

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Лосик Екатерины Александровны

«Клинико-морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита»,
представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.28 - гастроэнтерология

Актуальность исследования

В настоящее время нет четкого определения аутоиммунного гастрита. Это понятие может включать наличие антител к париетальным клеткам, развитие фундального атрофического гастрита, дефицит витамина B12, развитие злокачественной (пернициозной) анемии. В зависимости от этого, распространенность заболевания считается или редкой 0,13% (E.Lahner и соавт., 2009), или достаточно частой до 2% в популяции (I.Kohlstadt и соавт., 1993).

Кроме того, нет достаточно полного и понятного представления о сочетании и взаимном влиянии аутоиммунного и хеликобактерного гастрита; значении эрадикации *H. Pylori* на прогрессирование атрофии тела желудка; развитии дефицита железа при аутоиммунном гастрите; сочетании аутоиммунного гастрита с другими заболеваниями аутоиммунной природы. Необходим четкий алгоритм ранней диагностики и ведения пациентов с различными вариантами течения заболевания.

В представленной диссертационной работе Е.А.Лосик сделана успешная попытка как обобщения известного материала об аутоиммунном гастрите, так и проведение собственных исследований с углубленным описанием клинико-морфологических вариантов течения заболевания и разработкой путей ведения больных. Актуальность темы диссертационной работы можно считать значимой для медицинской науки и практики.

Степень обоснованности научных положений

Исследование обосновано автором на доказанной гипотезе о том, что для диагностики аутоиммунного гастрита могут быть использованы такие маркеры аутоиммунного поражения как антитела к париетальным клеткам, серологические и морфологические маркеры атрофии слизистой оболочки желудка. На этой основе, автор предполагала найти подходы к ранней диагностике заболевания и профилактике его осложнений, показать пути лечебного воздействия, необходимость длительного наблюдения за пациентами и, при необходимости, длительной заместительной терапии витамином В12. Поэтому основные научные положения диссертационной работы можно считать в полной мере обоснованными.

Достоверность и новизна исследования

Достоверность полученных результатов основана на достаточно большом количестве наблюдений (169 пациентов); углубленном обследовании больных с применением современных общепринятых и специальных методов: клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических; современной и достаточной статистической обработкой полученных материалов с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Приведенные в работе результаты являются новыми: впервые автором показано частое сочетание аутоиммунного гастрита с аутоиммунным тиреоидитом и аутоиммунными поражениями печени. Показана связь степени атрофии слизистой оболочки желудка с титром антител к париетальным клеткам, представлены ранние морфологические проявления аутоиммунного гастрита. Описаны варианты течения болезни: без атрофии тела желудка (возможный ранний вариант с диагностическим титром антител к париетальным клеткам); с атрофией фундального отдела и дефицитом витамина В12 без клинических и с клиническими проявлениями анемии; с дефицитом железа, маскированным дефицитом витамина В12; ассоциированный с хеликобактерным гастритом,

показаны особенности их течения. Особую ценность представляет выявленная возможность замедления развития атрофии после эрадикации инфекции *H. Pylori*.

Значимость результатов исследования для науки и практики

Можно согласиться с мнением автора, что теоретическая значимость работы заключается в установлении возможности патогенетического значения инфекции *H. Pylori* на развитие и прогрессирование аутоиммунного гастрита. Выявление дефицита витамина В12 с гомоцистеинемией без явлений макроцитоза и анемии может быть пусковым механизмом и других патологических состояний. Автором подробно описаны клинические и морфологические проявления аутоиммунного гастрита, В12 дефицитной анемии, встречающиеся в практике на современном этапе.

Практическое значение работы заключается в дальнейшем развитии современных алгоритмических подходов к ведению больных с различными вариантами течения болезни. Практическая значимость работы направлена на повышение эффективности диагностики В12 и железодефицитных состояний у больных аутоиммунным гастритом, профилактику аденокарциномы и карциноида желудка.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в диссертационное исследование заключается в его самостоятельном выполнении основных трудоемких этапов исследования, включая подбор и обследование групп пациентов для начальной верификации клинических диагнозов. Детальное описание многочисленных методов исследования, используемых в работе, свидетельствуют о владении автором методами их выполнения. Автором лично проведена статистическая обработка материалов исследования с интерпретацией полученных результатов, а также собственно оформление диссертационной работы с публикацией и апробацией основных данных.

Оценка содержания работы

Диссертация написана в стандартном стиле, включающем введение, обзор литературы, изложение материала и методов исследования, главы полученных результатов, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация содержит 45 таблиц, 38 рисунков, 3 клинических примера. В списке литературы приведены 194 источника, 180 из них на иностранном языке, 40% литературных источников опубликованы за последние 5 лет. По теме диссертации были опубликованы 9 научных работ, 5 из которых в научных изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Обзор литературы очень подробно освещает исторические аспекты проблемы от первого списания пернициозной анемии в 1849 году до установления связи заболевания с хроническим атрофическим гастритом тела желудка аутоиммунной природы. Следует подчеркнуть тщательный подбор литературных источников, посвященных основным вопросам распространенности, наследственной предрасположенности, сочетанию с другими аутоиммунными заболеваниями, связи с инфекцией *H. Pylori*, патогенеза, диагностики и возможностям современного лечения и наблюдения за больными аутоиммунным гастритом. С интересом читается раздел, посвященный особенностям иммунного ответа, приводящего к гибели париетальных клеток путем активации апоптоза реакциями, опосредованными Т-хелперами 1 типа. Важным, на мой взгляд, является подробное описание метаболических сдвигов у больных аутоиммунным гастритом, лежащих в основе клинических проявлений дефицита витамина В12, железа и комбинации дефицита В12 и железа. В целом, обзор литературы содержит необходимые научные сведения, подтверждающие обоснованность выбранного направления исследования.

Вторая глава содержит характеристику обследованных больных и методов клинических и других специальных исследований. Обследовано 169 пациентов, большинство из которых имели аутоиммунные заболевания щитовидной железы и печени, контрольная группа больных наблюдалась без аутоиммунных заболеваний, кроме того пациенты распределены по наличию или отсутствию в крови

аутоантител к париетальным клеткам желудка. Автором подробно описаны все методики примененных в работе многочисленных исследований: лабораторные методы, в том числе с использованием серологического и иммуноферментного анализа, эндоскопические, гистологические, гистохимические методы, инструментальные - дыхательный тест с ^{13}C - меченой мочевиной. Объем и методы выполненных исследований можно считать адекватными и достаточными для решения поставленных задач и обоснования положений, выносимых на защиту.

Глава собственных исследований одна, но разделена на 9 подразделов в соответствии с задачами исследования. Очень подробно описаны и проанализированы результаты проведенных обследований у пациентов в зависимости от наличия аутоантител к париетальным клеткам (АПК), инфекции *H. Pylori*. Установлена высокая распространенность в крови АПК у лиц с аутоиммунными заболеваниями, особенно тиреоидитом 51,9%, аутоиммунными заболеваниями печени 30,4% по сравнению с контрольной группой 23%. Почти у половины больных с АПК выявлены серологические маркеры атрофии слизистой оболочки тела желудка, показана степень ее выраженности от титра аутоантител с более частым развитием макроцитоза, гиперхромии и снижения содержания в крови витамина В12. Более половины больных с АПК (52,1%) не имели каких-либо проявлений аутоиммунного гастрита, у остальных пациентов (47,9%) выявлены те или иные клинические симптомы: атрофия слизистой оболочки тела желудка, снижение витамина В12 в крови с макроцитозом и реже анемией. Инфекция *H. Pylori* реже регистрировалась при наличии атрофии. Динамика серологических маркеров атрофии при наличии хеликобактериоза прослежена на примере длительного наблюдения за пациентом в течение 4 лет после проведения эрадикационной терапии. Показано замедление прогрессирования атрофического процесса. Несомненным достоинством работы является описание автором клинических вариантов течения аутоиммунного гастрита: бессимптомный, только с наличием АПК в сыворотке крови; атрофией слизистой оболочки желудка, дефицитом витамина В12, макроци-

тозом; сочетанный вариант дефицита витамина В12, маскированный дефицитом железа; сочетанный вариант с инфекцией *H. Pylori*; варианты проиллюстрированы клиническими примерами, показаны особенности клиники, диагностики, подходы к лечению и длительному наблюдению.

Следует отметить информативность и наглядность представления иллюстративного материала (45 таблиц, 38 рисунков).

Обсуждение полученных результатов исследования автор подводит итоги работы, дает разъяснения и подробный сравнительный анализ полученных данных. Выводы отражают результаты исследований, соответствуют поставленным задачам.

Особых замечаний по диссертационной работе нет. Она выполнена на высоком методическом уровне, с применением современных методов клинических, морфологических и статистических исследований.

Автореферат и опубликованные научные работы включают основные положения диссертаций.

В ходе анализа материалов и методов исследований возникли вопросы следующие вопросы.

Один из них касается положения о том, следует ли считать только наличие аутоантител в сыворотке крови вариантом аутоиммунного гастрита?

Другой касается области практического применения длительного наблюдения за пациентами с различными вариантами течения аутоиммунного гастрита.

Заключение

Диссертационная работа Лосик Екатерины Александровны является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи показать полную клинико-морфологическую характеристику аутоиммунного гастрита на основе современных методов обследования с разработкой ранней диагностики заболевания, имеющей актуальное значение для назначения своевременного лечения и профилактики необратимых осложнений. По

Официальный оппонент
профессор кафедры госпитальной терапии
им. В.Г.Вограликѐ ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор  О.П.Алексеева

Иван

Подпись профессора Алексеевой Ольги Поликарповны
Подтверждаю

Андреева

« 25 » сентября 2018 г.

