

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Г.В.Волынец, руководителя отдела гастроэнтерологии, главного научного сотрудника НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России на диссертацию Ольги Михайловны Манякиной «Клинико-морфологическая характеристика хронического гастрита, ассоциированного с различными генотипами *Helicobacter pylori*, у подростков и лиц молодого возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.28 – Гастроэнтерология и 14.01.08 – Педиатрия.

### Актуальность темы исследования

В настоящее время ведущим этиологическим фактором развития хронического гастрита, по мнению большинства исследователей, является *Helicobacter pylori* (*Hp*). Несмотря на почти полувековую историю изучения пилорического хеликобактериоза остается много неясного в вопросах взаимодействия *Hp* и макроорганизма. В последние годы появились данные, согласно которым важную роль в реализации патогенного эффекта *Hp* на слизистую оболочку желудка играет генетическая структура инфекта. Именно этим обстоятельством многие ученые объясняют тот факт, что *Hp*-ассоциированные заболевания развиваются лишь у небольшой части инфицированных лиц, а сам *Helicobacter pylori* может выступать не только в качестве патогена, но быть также комменсалом или сапрофитом.

Согласно действующим международным и национальным согласительным документам, выявление *Helicobacter pylori* в абсолютном большинстве случаев является показанием к назначению эрадикационной терапии. При этом в клинической практике не учитывается степень патогенности *Hp*, которая, несомненно, оказывает существенное влияние на эффективность лечения. Поэтому исследование О.М.Манякиной, посвященное клинико-морфологической характеристике хронического *Hp*-

ассоциированного гастрита у подростков и лиц молодого возраста, в зависимости от генетической структуры *Helicobacter pylori* является актуальным для гастроэнтерологии и педиатрии.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, содержащихся в диссертации О.М.Манякиной, определяется достаточным числом клинических наблюдений: обследовано 128 пациентов с *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом в том числе 86 подростков и 42 молодых взрослых. Автором использован комплекс современных высокоинформативных методов обследования, включающий генетическое типирование *Helicobacter pylori* на 16 факторов патогенности, и проведена корректная математическая обработка цифровых данных.

Автор принимал личное и непосредственное участие в анализе литературы по теме диссертационной работы, анамнестических, клинических и данных дополнительных исследований. О.М.Манякиной сформирована электронная база данных, проведена статистическая обработка цифрового материала, подготовлены публикации в специальной литературе и собственно диссертационная работа.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Диссертантом получены новые данные о частоте *Hp*-ассоциированного хронического гастрита, вызванного высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*, которая у подростков составляет 55,8%, а у лиц молодого возраста - 58,8%.

Впервые раскрыта структура островка патогенности генома *Helicobacter pylori* при хроническом *Hp*-ассоциированном гастрите у пациентов указанных возрастных групп и определено влияние 16 генов на клинические проявления, эндоскопически визуализируемые и морфологические изменения слизистой оболочки желудка при этом заболевании. Методом многофакторного анализа диссертантом впервые установлены комбинации генов, входящих в островок

патогенности *Helicobacter pylori*, которые играют наиболее значимую роль в формировании патологических изменений в слизистой оболочке желудка, в частности, выраженного воспалительного процесса, появление морфологических признаков атрофии и кишечной метаплазии. К таковым относятся сочетание генов *BabA*, *Cag M*, *T*, *H*, *C*, *F*, *E A*, а также *UreB*, *hpaA*, *OipA* и *AlpB*. Раскрыто влияние структуры генома *Hp* на эффективность антихеликобактерной терапии у подростков и лиц молодого возраста, страдающих хроническим *Hp*-ассоциированным гастритом.

Достоверность полученных в результате исследования данных подтверждена комиссией, созданной приказом ректора № 05/03-5 от «01.11.2019 г.» ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Автором обоснованы и предложены дополнения в программу обследования пациентов с *Hp*-ассоциированной патологией верхнего отдела пищеварительного тракта в виде генетического типирования *Helicobacter pylori*. Это дает возможность выделения группы подростков и лиц молодого возраста, инфицированных высокопатогенными штаммами *Hp*, и требующим проведения эрадикационной терапии.

Диссертантом предложен способ оценки характера колонизации слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*, не требующий генетического типирования инфекта, который основан на данных эндоскопии и рутинного морфологического исследования гастробиоптатов (заявка на изобретение № 2020109143 от 28.02.2020 г.).

Данные, полученные в результате исследований, проведенных О.М.Манякиной, могут успешно использоваться в гастроэнтерологической практике для прогноза эффективности антихеликобактерной терапии хронического гастрита у подростков и лиц молодого возраста; факт колонизации слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Hp* в 2,2 раза повышает риск неуспешной эрадикационной терапии.

Диссертация построена в соответствии с традиционным планом, представляет собой рукопись из 115 страниц текста, содержит введение, обзор литературы, главы, посвященные клинической характеристике пациентов и методам исследования, 2 главы собственных исследований, общее заключение и обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, который включает 118 источников: 44 отечественных и 74 иностранных. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 14 рисунками и двумя клиническими примерами.

Во **введении** дано обоснование актуальности темы, представлены цель, 4 задачи исследования и 3 положения, выносимых на защиту, изложены научная новизна, практическая значимость исследования, его методология. В этом разделе диссертации имеется информация о личном вкладе автора, внедрении и апробации результатов работы. Цель, задачи, положения, выносимые на защиту, сформулированы лаконично и четко, согласуются между собой и с результатами, полученными в ходе выполнения работы.

**Глава 1** представляет собой обзор литературы, в котором представлены современные данные, касающиеся взаимоотношения *Helicobacter pylori* с организмом человека. Дана подробная оценка современных данных о структуре островка патогенности этого микроорганизма, а также о роли отдельных входящих в него генов. Анализируются различные аспекты воздействия факторов патогенности *Helicobacter pylori* на воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка. Обзор завершается заключением о том, что несмотря на проведенные исследования, многое в вопросах влияния различных штаммов *Hp* на течение хронической воспалительной патологии верхнего отдела пищеварительного тракта, а также на успешность антихеликобактерной терапии остается малоисследованным.

В **главе 2** представлена клиническая характеристика пациентов, которым проводилось исследование. Автором обследована большая группа пациентов с *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом (128 человек), в том числе 86 подростков 12-18 лет и 42 молодых взрослых 19-40 лет.

Диссертантом дается подробная оценка анамнестических данных с анализом факторов риска формирования воспалительной патологии верхнего отдела пищеварительного тракта, а также детальная характеристика основных клинических синдромов – абдоминального, диспепсического, интоксикационного, астеновегетативного.

В главе 3 представлены методы обследования пациентов. Приводятся результаты лабораторного, в том числе паразитологического, обследования. Особого внимания заслуживает метод генетического типирования *Helicobacter pylori*, в ходе которого О.М.Манякиной получены данные о 16 факторах патогенности этой бактерии.

Оценивая в целом объем выборки, программу обследования пациентов, его дизайн и статистический анализ цифрового материала, можно сделать заключение о том, что автор получил объективные данные о морфофункциональном состоянии слизистой оболочки желудка подростков и лиц молодого возраста, страдающих *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом.

Глава 4 является первой из двух глав собственных исследований и посвящена характеристике клинических, эндоскопических и патоморфологических проявлений хронического гастрита у подростков и лиц молодого возраста при различном характере инфицирования слизистой оболочки желудка.

Диссертантом установлена высокая частота ее колонизации высокопатогенными штаммами *Hp*, составившая 55,8% у подростков и 58,8% у взрослых больных. Подробно анализируется структура островка патогенности *Hp*, включающая частоту выявления отдельных его генов. Выявлено, что практически во всех случаях (более 97%) имеет место сочетание 3 и более факторов патогенности. Проведенный автором математический анализ позволил выделить их комбинации, оказывающие наибольшее влияние на характер воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка. При отсутствии достоверных различий в клинической

симптоматике заболевания при разных вариантах инфицирования слизистой оболочки желудка, О.М.Манякиной обнаружены значимые различия в эндоскопически визуализируемых и морфологических проявлениях хронического гастрита, вызванного высокопатогенными и малопатогенными штаммами *Нр*. Установлено, что у пациентов основной группы наблюдается более распространенное и выраженное воспаление слизистой оболочки желудка, как правило, с формированием гиперпластического процесса, что сопряжено с высокой ее обсемененностью *Нр*, усилением воспалительного процесса, появлением морфологических признаков атрофии, а в ряде случаев кишечной метаплазии.

Данные, полученные при эндоскопическом и морфологическом исследовании, подтверждаются результатами лабораторного обследования: при инфицировании слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Нр* возрастают плазменные концентрации биомаркеров (гастрина, пепсиногенов I и II), что также свидетельствует о большей выраженности и активности воспаления.

Особенный интерес представляет собой раздел 4.6 этой главы, в котором с применением последовательного статистического анализа по А.Вальду автором разработан способ выявления пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с высокопатогенными штаммами *Нр* без использования генетического типирования *Нр*, что имеет большое практическое значение.

В главе 5 анализируется динамика воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите у подростков и лиц молодого возраста в зависимости от характера инфицирования *Нр*. Установлено, что у значительной части пациентов с хроническим *Нр*-ассоциированным гастритом, вызванным высокопатогенными штаммами *Нр*, на фоне отсутствия эрадикации *Нр* сохраняются умеренная или высокая обсемененность, выраженность и активность воспаления, обнаруживаются морфологические признаки атрофии. Это дает основание диссертанту отнести таких пациентов в группу риска неуспешной эрадикационной терапии.

В разделе «**Заключение и обсуждение полученных результатов**» автор приводит обобщенный анализ полученных данных.

**Выводы** написаны лаконично и согласуются с целью и задачами работы, а также положениями, выносимыми на защиту.

**Практические рекомендации** конкретны и позволяют осуществлять дифференцированный подход к обследованию подростков и лиц молодого возраста с *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом, вызванным различными штаммами *Hp*.

Содержание автореферата полностью отражает материалы диссертации.

Результаты работы достаточно полно отражены в научных изданиях: по материалам диссертации опубликованы 11 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 1 в журнале, индексируемом в Scopus и 3 статьи в зарубежной печати.

Работа написана хорошим литературным языком, опечатки и стилистические погрешности единичны. Принципиальных замечаний по работе нет.

#### **Заключение**

Диссертация Ольги Михайловны Манякиной «Клинико-морфологическая характеристика хронического гастрита, ассоциированного с различными генотипами *Helicobacter pylori*, у подростков и лиц молодого возраста» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором лично под руководством доктора медицинских наук, профессора В.П.Новиковой и доктора медицинских наук, профессора Е.М.Спивака, в которой содержится решение научной задачи по разработке диагностических критериев хронического гастрита, ассоциированного с высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*, у подростков и лиц молодого возраста, что имеет значение для развития гастроэнтерологии и педиатрии.

Работа полностью соответствует требованиям пункта 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 Ольга Михайловна Манякина достойна присуждения искомой степени по специальностям 14.01.28 – Гастроэнтерология и 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (педиатрия – 14.01.08), руководитель отдела гастроэнтерологии, главный научный сотрудник НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

 \_\_\_\_\_ Волынец Галина Васильевна

Подпись доктора медицинских наук (педиатрия – 14.01.08), руководителя отдела гастроэнтерологии, главного научного сотрудника НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Волынец Галины Васильевны заверяю

