

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Косталановой Юлии Владимировны на тему: «Хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит и MALT-лимфома желудка: клинико-диагностические особенности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

1. Актуальность выполненного исследования

Распространенность *H. pylori*-инфекции в России превышает 50%. Данные Киотского глобального консенсуса, прошедшего в Японии в 2015 году, свидетельствуют о том, что практически у всех инфицированных *H. pylori* лиц развивается хронический гастрит. Последовательность событий, начиная от факта инфицированности *H. pylori* и заканчивая раком желудка кишечного типа, получил название каскада Корреа. Современные исследования установили, что похожий стадийный процесс развивается у части пациентов в лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка, заканчивающийся возникновением MALT-лимфомы. Необходимо отметить, что процесс клеточного обновления во всех тканях человеческого организма регулируется большим количеством регуляторных молекул, классифицируемых в настоящее время в определенные семейства. Так, ведущее значение в регуляции клеточного гомеостаза в слизистой оболочке желудка принадлежит каспазам, молекулам семейства Bcl-2, в состав которого входят антиапоптозные молекулы (Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, A1 и Bcl-2) и проапоптозные молекулы (Bax, Bad, Bcl-xS, Bak, Bid, Bik, Bim, Krk и Mtd), молекулам семейства p53 (p53, p63, p73). В целом установлено, что Bcl-2 – подавляет апоптоз, тогда как p53 – индуцирует каскад реакций, приводящих к апоптозу. Одним из основных маркеров, характеризующих активность пролиферации, является молекула Ki-67, но ее функции недостаточно изучены.

Важной задачей современной медицины, в том числе и онкологии, является ранняя диагностика злокачественных новообразований. Опухоли желудка, включая рак и MALT-лимфома желудка должны диагностироваться



на ранних стадиях заболевания. Для их раннего выявления должны использоваться современные методы эндоскопического исследования (хромозэндоскопия, хромозэндоскопия с высоким разрешением и улучшенным изображением, комбинированная эндоскопия с увеличением). Тем не менее, данные технологии не всегда доступны для практического здравоохранения. Диагностику заболеваний, например, MALT-лимфомы отягощает тот факт, что макроскопически данный вид опухоли может напоминать гастрит или желудочную язву. При этом морфологическими критериями диагностики MALT-лимфомы являются лимфоэпителиальные повреждения, не всегда выявляющиеся у таких больных. С другой стороны, в обычных лимфоидных фолликулах, в ряде случаев могут определяться очаги MALT-лимфомы. Безусловно, диагностика MALT-лимфомы требует определения моноклональной природы опухоли, которую также не всегда возможно применить для динамического наблюдения за больными. В настоящее время не достаточно изучены взаимоотношения между нарушением регуляции клеточного обновления эпителиальных клеток и лимфоцитами слизистой оболочки желудка. Не уточнены отношения между стадией и степенью выраженности хронического гастрита и степенью выраженности лимфоидной гиперплазии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом и MALT-лимфомой желудка. Работа диссертанта посвящена раскрытию недостаточно изученных механизмов прогрессирования *H. pylori*-ассоциированного гастрита и выявлению новых диагностических критериев MALT-лимфомы, чем и определяется ее актуальность.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автор на основе исследования клинико-эндоскопических, гистологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными гастритами, разработал программу для диагностики различных форм хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита и MALT-лимфомы желудка. Оценил взаимоотношения между клинико-эндоскопическими, морфологическими и иммуногистохимическими показателями экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителиальных клетках

и лимфоидных элементах слизистой оболочки желудка при MALT-лимфоме и хроническом гастрите, ассоциированным с *H. pylori*.

Автор полностью обосновал все научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

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

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом наблюдений, использованием современных высокоинформативных лабораторно-инструментальных методов исследований. Автором обследованы 49 больных с MALT-лимфомой желудка и 90 пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*. Данный объем клинического материала, безусловно, достаточен для обоснования выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертации. Следует отметить, что автором для решения поставленных задач был использован комплекс современных, точных методов: лабораторных, инструментальных, морфологических, иммуногистохимических, статистических. Сформулированные в диссертации выводы и задачи полностью обоснованы и логично вытекают из полученных результатов исследования.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Определение новых механизмов развития хеликобактер-ассоциированного гастрита и MALT-лимфомы желудка, на основе верификации экспрессии Ki-67, Bcl-2 и p53 позволило разработать алгоритм дифференциальной диагностики между хроническим гастритом и MALT-лимфомой желудка, обладающий 100% чувствительностью и специфичностью. В тоже время для определения стадии MALT-лимфомы

чувствительность предложенного метода составляет 73,7%, а специфичность – 76,7%. Автор повысил качество диагностики ремиссии MALT-лимфомы, что имеет существенное практическое значение для внутренних болезней.

Расширение знаний о механизмах прогрессирования хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, имеет важное теоретическое значение, так как может послужить основой для разработки новых мер профилактики и лечения MALT-лимфомы желудка.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и раздела – «Перспективы дальнейшей разработки темы». Диссертация изложена на 149 страницах. Работа хорошо иллюстрирована. В диссертации содержится 15 рисунков и 28 таблиц, отражающих суть проведенного исследования. В списке литературы содержатся 218 источников: 41 отечественный и 177 иностранный.

Анализ диссертации по главам. Во введении обозначена актуальность диссертационного исследования и степень разработанности темы, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности работы, апробация результатов, показано количество и уровень публикационных работ, характер внедрений, личный вклад автора, а также связь диссертации с планом научной работы. Есть информация и по структуре написанной диссертации.

В обзоре литературы: «MALT-лимфома желудка: современные вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения» представлены сведения о механизмах возникновения и прогрессирования хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori* и MALT-лимфомы. Особое место отводится диагностике и лечению MALT-лимфомы. Раскрываются трудности верификации диагноза и определения ремиссии заболевания, показываются

перспективы использования в диагностике MALT-лимфомы показателей экспрессии регуляторных молекул (Ki-67, Vcl-2 и p53).

Вторая глава посвящена объекту и методам исследования. В ней приводится характеристика группы исследования – пациенты с MALT-лимфомой и трех групп сравнения. Всего обследовано 49 пациентов с MALT-лимфомой: 19 – с 1 стадией и 30 – со 2 стадией заболевания. В группы сравнения вошло 90 пациентов с хроническим хеликобактерным гастритом, из них первую группу составили 30 больных с хроническим неатрофическим гастритом и лимфоидной гиперплазией 1 и 2 степени; вторую - 30 пациентов с хроническим атрофическим гастритом в сочетании с лимфоидной гиперплазией 1 и 2 степени; третью - 30 больных с хроническим атрофическим гастритом с лимфоидной гиперплазией 3 и 4 степеней по шкале Wotherspoon.

В своей работе автор использовал комплекс современных и высокоточных методов исследования, полностью адекватных поставленной цели.

Третья глава посвящена описанию клинико-эндоскопических, морфологических и иммуноморфологических проявлений групп сравнения. Автор подтверждает, что у пациентов с хроническим атрофическим гастритом происходит прогрессирующее нарастание пролиферативных процессов в эпителии. Доказывается, что степень увеличения пролиферации больше у пациентов с атрофическим гастритом с высокой степенью лимфоидной гиперплазии, что объясняется более тяжелым атрофическим процессом в эпителии слизистой. При атрофическом гастрите верифицируется прогрессирующее нарастание экспрессии молекул Ki-67, p53 и Vcl-2, более выраженные при хроническом атрофическом гастрите с высоким уровнем лимфоидной гиперплазией III-IV ст. Автор объясняет, что увеличение экспрессии p53 отражает усиление апоптозной активности в быстро делящихся клетках эпителия, а нарастание экспрессии Vcl-2 является важным фактором торможения апоптоза и может обуславливать прогрессирования хронического гастрита. Показывается, что в лимфоидных образованиях, в

зависимости от степени их гиперплазии наблюдается аналогичная тенденция в плане усиления экспрессии Bcl-2, Ki-67 и p53.

Четвертая глава посвящена клинико-эндоскопической, морфологической и иммуноморфологической характеристике MALT-лимфомы желудка 1 и 2 стадии в различные фазы течения заболевания: до назначения терапии и после ее проведения, при достижении ремиссии заболевания. Показано, что экспрессия регуляторных молекул Ki-67, Bcl-2 p53 при MALT-лимфоме статистически значительно превосходит количественные показатели экспрессии соответствующих маркеров при различных формах хронического хеликобактер-ассоциированного гастрита. Наступление гистологической ремиссии при MALT-лимфоме желудка сопровождается статистически значимым улучшением исследуемых показателей клеточного гомеостаза. Тем не менее, экспрессия исследуемых маркеров в слизистой оболочке желудка у пациентов с MALT-лимфомой остается значимо выше относительно таковых у пациентов с хроническим гастритом, что подтверждает концепцию о сохранении измененного клеточного баланса даже после достижения гистологической ремиссии MALT-лимфомы. Автором показано, что идентификация показателей экспрессии Ki-67, Bcl-2, p53 в лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка может быть использована с целью проведения дифференциального диагноза между лимфоидной гиперплазией у больных с хроническим гастритом и MALT-лимфомой, а также для оценки качества ремиссии MALT-лимфомы желудка.

В пятой главе приводятся сведения по прогнозированию течения хронического хеликобактер-ассоциированного гастрита и MALT-лимфомы желудка на основе математического моделирования. Итогом написания главы стало создание математической модели для 5 диагнозов: хронический неатрофический гастрит с лимфоидной гиперплазией I-II ст., хронический атрофический гастрит с лимфоидной гиперплазией I-II ст., хронический атрофический гастрит с лимфоидной гиперплазией III-IV ст., MALT-лимфомы I и II стадий, позволяющей с абсолютной точностью разграничить MALT-

лимфому и хронический гастрит с лимфоидной гиперплазией. При этом чувствительность и специфичность модели в плане дифференцировании MALT-лимфомы по стадиям составляет 73,7% и 76,7%, соответственно.

Далее в диссертации приводятся заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы для дальнейшей разработки темы и список литературных источников.

Принципиальных замечаний нет. В тоже время следует отметить, что в названии диссертации необходимо избегать сокращений (H. pylori-ассоциированный гастрит...)

Вопросы. Каким образом торможение апоптоза может обуславливать прогрессирования хронического гастрита?

Есть ли особенности в ведении пациентов хеликобактерным гастритом при выявлении у них лимфоидной гиперплазии?

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации. Принципиальных замечаний к оформлению автореферата нет.

7. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего положения

Таким образом, диссертационная работа *Косталановой Юлии Владимировны* на тему: «Хронический H. pylori-ассоциированный гастрит и MALT-лимфома желудка: клинико-диагностические особенности», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по повышению эффективности диагностики хронического гастрита и MALT-лимфомы желудка.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа *Косталановой Юлии Владимировны* соответствует всем требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Шифр специальности 14.01.04 – Внутренние болезни)

Яковенко Эмилия Прохоровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, Москва, улица Островитянова, дом 1. +7 (495) 434-14-22
E-mail: rsmu@rsmu.ru

27 марта 2017 г.



*С уважением,
06.04.2017.*