

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу О.Н. Павлова «Иммуноморфологические ассоциации инфекции *Helicobacter pylori* с показателями воспаления и дисфункции эндотелия в оценке течения и прогноза ишемической болезни сердца», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.04 - внутренние болезни и 14.03.09. – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность проблемы и темы исследования

Выполненное Павловым О.Н. диссертационное исследование посвящено изучению актуальной междисциплинарной научной проблемы – синдропии хронического инфекционного процесса, обусловленного *Helicobacter pylori* – самого распространённого в человеческой популяции микробы, и ишемической болезни сердца, являющейся основной причиной смертности населения.

Распространённость *H.pylori*-ассоциированных заболеваний носит характер пандемии. В мире *H. pylori* инфицировано более половины населения, достигая в некоторых странах 90%. В России частота этой инфекции составляет 80-100%. Показаны связи инфекции *H. pylori* с патогенезом различных желудочных заболеваний и значение возникающих иммунных нарушений, увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений мозгового кровообращения при инфицировании *H. pylori*.

Результатом взаимодействия инфекции *H. pylori* и иммунной системы человека является длительное хроническое модулирование клеточного и гуморального ответа с депрессивным воздействием на Т-клеточное звено иммуногенеза. Признание роли хронического воспаления в атерогенезе стимулировало поиск причин возникновения сердечно-сосудистых заболеваний за пределами традиционных факторов риска.

Выявление ассоциации *H. pylori* и ИБС, как осложнённого варианта течения атеросклероза, позволяет предположить сопряжённость воспалительного процесса с хеликобактериозом.

Научная новизна исследования

Автор впервые, по сути, установил, что прогрессирующее местное активное воспаление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированное с инфекцией *H. pylori* является триггерным фактором хронической иммуноопосредованной воспалительной реакции (эндотелиальной дисфункции) в системном кровотоке. При этом доказано, что данная реакция является атерогенным фактором, дестабилизирующим течение ИБС и повышающим риск развития неблагоприятных исходов. При этом впервые установлено значение площади и степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки у больных ИБС, показана роль активации нейтрофильных гранулоцитов с угнетением лимфоцитарно/моноцитарного звена иммунитета, что сопровождается утяжелением атерогенной дислипидемии и повышением активности трансаминаэ печени и высоким риском развития острого коронарного синдрома.

В работе доказывается, что прогрессирование *H. pylori*-ассоциированного хронического активного воспаления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ИБС представляет собой патогенетический механизм иммуновоспалительного процесса с формированием дисфункции эндотелия системного кровотока, повреждением эндотелиоцитов и нарушением межклеточных контактов.

Автором установлено, что развитие повторных коронарных событий у больных ИБС зависит от степени прогрессирования хеликобактериоза, а выраженность местного *H. pylori*-ассоциированного воспалительного ответа можно считаться предиктором неблагоприятного течения ИБС. Доказательством служит тот факт, что достижение эрадикации *H. pylori*

способствует стабилизации течения ИБС, предотвращает развитие повторных коронарных событий и может рассматриваться как один из факторов профилактики неблагоприятных исходов.

Достоверность результатов и практическая значимость работы

Исследование построено на значительном клиническом материале: комплексно обследовано более 200 больных с разными вариантами течения ИБС, включая гастроэнтерологическое, бактериологическое и иммунологическое обследование. Поставленные автором в диссертации цель и задачи, использованные методы исследования и статистической обработки полученных данных отвечают критериям научно-исследовательской работы. На высоком методическом уровне осуществлена статистическая обработка результатов исследования.

На основании полученных результатов выработаны рекомендации и диагностический алгоритм по выявлению пациентов с высоким риском развития ИБС и прогнозированию возможного течения заболевания и исходов. Доказано, что успешное проведение антихеликобактерной терапии с достижением эрадикации *H. pylori* у больных ИБС способствует предотвращению развития повторных коронарных событий и стабилизации течения заболевания, и, соответственно, может применяться в качестве способа вторичной профилактики ИБС.

Структура диссертации

Диссертация написана не совсем в традиционном, а, скорее, в монографическом стиле. Состоит из введения, раздела (стр. 8-41), в котором, по сути, для обоснования актуальности исследования приводится анализ современной литературы, посвященной изучению *H. pylori* и иммунных процессов при атеросклерозе и ИБС. Исходя из этого, автор выделяет нерешенные вопросы, формулирует цель и задачи диссертации. Далее обосновывается научная новизна и практическая значимость исследования.

Следующий раздел посвящен методологии и методам исследования, из которого следует, что наблюдению и обследованию подвергнуты более 200 больных ИБС, в том числе осложненных инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. В кардиологическом отношении пациенты полноценно обследованы, диагнозы обоснованы современными методами, дана подробная клиническая характеристика. В последующем выполнены фиброэзофагогастродуоденоскопия с множественной биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, тестирование на наличие инфекции *H. pylori*, ряд современных биохимических и иммунологических тестов, в том числе направленных на характеристику иммунного ответа и системной эндотелиальной дисфункции.

В последующих пяти главах представлены результаты собственных исследований.

1 глава посвящена результатам эндоскопического обследования пациентов с вариантами течения ИБС. Убедительно показано, что у этих пациентов в сравнении с контрольной группой часто выявляются значимые изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в виде эрозий, диффузных атрофических и воспалительных изменений и т.д. Однако в описательном тексте, к сожалению, не дается трактовки такого явления как «гиперплазия антравальной слизистой оболочки» (почти 37% - !?) тем более на фоне диффузной атрофии (более 80%). Не совсем ясно, что собой представляют признаки «панкреатопатии» (32%) при эндоскопии двенадцатиперстной кишки.

2 глава посвящена анализу результатов морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Показано преимущество гистологической диагностики над цитологическим методом выявления *H. pylori*. Однако непонятно почему при взятии множественной биопсии не использован самый простой и эффективный способ – т.н. быстрый уреазный тест.

Вместе с тем установлено, что выраженность инфицированности *H. pylori* у пациентов с ИБС выше, чем в контрольной группе, коррелирует с интенсивностью воспалительной реакции слизистой оболочки желудка, что становится особенно ярким явлением при развитии острого коронарного синдрома.

При анализе результатов обращает на себя внимание большая частота выявления признаков кишечной метаплазии и, в тоже время, более или менее выраженная инфицированность *H. pylori*. Но ведь хорошо известно, что сосуществование *H. pylori* и кишечной метаплазии (особенно выраженной) в принципе невозможно! Непонятно также, что автор подразумевает под понятием «гиперплазия эпителия»? Эти вопросы нуждаются в объяснении и интерпретации. К сожалению, нет ни одного рисунка (микрофотографий) слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

В 3 главе анализируются результаты лабораторного обследования наблюдавшихся пациентов. Получены интересные и важные факты, осуществлен корреляционный анализ между инфицированностью *H. pylori* и морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка, с одной стороны, и показателями периферической крови, уровнем С-реактивного белка, некоторыми биохимическими показателями функций печени и липидного обмена – с другой. Обнаружен ряд существенных достоверных связей у больных с ИБС, включая ее осложненные варианты.

Однако (стр. 108) объяснение изменений в лейкоцитарной формуле крови «гиперпластическими нарушениями регенерации...» и «...эндогенной интоксикацией вследствие нарушений микроциркуляции в слизистой оболочке...» неубедительно и умозрительно. Требует объяснения факт положительной корреляции между уровнями IgG к *H. pylori* и кишечной метаплазией и гиперплазией (?) слизистой оболочки тела желудка. И вновь не объясняется характер этой гиперплазии. Вообще

непонятно, что собой представляет «гиперплазия эпителия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки», поскольку таковой вообще не существует.

В целом констатируется, что провоспалительный потенциал слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки является системным фактором дислипопротеинемии и атерогенеза, а также иммунной «расбалансировки». А на стр. 140 на основании корреляций автор смело утверждает, что «...*Hp*-ассоциированное воспаление должно считаться патогенетическим фактором системного атерогенного воспаления». В этом тезисе заключается суть основных выводов 3 главы, которые делает автор.

В 4 главе приводятся данные 2-летнего наблюдения за пациентами после выписки их из стационара. За этот период примерно у трети пациентов развились повторные «коронарные события», в том числе с неблагоприятными исходами. Приведен подробный анализ анамнестических данных этих пациентов. Проводилась повторная эндоскопия желудка, при этом вновь непонятны описываемые (см. соответствующие таблицы) сочетания атрофии слизистой оболочки антравального отдела и ее «гиперплазии», атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и ее гиперплазии? Вновь непонятны критерии диагностируемой «панкреатопатии».

Вместе с тем показано, что прогрессирующее *Hp*-ассоциированное воспаление и ассоциированные проявления неспецифических иммунных нарушений являются неблагоприятными факторами (предикторами) развития повторных коронарных событий у больных ИБС. Проведение 10-дневной стандартной эрадикационной терапии (омепразол + амоксициллин + кларитромицин) существенно улучшает прогноз ИБС и число неблагоприятных исходов, следовательно, может считаться дополнительным способом вторичной профилактики ИБС.

5 глава посвящена изучению эндотелиальной дисфункции у наблюдавшихся пациентов. Приводится общая характеристика факторов эндотелиальной дисфункции, включая факторы свертывания крови и баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Автор в своей работе оценил у пациентов с ИБС уровни в крови гомоцистеина, молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1) и растворимой формы Р-селектина (sР-селектин). Показано увеличение уровней гомоцистеина и sР-селектина у больных с неблагоприятным течением ИБС, особенно при остром инфаркте миокарда, и, напротив, снижение уровней sICAM-1 по сравнению с контрольной группой. Сделано предположение, что данные показатели отражают тяжесть ИБС и могут служить ее критериями. При этом обнаружены корреляционные связи с гематологическими и некоторыми биохимическими показателями крови. В данном разделе также подробно анализируются особенности воспалительной реакции по качественному составу клеточного инфильтрата слизистых оболочек. И, что важно, обнаружена связь с выраженной воспалительной реакцией слизистой оболочки желудка и степенью инфицирования и распространенностью *H. pylori*, включая сопоставления с тяжестью течения ИБС.

В заключении подводятся итоги проведенного исследования, осуществляется обобщенный анализ полученных результатов, которые дают веские основания считать инфекцию *H. pylori* патогенетическим фактором ИБС, оказывающим немаловажное влияние на течение заболевания и развитие повторных коронарных событий и неблагоприятных исходов. Завершают диссертацию 7 выводов и 6 практических рекомендаций. Прилагаемый список цитируемой литературы содержит 156 отечественных и 442 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 187 таблицами и 1 рисунком. К сожалению,

морфологических рисунков нет. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Работа прошла достаточную аprobацию, результаты опубликованы в 50 печатных работах, включая 22 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК.

В целом диссертация написана хорошим литературным языком. Имеются единичные опечатки, некоторые стилистические неточности и неудачные аббревиатуры (ДПК, ГБ и др.), что в совокупности со сделанными по ходу рецензирования замечаниями не снижает научно-практической ценности выполненного исследования.

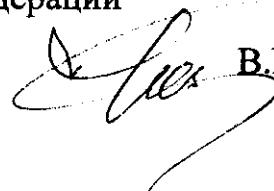
1. Прошу ответить на вопросы и замечания, изложенные при характеристике глав диссертации.
2. В порядке дискуссии: всё же, несмотря на корреляции, отражает ли инфицированность, воспалительная реакция и нарушения микроциркуляции слизистой оболочки желудка системный сосудистый ответ макроорганизма?

Заключение

Выполненное Павловым О.Н. диссертационное исследование «Иммуноморфологические ассоциации инфекции *Helicobacter pylori* с показателями воспаления и дисфункции эндотелия в оценке течения и прогноза ишемической болезни сердца» по специальностям 14.01.04 - внутренние болезни и 14.03.09. – клиническая иммунология, аллергология является законченным научно-квалификационным трудом, который вносит существенный вклад в решение проблемы хеликобактерной инфекции, воспалительных и дисрегенераторных изменений слизистой оболочки желудка при формировании системной эндотелиальной дисфункции, атерогенеза и ИБС, что позволяет улучшить результаты лечения и профилактики ИБС.

Диссертация Павлова О.Н. полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.04 - внутренние болезни и 14.03.09. – клиническая иммунология, аллергология, а сам автор достоин присвоения искомой ученой степени доктора медицинских наук.

Профессор кафедры военно-полевой терапии
Федерального государственного бюджетного
военного образовательного учреждения
высшего профессионального образования
«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

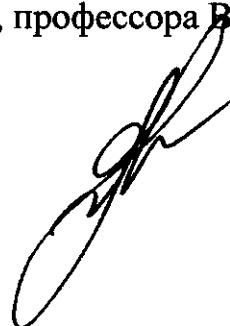


В.Ю. Голофеевский

«22 » сентября 2014 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора В.Ю. Голофеевского
заверяю:

Начальник отдела кадров



Д.Е. Гусев