

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Гриневича Владимира Борисовича на диссертацию Домрачевой Екатерины Владимировны на тему «Клинико-функциональные связи хронического панкреатита с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.28 – гастроэнтерология

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность проблемы хронического панкреатита обусловлена высокой распространенностью, ростом заболеваемости, трудностями постановки диагноза, поражением лиц преимущественно трудоспособного возраста, большой частотой развития тяжелых осложнений, приводящих к инвалидизации пациентов. К настоящему моменту назрела острая необходимость совершенствования диагностики и лечения хронического панкреатита. Морфогенез заболевания поджелудочной железы связан с формированием фиброза поджелудочной железы, точные механизмы которого изучены не полностью. Наиболее важными этиологическими факторами хронического панкреатита являются патология билиарной системы, злоупотребление алкоголем, а также алиментарные факторы, травма поджелудочной железы, сосудистые поражения и ишемия поджелудочной железы, заболевания желудка, гиперлипидемия, гиперкальциемия, лекарственные поражения поджелудочной железы, аутоиммунные механизмы развития.

В настоящее время инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одним из основных факторов, приводящих к развитию хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Установлено и продолжает изучаться влияние инфекции *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) на функцию поджелудочной железы и течение хронического панкреатита, в частности выявлена высокая частота обсемененности *H.pylori* слизистой оболочки желудка у больных хроническим панкреатитом. Изучается взаимосвязь секреции кислоты в желудке у *H. pylori*-позитивных больных с хроническим панкреатитом с

внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Отмечается положительный эффект антихеликобактерной терапии на панкреатическую секрецию у *H. pylori*-позитивных больных хроническим панкреатитом. Получены данные о том, что хронический панкреатит в стадии обострения сопровождается повышенным уровнем антихеликобактерных антител, циркулирующих в периферической крови, причем увеличение их содержания выражено в различной степени в зависимости от этиологического фактора хронического панкреатита. Инфицирование *H.pylori* вызывает развитие неспецифического воспаления посредством активации сложной многоступенчатой системы цитокинов, реализующих провоспалительные эффекты на клеточном, тканевом, органном и системном уровнях. Нарушение баланса цитокиновой системы в настоящее время рассматривается как один из важных патогенетических моментов развития хронического панкреатита. Разнообразные патогенные свойства бактерия *H.pylori* реализует посредством вакуолизирующего цитотоксина (VacA), цитотоксического белка (CagA), а также с помощью различных структур и компонентов – бактериальной оболочки, жгутиков, уреазы, липополисахарида, белков наружной мембраны и др. Большой научный и практический интерес представляют вопросы влияния вирулентности и патогенности различных штаммов *H.pylori* на функциональное состояние поджелудочной железы.

В связи с недостаточной изученностью влияния инфекции *H.pylori* на формирование и клинико-лабораторные особенности течения хронического панкреатита проведенное исследование представляется весьма актуальным.

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

Автором впервые с использованием метода иммуноблотинга проведен анализ генотипов *H. pylori* при хроническом панкреатите, проанализированы факторы риска хронического панкреатита у больных при сочетании с хроническим *H.pylori*-ассоциированным гастритом. К новым следует отнести

данные об особенностях клинического течения хронического панкреатита и закономерностях морфологических изменений слизистой оболочки желудка в зависимости от генотипа *H. pylori*. Генетические особенности *H. pylori* у больных с хроническим панкреатитом определяют выбор оптимальной схемы эрадикации *H. pylori*, обосновывают целесообразность включения эрадикации в комплексную терапию хронического панкреатита, сочетающегося с хроническим *H.pylori*-ассоциированным гастритом, с целью снижения числа обострений хронического панкреатита.

Значимость полученных автором результатов для медицинской науки и практики

В выполненной работе несомненно присутствуют теоретическая и практическая польза для понимания патогенеза и улучшения лечения хронического панкреатита с сопутствующим Нр-гастритом. Представленные результаты позволяют уточнить значение генотипических свойств *H. pylori*, его внежелудочных эффектов, характера морфологических изменений слизистой оболочки желудка, серологических маркеров воспаления слизистой оболочки желудка, изменения уровня полипептидных гормонов в механизмах патогенеза хронического панкреатита.

Углубленное изучение генотипа *H. pylori* и его желудочных и внежелудочных эффектов позволили автору предложить оптимизированную комплексную терапию хронического панкреатита при наличии сопутствующего НР-ассоциированного гастрита. Антихеликобактерная терапия, включенная в комплексное лечение хронического панкреатита, позволила улучшить клинический прогноз за счет снижения частоты обострений хронического панкреатита в течение ближайшего года после проведения курса эрадикации.

Положительный опыт позволяет рекомендовать к внедрению алгоритм комплексной терапии хронического панкреатита с сопутствующим Нр-ассоциированным гастритом в практику врачей терапевтов, гастроэнтерологов, врачей общей практики (семейная медицина).

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Обоснованность и достоверность каждого из четырех выносимых на защиту положений, пяти выводов и трех практических рекомендаций обеспечиваются репрезентативной выборкой (общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 230 на 1 этапе, 120 – на 2 втором и 108 пациентов на 3 этапе), четким дизайном, полной клинической характеристикой больных, воспроизводимыми методами исследования. Изложенные в работе положения, выводы и практические рекомендации основываются на результатах, полученных в ходе корректной статистической обработки фактического материала. Результаты работы широко апробированы на научных конференциях. Личный вклад автора (анализ литературы, разработка дизайна исследования и комплекса диагностических методов, критериев включения и исключения, участие в обследовании больных, анализ результатов исследования со статистической обработкой, формирование заключения и выводов) не вызывает сомнений и обусловлен непосредственным ее участием на всех этапах исследования и оформления диссертации.

Оценка содержания работы и ее завершенности

Представлена машинописная рукопись на 142 листах компьютерного текста. Рецензируемая работа написана в соответствии с требованием ВАК, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (16 работ российских и 131 – зарубежных авторов).

Во введении автор достаточно убедительно обосновал необходимость и важность предпринятого исследования. Четко определена цель и конкретизированы вытекающие из нее задачи. Отражена научно-практическая значимость и сформулированы положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы отражено современное состояние проблемы хронического панкреатита: высокая распространенность, ростом заболеваемости, трудности

постановки диагноза, поражением лиц преимущественно трудоспособного возраста, большая частота развития тяжелых осложнений, приводящих к инвалидизации пациентов. В последующих разделах данной главы дана подробная характеристика двух наиболее часто встречающихся этиопатогенетических варианта хронического панкреатита: билиарнозависимого и алкогольной этиологии, современные принципы терапии заболевания. Далее отражено современное представление о *Helicobacter pylori* и ее роли в патогенезе хронического панкреатита.

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн исследования (общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 230 на 1 этапе, 120 – на 2 втором и 108 пациентов на 3 этапе), критерии включения и исключения. Для верификации диагноза хронического панкреатита использовались современные методы лабораторно-инструментального подтверждения диагноза (иммуноферментный метод определения эластазы-1 в кале, УЗИ, ФГДС, КТ/МРТ-исследования). Диагностика *Helicobacter pylori* осуществлялась с использованием морфологического метода, определения антител IgG. Для проведения иммуноблоттинга использовали тест Anti-*Helicobacterpylori* EUROLINE-Westernblot (IgG), основанный на методе Вестерн-блот. Приведены методы статистической обработки полученных результатов.

В главе «Результаты исследования» последовательно представлены результаты собственных исследований, в начальном разделе – отражен анализ факторов риска возникновения хронического панкреатита. Установлено ведущее значение сочетанного воздействия эндогенных и экзогенных факторов риска: сочетание табакокурения, употребления алкоголя и нарушение липидного спектра у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим Н.р-ассоциированным гастритом. Присутствие инфекции *H.pylori* оценено как вторичный, модифицируемый фактор риска формирования хронического панкреатита. Установлено, что при хроническом панкреатите инфекция *H.pylori* характеризуется специфическим набором факторов патогенности: компоненты гликокаликса *H.pylori* p26 и p19, белки наружной мембраны p30, p33;

субъединица А уреазы и экспрессия белка p17. Белок наружной мембраны p30 достоверно чаще выявлялся у больных с ХП билиарной этиологии, CagA/VacA-позитивные штаммы статистически значимо чаще выявлены у больных с алкогольным хроническим панкреатите. У *H.pylori*-позитивных больных с хроническим панкреатитом статистически значимо чаще отмечен болевой синдром (93,2%), более выражена функциональная недостаточность поджелудочной железы. Наличие высоко- и видоспецифичных белков наружной мембраны p33, p26, p17, p19 в сочетании с морфологической картиной низкоактивного гастрита с умеренным воспалением и начальной атрофией, чаще сопровождается функциональной недостаточностью поджелудочной железы. Автор установила необходимость дифференцированного подхода к эрадикационной терапии, исходя из оценки патогенности *H.pylori* методом иммуноблоттинга: у больных хроническим панкреатитом с наличием высоко- и видоспецифичных белков наружной мембраны p30, уреазы А, комплекса p26, p19 и p17 показана стандартная эрадикационная терапия 1 линии с включением висмута трикалия дицитрата, а при их отсутствии – стандартная трех компонентная терапия. Динамическое наблюдение в течение года после проведения антихеликобактерной терапии за больными хроническим панкреатитом показало преимущества стандартной тройной 1 линии терапии с включением висмута трикалия дицитрата.

В целом содержание представленной диссертации указывает на глубокое знание автором изучаемой проблемы, достаточный объем собственных наблюдений.

Автореферат правильно и полно передает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с установленными требованиями.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 9 работ в научной печати, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий,

в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Основные положения, результаты исследования и выводы по работе были представлены на Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 90-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Д.А. Глубокого «Актуальные проблемы полипатий в клинической и профилактической медицине» (Челябинск, 2013), 14-съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2014), Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии» (Челябинск, 2017).

Опубликованные работы отражают все полученные результаты исследования

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты диссертации внедрены в работу гастроэнтерологического отделения и кабинета врача гастроэнтеролога поликлиники ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3» г. Челябинска. Для улучшения ведения пациентов с хроническим панкреатитом гастроэнтерологами, терапевтами, врачами общей практики (семейной медицины) необходимо проводить индикацию и идентификацию инфекции *H. pylori* с использованием скрининговых и уточняющих методов (иммуноблоттинг), а при выявлении у них комплекса патогенных белков p30, p33, уреазы А, p26, p19, p17 следует применять комплексное лечение, включающее эрадикационную терапию по протоколу стандартной тройной терапии 1 линии с включением висмута трикалия дицитрата.

Материалы исследования используются в учебном процессе при реализации дополнительных профессиональных программ на кафедре терапии Института дополнительного профессионального образования и на кафедре Клинической фармакологии и терапии Института дополнительного

профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России.

Замечания

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет. В целом, анализ представленной диссертации позволяет дать ей положительную оценку.

Вопросы:

1. Какие патогенетические механизмы обуславливают клинические особенности течения (более выраженные болевой синдром и явления внешнесекреторной недостаточности) при хроническом панкреатите, сочетающимся с хроническим *H.pylori*-ассоциированным гастритом?

2. В чем, по Вашему мнению, заключается связь инфекции *H.pylori* с фиброгенезом и канцерогенезом поджелудочной железы?

3. Чем Вы объясняете выявленное уменьшение степени атрофии слизистой оболочки желудка после проведения эрадикационной терапии у больных с хроническим панкреатитом?

Заключение

Диссертация Домрачевой Екатерины Владимировны на тему «Клинико-функциональные связи хронического панкреатита с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*», является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной задачи – оценке патогенетических и клинических особенностей течения хронического панкреатита с сопутствующим гастритом, ассоциированным с различными генотипами *H. pylori* для оптимизации лечения и имеет существенное теоретическое и практическое значение для развития знаний по гастроэнтерологии. По актуальности, научной новизне и значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п.9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 и от 02 августа 2016 г. № 748, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Домрачева Екатерина Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.28 – гастроэнтерология.

Заведующий 2-й кафедрой(терапии усовершенствования врачей)
Федерального государственного бюджетного военного
образовательного учреждения высшего профессионального
образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор



В.Б. Гриневич

"24" апреля 2020 года

Подпись д.м.н. проф. Гриневича В.Б. удостоверяю:



Начальник отдела кадров

Д.В. Гусев

"24" апреля 2020 года

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева 6, тел. 8 (812) 292-32-06, vmeda-nio@mil.ru, [http:// www.vmeda.org](http://www.vmeda.org).