

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Козловой Ирины Вадимовны 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

Частота встречаемости H. pylori-ассоциированной патологии у населения России достигает 80%. У значительного числа инфицированных развивается H. pylori-ассоциированный гастрит, который становится фоном для развития воспалительных и опухолевых заболеваний желудка. Этапы канцерогенеза- от хронического неатрофического гастрита и до развития рака желудка кишечного типа получили название каскада Корреа. Для H. pylori-хронического гастрита характерно возникновение и прогрессирование лимфоидной гиперплазии, не встречающейся в здоровой слизистой оболочке желудка. Очевидно, существует аналогичная последовательность в прогрессировании лимфоидной гиперплазии слизистой оболочки желудка в MALT-лимфому желудка и далее - в крупноклеточную В-клеточную лимфому. В настоящее время активно изучаются биологически активные соединения, регулирующие процессы клеточного обновления. Значимая роль в регуляции клеточного гомеостаза принадлежит молекулам Ki-67, p53, молекулам семейства Vcl-2. Диагностика MALT-лимфомы желудка сложна, клинико-эндоскопические проявления заболевания являются неспецифичными. Даже у лиц, имеющих 5-ю степень лимфоидной гиперплазии, характеризующуюся наличием лимфоэпителиальных повреждений и являющуюся морфологическим субстратом заболевания, могут отсутствовать иммунологические признаки MALT-лимфомы, подтверждающие моноклональность опухолевого субстрата.

С другой стороны, имеются опубликованные в литературе сведения о том, что и при 3-й и 4-й степенях лимфоидной гиперплазии уже могут

Листов " 9 "	Вкл. № 43
" 19 "	08 2014 г.
Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации	
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76	

выявляться иммунологические признаки MALT-лимфомы. Недостаточно изучены взаимоотношения между изменениями эпителиоцитов лимфоидными элементами слизистой оболочки желудка, стадией, степенью хронического гастрита и степенью выраженности лимфоидной гиперплазии у пациентов с хроническими гастритами и MALT-лимфомой. Не в полной мере исследовано участие особенностей экспрессии регуляторных молекул в эпителии клеток желудка в прогрессировании хронического атрофического гастрита и в прогрессии лимфоидной гиперплазии. Диссертационная работа Ю.В. Косталановой освещает указанные проблемы, что определило ее актуальность.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна исследования не вызывает сомнения. Впервые на основе исследования клинико-эндоскопических, гистологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными гастритами, разработана программа для диагностики различных форм хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита и MALT-лимфомы желудка. Впервые исследованы взаимосвязи взаимовлияния между клинико-эндоскопическими, морфологическими и иммуногистохимическими показателями экспрессии молекул Ki-67, Bcl-2 и p53 в эпителиальных клетках и лимфоидных образованиях слизистой оболочки желудка у пациентов с MALT-лимфомой и у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом. Автор в соответствии с принципами доказательности обосновал все научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

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

Объем клинических, инструментальных и лабораторных исследований достаточен для достижения поставленной цели и решения сформулированных автором задач исследования. Ю.В. Косталановой применены современные

клинико-инструментальные, лабораторные, морфологические, иммуногистохимические, морфометрические методы, позволяющие достичь цели исследования и получения адекватных выводов. Проведена статистическая обработка полученных данных с помощью современного пакета программ. Выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, обоснованы и подтверждены достоверным материалом и логически вытекают из содержания работы.

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

На основе раскрытия новых механизмов развития *H. pylori*-ассоциированного гастрита и MALT-лимфомы желудка Ю.В. Косталановой предложены методы обследования, повышающие качество их диагностики. Разработан алгоритм, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью при проведении дифференциального диагноза между хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и MALT-лимфомой желудка. При этом чувствительность предложенного метода для определения стадии MALT-лимфомы составляет 73,7%, а специфичность – 76,7%. Все это позволяет считать полученные автором диссертации результаты значимыми для науки и практики.

Расширение знаний о механизмах развития MALT-лимфомы желудка с учетом биологической роли молекул, регулирующих апоптоз и пролиферацию клеток, имеет теоретическую значимость и реальный выход в клиническую практику, поскольку может стать основанием для разработки таргетных противоопухолевых препаратов (ингибиторов молекулы Bcl-2, ингибиторов протеасом). В свою очередь, применение подобной терапии может улучшить прогноз пациентов с MALT-лимфомами, рефрактерными к эрадикационной терапии *H. pylori*.

Полученные автором результаты можно использовать в клинике

внутренних болезней, в отделениях гастроэнтерологии с целью повышения качества диагностики MALT-лимфомы желудка у лиц с хроническим H-pylori - ассоциированным гастритом.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 128 страницах и 26 страницах списка использованной литературы. Общий объем рукописи 154 страниц. Работа иллюстрирована 15 рисунками, в том числе, одним двойным и 30 таблицами. В списке литературы содержится 223 источника: 41 отечественный и 182 иностранный источник

Анализ диссертации по главам. Во введении определены актуальность темы исследования, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности работы, апробация результатов, обозначены количество и уровень опубликованных работ. Описаны различные варианты внедрения результатов диссертационной работы в клиническую практику и учебный процесс, личный вклад автора, связь диссертации с планом научной работы и структура диссертационного исследования.

В *обзоре литературы*, который написан в полемическом плане, автор анализирует механизмы возникновения и прогрессирования хронического H-pylori-ассоциированного гастрита и MALT-лимфомы желудка. Освещаются актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики и лечения хронических гастритов и MALT-лимфомы желудка. Описаны биологические эффекты регуляторов апоптоза и пролиферации, представлены перспективы использования количественной характеристики регуляторных молекул (Ki-67,

Bcl-2 и p53) в эпителиоцитах и лимфоцитах слизистой оболочки желудка в диагностике изучаемых автором заболеваний.

Вторая глава посвящена объектам и методам исследования. Автором обследованы 49 пациентов с MALT-лимфомой. В исследование включены 3 группы сравнения, однородные по полу, возрасту и численности: 30 человек с хроническим неатрофическим гастритом и лимфоидной гиперплазией 1 и 2 степеней; 30 человек с хроническим атрофическим гастритом в сочетании с лимфоидной гиперплазией 1 и 2 степени, 30 человек с хроническим атрофическим гастритом с лимфоидной гиперплазией 3 и 4 степеней по шкале Wotherspoon.

Необходимо отметить, что для корректного формирования групп сравнения на начальном этапе были обследованы 1080 пациентов старшего возраста с хроническим гастритом. Для достижения поставленной цели автор использовал комплекс клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических, иммуногистохимических и статистических методов исследования.

Обращает на себя внимание многообразие примененных методов исследования, направленных на всестороннее изучение сформулированной проблемы. Следует отметить, что объем выполненных исследований и дизайн исследования соответствуют поставленной цели, а методы исследования современны, информативны и адекватны поставленным задачам.

В третьей главе приводится клинико-эндоскопическая, морфологическая и иммуноморфологическая характеристика пациентов с хроническим H. pylori-ассоциированным гастритом в динамике заболевания. Показано, что у пациентов с хроническим атрофическим гастритом происходит прогрессирующее нарастание пролиферативных процессов в эпителии. Степень увеличения пролиферации выше у пациентов с атрофическим гастритом с высокой степенью лимфоидной гиперплазии.

У больных с хроническим атрофическим гастритом определяется нарастание показателей экспрессии p53, Ki-67 и Vcl-2 в эпителиоцитах, более выраженные при хроническом атрофическом гастрите с высоким уровнем лимфоидной гиперплазией III-IV ст. Увеличение экспрессии эпителиоцитов, позитивных к p53, отражает возрастающую апоптозную активность в клетках желудочного эпителия. Повышение экспрессии Vcl-2 автор рассматривает как показатель торможения апоптоза и может служить фактором прогрессирования хронического гастрита.

Соответствующая тенденция в плане экспрессии соответствующих молекул Vcl-2, p53 и Ki-67 наблюдается в лимфоидных образованиях III и IV степени, что отражает параллелизм развития изменений в эпителии и в лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка.

В четвертой главе дана клинико-эндоскопическая, морфологическая и иммуноморфологическая характеристика MALT-лимфомы желудка I и II стадии. На основе выполненного анализа автор показал, что экспрессия Ki-67, Vcl-2 p53 при MALT-лимфоме достоверно превосходит показатели экспрессии соответствующих маркеров при атрофическом и неатрофическом *H. pylori*-ассоциированном гастрите как в эпителиальной, так и в лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка.

При MALT-лимфоме желудка в периоде гистологической ремиссии наблюдается достоверное улучшение исследуемых показателей клеточного гомеостаза, однако морфометрические характеристики соответствующих клеток значительно отличаются от аналогичных у пациентов с хроническим гастритом. Это свидетельствует в пользу сохранения нарушений гомеостаза слизистой оболочки желудка у больных с MALT-лимфомой, даже после достижения гистологической ремиссии.

Количественная характеристика показателей экспрессии Ki-67, Vcl-2, p53 в лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка может быть использована для проведения дифференциального диагноза между лимфоидной гиперплазией

у больных с хроническим гастритом и у больных MALT-лимфомой, а также для оценки качества ремиссии.

Пятая глава посвящена прогнозированию течения хронического Н. рylogi-ассоциированного гастрита и MALT-лимфомы желудка на основе математического моделирования. Автор, на основе линейного дискриминанта Фишера для 5 диагнозов: хронический неатрофический гастрит с лимфоидной гиперплазией I-II степени, хронический атрофический гастрит с лимфоидной гиперплазией I-II степени, хронический атрофический гастрит с лимфоидной гиперплазией III-IV степени, MALT-лимфомы I и II стадий разработал математическую модель, позволяющую с высокой точностью разграничить MALT-лимфому и хронический гастрит с лимфоидной гиперплазией.

Необходимо отметить, что чувствительность предложенной математической модели в контексте дифференциации MALT-лимфомы по стадиям оказалась равной 73,7%, а специфичность - 76,7%. В ходе изложения материала этой главы автор оперирует конкретными клиническими примерами.

Работу завершает заключение, в котором в сжатой форме автором изложены и обсуждены полученные результаты. Выводы и практические рекомендации корректны, соответствуют цели и задачам исследования и логически вытекают из содержания диссертации.

6. Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертационной работе нет. В ходе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы.

1. Уточните, пожалуйста, какие схемы эрадикационной терапии 2-й и 3-й линии Вы использовали в случае отсутствия эффекта от применения терапии первой линии эрадикации.

2. Выявлялись ли особенности иммуногистохимических и морфометрических характеристик у включенных в исследование пациентов в зависимости от пола?
3. В связи со значительной частотой неполной кишечной метаплазии и высокой степенью дисплазии эпителия, обнаруживали ли Вы у кого-либо из обследованных начальную стадию аденокарциномы, а не только MALT-лимфому?

Указанные вопросы носят уточняющий характер и не снижают сугубо положительной оценки диссертационной работы Косталановой Юлии Владимировны в целом.

7. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации. Принципиальных замечаний к оформлению автореферата нет.

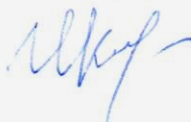
8. Заключение

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 темы, достоверности полученных результатов научной новизне, практической значимости сформулированных в работе

положений и выводов 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 изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Заведующая кафедрой терапии педиатрического
и стоматологического факультетов Федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Саратовский
государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Министерства Здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук (14.01.04-внутренние болезни),
профессор

 И.В. Козлова

410012, Саратов, Б.Казачья, 112.

www.sgmu.ru.

тел: +7(8452)-27-33-70

e.mail:kozlova@inbox.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора И.В. Козловой заверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ
д.м.н. доцент

Т.Е. Липатова



С уважением, секретарь
