом уровне. Цель и четыре задачи исследования ясны, сформулированы корректно, грамотно. Исследование состояло из трех этапов. Все обследования, проводимые в работе, подробно описаны, приведены референсные значения результатов исследования. Четко определен дизайн исследования на каждом этапе, который графически изображён в работе.

Дизайн хорошо спланирован и описан. Методы исследования современны, полностью адекватны цели и задачам. Используются международные и отечественные рекомендации при формулировке диагнозов. Статистическая обработка результатов проводилась в программном пакете Statistica 10.0 (StatSoft Inc.) с оценкой нормальности распределения и, соответственно, с использованием параметрических и непараметрических показателей. Частоты распределения параметров оценивались с использованием критерия Хи квадрат Пирсона (χ^2), определялось влияние исследуемых признаков по показателю отношения шансов с 95% доверительными интервалами.

Сформулированные автором научные положения, выводы (5) и практические рекомендации хорошо аргументированы, логичны, обоснованы и вытекают из полученных результатов работы. Сформулировано 5 научных положений, выносимых на защиту.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Степень достоверности полученных автором результатов, выводов и рекомендаций подтверждается значительным объемом клинического материала. На первом

этапе было включено 10882 пациента, на втором этапе 1223, на третьем этапе 63 пациента. Четко определены критерии включения и исключения/невключения. Так, оценка наличия хеликобактерной инфекции на первом этапе осуществлялась с применением стандартизированной методики 13С-УДТ (пакетный тест-набор «ХЕЛИКАРБ» удостоверение № РЗН 2016/3773, приказ от 29.02.16 г. № 1641, Россия [Плавник Р.Г., 2017 г.]) (референсные значения приведены). Обследование пациентов на втором этапе включало определение статуса инфекции *H. pylori* по результатам гистологического исследования биоптата с окраской азуром II; обмен железа оценивался согласно международным стандартам; состояние слизистой желудка оценивалось с применением тест-системы «Гастропанель» на сывороточные концентрации пепсиногена I, пепсиногена II, гастрин-17, антител класса IgG к *H. pylori* и мультифокальной биопсией слизистой оболочки желудка (3 биоптата из антрального отдела, 2 из тела желудка) с последующей оценкой по системе Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) [Rugge M., 2005 г.]. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь диагностировалась по международным стандартам диагностики, с применением суточной рН-импедансометрии.

Научная новизна исследования заключается в том, что автором при изучении проблемы хеликобактерной инфекции в реальной клинической практике показана значимая частота ее встречаемости на основании 13С-уреазного дыхательного теста у пациентов амбулаторно-поликлинического звена, проживающих в Уральском федеральном округе, которая составила 46.9%, что свидетельствует о высокой актуальности проблемы. Наличие хеликобактерной инфекции ассоциировано с большим количеством разнообразной соматической патологии со стороны разных систем органов, в том числе и железодефицитными состояниями. Впервые показано, что вероятность наличия железодефицитной анемии возрастает в 1.8 раза, латентного дефицита железа в 2.2. раза при наличии хеликобактера в слизистой оболочке желудка. Впервые для уральского региона

оптимизирована схема эрадикационной антихеликобактерной терапии, представляющая собой трёхкомпонентную схему с добавлением солей висмута и *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™, Хелинорм, производство Крафт, Россия). Ее эффективность по сравнению с традиционной трехкомпонентной схемой с добавлением висмута на 19.5% выше, а число побочных явлений терапии на 36.7% ниже. Проведение эрадикационной схемы позитивно влияет на железодефицитные состояния и не усугубляет течение гастроэзофагеального рефлюкса.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Комплексный подход к изучению хеликобактерной инфекции на Уральской популяции внес вклад в изучение различных аспектов данной инфекции как с позиций теоретический знаний, так и с позиции практического применения. Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в том, что обнаружена высокая частота инфекции хеликобактера в популяции и ассоциации с различными заболеваниями внутренних органов, включая железодефицитные состояния. Эрадикация хеликобактера позитивно влияет на их течение, что подтверждает патогенетическую связь между инфектом и дефицитом железа. Атрофические явления со стороны слизистой оболочки желудка ассоциированы с более низкой частотой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, но эрадикация хеликобактера не приводит к обострению патологии пищевода.

Практическая значимость выполненного исследования заключается в том, что необходимо широко в популяции назначать обследование на хеликобактерную инфекцию и проводить эрадикационную терапию с акцентом на предложенную оптимизацию, что позитивно влияет не только на прогрессирование процесса в слизистой желудка, но и на течение экстрагастральных состояний.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Результаты диссертационного исследования

внедрены в работу ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №6», ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7», ГАУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №24» и Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье» г. Екатеринбурга, а также в учебный процесс студентов и клинических ординаторов на кафедре факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Практическое значение результатов диссертационного исследования не вызывает сомнений и заключается в разработке эффективных мероприятий по оптимизации процесса диагностики и лечения хронического хеликобактерного гастрита у коморбидных пациентов.

Полученные в диссертации Хлыновой Р.И. теоретические и практические сведения целесообразно использовать в учебных заведениях высшего медицинского образования, на курсах профессиональной переподготовки и повышения квалификации медицинских специалистов, в работе врачей-интернистов лечебно-профилактических учреждений.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом.

Диссертационная работа построена по традиционному плану и состоит из введения, главы обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, двух глав с результатами собственных исследований, главы с обсуждением результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 29 отечественных и 147 зарубежных источников, примерно 60% это работы последних 10 лет. Работа содержит 26 таблиц и 13 рисунков, изложена на 132 страницах машинописного текста. Работа проиллюстрирована интересными клиническими наблюдениями, демонстрирующими клинический опыт соискателя.

Цель и задачи диссертации чётко сформулированы и соответствуют теме исследования. В первой главе автор приводит актуальные мировые и отечественные данные о распространенности и факторах патогенности бактерии *Helicobacter pylori*, роли хронического хеликобактерного гастрита в

развитии заболеваний внутренних органов, описывает особенности современных рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori*, проводит глубокий анализ причин неэффективности эрадикационной терапии в реальной клинической практике. Во второй главе представлено подробное описание дизайна исследования, даётся полноценное описание клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования пациентов и статистического анализа данных. Использованные методы исследования современные, имеют высокую чувствительность и специфичность. Результаты собственных исследований описаны подробно и детально, решают поставленные задачи в третьей и четвёртой главах. В обсуждении автор приводит сопоставление полученных результатов с известными данными современной литературы. Разделы диссертации изложены последовательно и логично, включают глубокий анализ проведённых исследований. Каждая глава завершается обоснованным заключением. Все задачи решены, сформулированные выводы дают основание для практических рекомендаций.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 1 - в научном журнале, индексируемом в международной базе Scopus, 5 - в ведущих рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных (№ 2023621960 от 14.06.2023 «Популяционный регистр эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в Уральском федеральном округе»). Результаты работы доложены и обсуждены на международных и российских конгрессах в виде устных докладов.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом. Диссертация Хлыновой Р.И. представляет собой законченное научное исследование и обладает несомненными достоинствами: четкое, детальное планирование, использование методов и подходов, а также объем клинического материала,

позволяющих ответить на цель и задачи, последовательное грамотное изложение результатов, хорошая статистическая обработка полученных данных, достаточная опубликованность результатов исследования, а также грамотное изложение материала и хорошее оформление работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат структурирован, отражает основные результаты исследования, оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования п. 25 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 101 от 26.01.2023 г.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В качестве пожеланий хотелось бы порекомендовать автору в последующем статистически рассчитывать объем необходимой выборки для решения поставленной цели и задач, аккуратнее пользоваться терминами «влияние», подразумевающим причинно следственный характер взаимоотношений, поскольку преимущественно при такого рода исследованиях речь идет об ассоциации / взаимосвязи факторов.

В процессе изучения диссертации возникли вопросы, которые хотелось бы обсудить в процессе публичной защиты и которые вне сомнений свидетельствуют об интересе к работе:

1. В случае получения сомнительных результатов исследования на хеликобактерную инфекцию, к какой группе обследованных относился пациент?

2. Уточните определение термина «Кроссекционное анонимное».

3. В четырех из пяти практических рекомендаций речь идет о необходимости проведения эрадикационной терапии. В чем принципиальные различия этих рекомендаций.

4. На втором этапе определялась коморбидная патология, но критериями невключения был довольно большой перечень патологии: «..тяжелая сопутствующая соматическая патология (сердца и сосудов, легких, почек, поджелудочной железы, щитовидной железы, печени, кишечника, сопровождающаяся декомпенсацией их функции)....».

5. Что означает термин «постбиотик», когда он появился и насколько общепринят в научной литературе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Хлыновой Регины Игоревны «Коморбидность и оптимизация лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита в практике врача-терапевта», представленное на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), под руководством доктора медицинских наук, доцента Хромцовой О.М., является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи о рисках развития некоторых коморбидных внежелудочных состояний при наличии хеликобактерной инфекции и оптимизации антихеликобактерной терапии, результаты которой имеют несомненное теоретическое и практическое значение для внутренних болезней. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертация Хлыновой Регины Игоревны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 101 от 26.01.2023 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Хлынова Регина Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата

медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент

заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
14.01.04. Внутренние болезни

Марина Федоровна Осипенко



Подпись д.м.н., профессора Осипенко М.Ф.

ЗАВЕРЯЮ

Начальник управления кадров
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

« 26 » сентября 2024 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091 г. Новосибирск, пр. Красный, д. 52,
+7 (383) 222-32-04, <https://ngmu.ru/>, e-mail: rector@ngmu.ru

Сведения об официальном оппоненте

по диссертации Хлыновой Регины Игоревны на тему:

«Коморбидность и оптимизация лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита в практике врача-терапевта», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.18. Внутренние болезни

Фамилия, имя, отчество	Осипенко Марина Федоровна
Год рождения, гражданство	1960, гражданин России
Ученая степень (с указанием шифра специальности научных работников, по которой защищена диссертация)	Доктор медицинских наук, 14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки), 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки)
Ученое звание	Профессор по кафедре
Основное место работы	
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес	Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091
Наименование подразделения	Кафедра пропедевтики внутренних болезней
Должность	Заведующий кафедрой
Телефон (оппонента)	+7(913)3771251
e-mail (оппонента)	ngma@bk.ru
Перечень опубликованных работ по специальности оппонируемой диссертации:	
1. Европейский регистр <i>Helicobacter Pylori</i> (Hp-Eureg): Анализ данных 2 360 больных, получавших терапию первой линии в России / Д. С. Бордин, Ю. В. Эмбутниекс, Л. Г. Вологжанина [и др., в том числе М. Ф. Осипенко] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90., № 2. – С. 35–42.	
2. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции <i>Helicobacter Pylori</i> у взрослых / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Т. Л. Лапина [и др., в том числе М. Ф. Осипенко] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 55–70.	
3. Инфекция <i>Helicobacter Pylori</i> при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы (обзор литературы и резолюция экспертного совета, 22 марта 2018 г.) / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Р. А. Абдулхаков [и др., в том числе М. Ф. Осипенко] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 26–32.	
4. Европейский регистр <i>H. Pylori</i> (HP-EUREG): анализ данных 2 360 больных, получавших терапию первой линии в России / Д. С. Бордин,	

Ю. В. Эмбутниекс, Л. Г. Вологжанина [и др., в том числе М. Ф. Осипенко] // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 76b–77.

5. Европейский регистр *Helicobacter Pylori* (Hp-Eureg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 гг. / Д. С. Бордин, Ю. В. Эмбутниекс, Л. Г. Вологжанина [и др., в том числе М. Ф. Осипенко] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 2. – С. 16–24.

6. Приверженность врачей первичного звена рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter Pylori* / Д. С. Боридин, Т. С. Кролевец, М. А. Ливзан [и др., в том числе М. Ф. Осипенко] // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 36. – С. 22–31.

7. Эффективность эмпирических схем эрадикационной терапии *Helicobacter Pylori* с фуразолидоном в России: результаты европейского регистра по лечению *Helicobacter Pylori* (Hp-Eureg) / / Д. С. Боридин, И. Н. Войнован, И. Н. Сарсенбаева [и др., в том числе М. Ф. Осипенко] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 2. – С. 120–129.

Предварительно ознакомившись с диссертацией и публикациями соискателя Хлыновой Регины Игоревны на тему: «Коморбидность и оптимизация лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита в практике врача-терапевта», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, даю согласие выступить на защите диссертации в качестве официального оппонента.

В соответствии с п. 33 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 10.11.2017 № 1093, п. 23 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 4.12 приказа Минобрнауки России от 09.01.2020 № 1 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Не являюсь членом экспертного совета Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Не являюсь соавтором соискателя по опубликованным работам по теме диссертации.

Заведующий кафедрой
пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
08.12.2023



М.Ф. Осипенко