

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента
Авалуевой Елены Борисовны на диссертационную работу
Манякиной Ольги Михайловны на тему «Клинико-морфологическая
характеристика хронического гастрита, ассоциированного с различными
генотипами *Helicobacter pylori*, у подростков и лиц молодого возраста»,
представленную к защите в диссертационный совет ДСУ 208.001.09 при
федеральном государственном автономном образовательном учреждении
высшего образования «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальностям
14.01.28 – Гастроэнтерология, 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность проблемы хронического гастрита (ХГ) обусловлена его широкой распространенностью во всех возрастных группах пациентов и высокой частотой выявления у пациентов с болезнями органов пищеварения в мире и в Российской Федерации. Этиопатогенетическим фактором ХГ, в первую очередь, является инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), которая выявляется у большинства пациентов и сопряжена со значительным риском для здоровья.

ХГ - одно из самых серьезных и коварных заболеваний у людей несмотря на то, что около 80-90% пациентов не имеют явных симптомов. У некоторых пациентов с ХГ и инфицированных *H. pylori* могут развиваться более тяжелые состояния, ассоциированные с хроническим воспалением слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, такие как язвенная болезнь, аденокарцинома желудка и некоторые виды лимфом. В настоящее время не до конца понятно, почему симптомы и прогрессирование процесса развиваются только у некоторых людей, но, вероятно, это связано со сложными взаимодействиями между бактериальным инфектом, хозяином и окружающей средой. Гетерогенность ответа на инфицирование патогеном у разных людей связывают сегодня с генетическим разнообразием *H. pylori* и особенностями различных штаммов. В последние годы появились существенные доказательства того, что генетическая структура инфекта и, соответственно, экспрессия некоторых специфических факторов вирулентности *H. pylori* связаны с повышенным риском прогрессирования процесса и развития более серьезной патологии. Дискутируется вопрос о

возможности данного микроорганизма в зависимости от генетической структуры играть роль комменсала, а не патогена.

В современных согласительных документах при назначении терапии и составлении программы наблюдения пациента с ХГ не учитывается степень патогенности *H. pylori* и его генетический состав. В то же время оценка этих факторов важна, особенно в молодом возрасте, когда пациент впервые встречается с инфекцией *H. pylori* и правильное лечение может быть эффективным, как с точки зрения дальнейшего развития и течения гастродуоденальной патологии, так и с точки зрения профилактики язвенной болезни и канцеропревенции.

Исследование, проведенное Манякиной О.М., представляется актуальным и своевременным для гастроэнтерологии и педиатрии в связи с недостаточной изученностью клинико-морфологических особенностей течения ХГ в зависимости от генотипа *H. pylori* у подростков и лиц молодого возраста.

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

Обоснованность научных положений, выводов исследования и практических рекомендаций базируется на грамотном планировании исследования, достаточным объеме выборки (обследовано 128 пациентов, из них 86 подростков и 42 молодых взрослых), адекватно поставленной цели и задачах, для решения которых применены современные высокоинформативные лабораторные и инструментальные методы исследований. Результаты исследования иллюстрированы достаточным количеством рисунков и таблиц, в работе приведены интересные клинические случаи. Полученные автором результаты являются достоверными и значимыми. Автором методически правильно использован широкий спектр методов статистического анализа, позволяющих на основе полученных результатов, сформулировать научные положения и обосновать выводы. Выводы логично и закономерно вытекают из содержания работы.

Научные положения, выносимые на защиту, отражают ключевые моменты диссертационной работы. Степень обоснованности научных положений, их достоверность и новизна подтверждаются результатами проведенных исследований, выводами и практическими рекомендациями.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования состоит в том, что диссертантом впервые получены новые данные о частоте выявления ХГ, вызванного

высокопатогенными штаммами *H. pylori*, у подростков и лиц молодого возраста, которая составляет 55,8% и 58,8% соответственно.

В диссертационной работе автором впервые у лиц указанных возрастных групп раскрыта структура островка патогенности генома *H. pylori* при ХГ, ассоциированном с данным патогеном, и определено влияние 16 генов на клинические проявления, эндоскопически визуализируемые и морфологические изменения слизистой оболочки желудка при этом заболевании.

Диссертантом впервые методом факторного анализа установлены комбинации генов *H. pylori*, входящие в островок патогенности, которые играют наиболее значимую роль в формировании патологических изменений в слизистой оболочке желудка, в частности, таких как выраженный воспалительный процесс, появление морфологических признаков атрофии и кишечной метаплазии у подростков и лиц молодого возраста. К таковым комбинациям генов относятся сочетание генов BabA, Cag M, T, H, C, F, E A, а также UreB, hpaA, OipA и AlpB.

Впервые разработана методика выявления группы пациентов, у которых ХГ ассоциирован с высокопатогенными штаммами *H. pylori*, без генетического типирования инфекта.

Диссертантом получены новые факты о том, что генетическая структура *H. pylori* является одним из факторов, определяющих эффективность антихеликобактерной терапии у подростков и лиц молодого возраста, страдающих хроническим *H. pylori* -ассоциированным гастритом.. При этом автором впервые установлено, что у подростков и лиц молодого возраста с ХГ колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *H. pylori* в 2,2 раза увеличивает риск неуспешного антихеликобактерного лечения.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Представленная работа имеет несомненную научную и практическую значимость. Теоретическое значение работы состоит в уточнении генотипических и вирулентных свойств *H. pylori*, в том числе доказательств того, что сочетание гена, кодирующего белок адгезии BabA с генами Cag (Cag M, T, H, C, F, E, A) и комбинация генов UreB, hpaA, OipA и AlpB вносят максимальный вклад в формирование выраженного воспаления при хроническом гастрите у подростков и лиц молодого возраста; в определении однотипности клинических проявлений ХГ, не зависящих от возраста пациентов и генетической структуры *H. pylori*; в определении характера эндоскопических и морфологических изменений слизистой оболочки

желудка при колонизации высокопатогенными и низкопатогенными штаммами *H. pylori* при ХГ у подростков и лиц молодого возраста.

Практическая значимость работы состоит в установлении необходимости дополнения программы обследования подростков и лиц молодого возраста с *H. pylori* ассоциированной патологией пищеварительного тракта генетическим типированием данного бактериального инфекта для оптимизации терапии и дальнейшей курации больного. При этом автором исследования для использования в широкой клинической практике предложен альтернативный способ оценки характера колонизации слизистой оболочки желудка *H. pylori*, не требующий генетического типирования инфекта и основанный на данных эндоскопии и рутинного морфологического исследования гастробиоптатов, позволяющий выявить колонизацию слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *H. pylori* в 81,6% случаев.

Полученные результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГУЗ ЯО «Ярославская областная детская клиническая больница», ЧУЗ-КБ "РЖД - Медицина" г. Ярославль", а также используются в учебном процессе на кафедре педиатрии № 1 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, из которых 4 научные работы опубликованы в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, 1 научная печатная работа опубликована в журнале, индексируемом в базе данных Scopus, 3 научных печатных работы опубликованы в зарубежной печати. Весь материал обработан и проанализирован лично автором.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа объемом 115 страниц машинописного текста построена по традиционному плану и включает «Введение»; «Обзор литературы»; главу, описывающую клиническую характеристику пациентов; главу, описывающую методы исследования; две главы результатов собственных исследований; «Заключение и обсуждение полученных результатов»; «Выводы»; «Практические рекомендации» и список цитируемой литературы. Библиографический указатель включает 118

источников: 44 отечественных и 74 иностранных. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 14 рисунками. В работе приведены 2 клинических примера.

Введение написано в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам. В доступной форме, четко изложены основные положения по проблеме. Цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, сформулированы последовательно, согласуются между собой и с результатами, полученными в ходе выполнения работы. Представлена информация о личном вкладе автора, внедрении и апробации результатов работы.

Глава 1 посвящена обзору современной литературы, автор детально анализирует имеющиеся литературные данные о взаимоотношениях *H. pylori* и человеческого организма. Подробно описана генетическая структура *H. pylori* и структура островка патогенности микроорганизма, автором описана роль генов островка патогенности в развитии воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка. В представленной главе автор обосновывает необходимость углубленного обследования пациентов с ХГ и *H. pylori* - положительным статусом с использованием современных молекулярно-генетических методов и целесообразность дальнейшего пролонгированного наблюдения за пациентами. Обзор написан в дискуссионном ключе, приведены разные точки зрения исследователей. Обзор заключается формулированием проблем для дальнейших научных поисков.

Глава 2 посвящена описанию групп пациентов, включенных в исследование, дана клиническая характеристика каждой группы. Автором представлено полное описание группы пациентов с ХГ, ассоциированным с инфицированием *H. pylori*: всего в исследование включено 128 человек, в том числе 86 подростков 12-18 лет и 42 пациента молодого возраста от 19 до 40 лет. В главе приводится подробная оценка анамнестических данных включенных пациентов с анализом факторов риска заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, приведены результаты синдромальной оценки клинических данных.

В главе 3 представлены материалы и методы научного исследования, глава содержит описание использованных методик, указаны особенности их выполнения и некоторые результаты, в том числе результаты паразитологического обследования пациентов. Автором подробно описан метод генетического типирования *H. pylori*. Описаны методы статистической обработки материала, являющиеся современными и достаточными для решения поставленных задач.

Результаты собственных исследований диссертанта представлены в главах 4 и 5. В главе 4 отражена характеристика клинических, эндоскопических и гистологических проявлений ХГ при инфицировании слизистой оболочки желудка генетически различными штаммами *H. pylori*. В данной главе приводятся подробные результаты генотипирования островка патогенности *H. pylori*. Проведенный в дальнейшем автором математический анализ позволил выделить комбинации генов *H. pylori*, оказывающие наибольшее влияние на характер воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка. Автором показаны значимые различия выявленных эндоскопических и морфологических признаков ХГ, их зависимость от генетической характеристики и патогенности штамма *H. pylori*. Использование последовательного статистического анализа по А. Вальду позволило автору разработать способ выявления пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с высокопатогенными штаммами *H. pylori* без использования генетического типирования. Описание способа также приводится в данной главе. В главе 5 анализируется динамика воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при ХГ у подростков и лиц молодого возраста в зависимости от характера инфицирования *H. pylori* после проведения стандартной антихеликобактерной терапии.

В главе «Заключение и обсуждение полученных результатов» подведены итоги исследования, сделан акцент на наиболее важных сторонах полученного фактического материала.

Выводы основаны на материалах исследования, вытекают из поставленных задач, отражают основные положения работы и имеют важное научно-практическое значение.

Практические рекомендации конкретны и позволяют осуществлять дифференцированный подход к обследованию подростков и лиц молодого возраста с ХГ, ассоциированным с *H. pylori* и вызванным штаммами с различной патогенностью инфекта.

Диссертационная работа обладает внутренним единством, написана в едином научном стиле, результаты наглядно представлены в таблицах и рисунках.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует материалам диссертации и полностью отражает ее содержание, оформлен в соответствии с п.25 Положения о присуждении ученых степеней.

Замечания

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Представленная диссертация является завершенным научным трудом, выполнена на высоком научном уровне, изложение материалов понятно, выводы сформулированы в доказательном стиле. Работа написана хорошим литературным языком.

В рамках обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Уточните, пожалуйста, какие дозы препаратов в схемах эрадикационной терапии назначались подросткам и лицам молодого возраста в рамках данного исследования?
2. Проводилась ли терапия лиц, у которых были выявлены паразитозы (глистная инвазия (аскаридоз) и инвазия простейшими (лямблиоз))? Если терапия паразитозов проводилась, какая схема лечения использовалась?
3. Как вы осуществляли контроль эрадикации *H. pylori*?

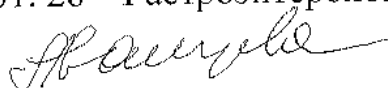
Заключение

Диссертационное исследование Манякиной Ольги Михайловны на тему «Клинико-морфологическая характеристика хронического гастрита, ассоциированного с различными генотипами *Helicobacter pylori*, у подростков и лиц молодого возраста» является завершенной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной научной задачи в области гастроэнтерологии и педиатрии по улучшению диагностики и лечения хронического гастрита у подростков и лиц молодого возраста. По своей актуальности, степени обоснованности научных положений и выводов, достоверности и новизне результатов, их значимости для науки и практики, полноте опубликованных материалов, диссертация Манякиной О.М. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства № 335 от 21.04.2016 г.), и п. 16 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденного приказом ректора № 0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а

ее автор Манякина Ольга Михайловна достойна присуждения искомой степени по специальностям 14.01.28 – Гастроэнтерология и 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (научная специальность 14.01.28 – Гастроэнтерология), доцент



Авалуева Е.Б.

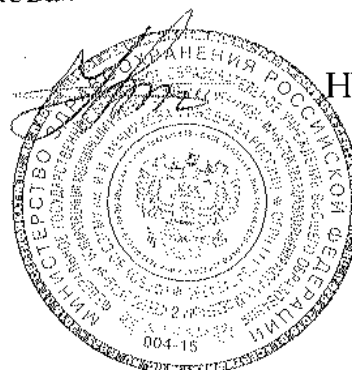
Подпись д.м.н., доцента Авалуевой Е.Б. заверяю

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор



Н.В. Бакулина

« 19 » 05 2021 г.



Почтовый адрес организации:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41.

телефон: 8 (812) 303-50-00

E-mail: rectorat@szgmu.ru