

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
и профессиональному образованию
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова
Минздрава России, д.м.н., профессор



С.Б. Шевченко

2017 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Косталановой Юлии Владимировны «Хронический Н. pylori-ассоциированный гастрит и MALT-лимфома желудка: клинико-диагностические особенности», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность выполненной работы

Helicobacter pylori-ассоциированная патология является весьма распространенным явлением. Считается, что инфицированность *Helicobacter pylori* населения России составляет 50-80%. Адгезия и колонизация хеликобактером слизистой оболочки желудка сопровождается развитием острого гастрита, который в течение 6 месяцев трансформируется в хроническую форму. В свою очередь, наличие хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori* служит фоном для развития язвенной болезни, а также доброкачественных и злокачественных новообразований желудка и, в том числе, MALT-лимфомы желудка. Следует отметить, что путь прогрессирования хеликобактерного гастрита в рак желудка достаточно хорошо изучен и получил название каскада P. Correa. Похожий процесс прогрессирования воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка наблюдается и при возникновении MALT-лимфомы. Это связано с тем, что формирование хронического хеликобактерного гастрита всегда сопровождается лимфоидной гиперплазией слизистой оболочки желудка. Развитие

4	41
06	08
2017 г.	
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76	

MALT-лимфомы желудка происходит при прогрессии лимфоидной гиперплазии, сопровождающейся увеличением клеточной пролиферации и, наоборот, подавлением апоптозной активности.

Современные исследования свидетельствуют о том, что существует тесная взаимосвязь между изменением клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и нарушением клеточного обновления лимфоидной ткани у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Так, например, у лиц с мальтомой желудка, риск развития рака желудка возрастает в несколько раз. Показано, что при персистенции *H. pylori*-инфекции происходит нарушение экспрессии различных регуляторных молекул в различных клетках слизистой оболочки желудка. Наибольшее значение из них принадлежит p53, Vcl-2 и Ki-67. Взаимосвязь между прогрессированием хеликобактерного гастрита и формированием MALT-лимфомы желудка изучена недостаточно. При этом исследование Косталановой Ю.В. направленное на повышение эффективности диагностики MALT-лимфомы желудка у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, на основе определения маркеров клеточного гомеостаза представляется актуальным и своевременным.

Диссертация выполнена в соответствии с комплексной межкафедральной темой кафедр госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, кафедры фтизиатрии и пульмонологии, кафедры семейной медицины Федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации: «Оптимизация диагностики, профилактики и лечения заболеваний системы крови и внутренних органов на основе комплексного системного подхода» (№ госрегистрации 01201167494).

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Диссертационное исследование обладает несомненной научной новизной и представляет собой законченный и добросовестный труд, посвященный клинко-диагностическим особенностям *H. pylori*-ассоциированного гастрита и MALT-лимфомы желудка.

На основе исследования клинко-эндоскопических, гистологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными гастритами, разработана программа для оценки риска прогрессирования хронического

H. pylori-ассоциированного гастрита и возникновения MALT-лимфомы желудка (свидетельство о госрегистрации программы ЭВМ № 2016613643 от 01 апреля 2016 г).

Оценены взаимоотношения 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 хроническим хеликобактер-ассоциированным гастритом. Расширено понимание эволюции хронического гастрита, ассоциированного с H. pylori, в MALT-лимфому желудка.

Все положения научной новизны в полной мере отражены в выводах диссертационного исследования.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Результаты исследования хорошо обоснованы, а исследование тщательно спланировано. Автором обследована большая группа лиц с MALT-лимфомой. Всего 49 человек, разделенные на две подгруппы: 30 пациентов со II стадией заболевания и 19 – с I стадией болезни. Группы сравнения составили 30 чел. с хроническим неатрофическим гастритом с лимфоидной гиперплазией 1 и 2 степеней; 30 чел. с хроническим атрофическим гастритом в сочетании с лимфоидной гиперплазией 1 и 2 степеней, 30 чел. с хроническим атрофическим гастритом с лимфоидной гиперплазией 3 и 4 степеней..

В диссертационном исследовании применены современные методы (клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические иммуногистохимические, статистические) полностью адекватные поставленной цели и задачам исследования. Диссертационная работа богато иллюстрирована таблицами и рисунками, подтверждающими полученные результаты исследования. Четко спланированный дизайн исследования, включающий большой объем материала, использование современных методик позволил автору получить обоснованные выводы и практические рекомендации, логично вытекающие из полученных результатов работы.

Основные положения диссертации изложены в 15 печатных работах, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Таким образом, в результате проведенных экспериментальных исследований цель диссертационной работы достигнута, задачи полностью выполнены, выводы и практические рекомендации хорошо обоснованы.

Значимость полученных результатов для науки и практики

На основе проведенных исследований автором показано, что MALT-лимфома желудка характеризуется неспецифичностью жалоб, длительным анамнезом диспепсического синдрома и продолжительным периодом времени от момента ухудшения состояния больного до постановки диагноза ($9,24 \pm 1,25$ мес.). Характер эндоскопической формы MALT-лимфомы зависит от стадии заболевания. Для MALT-лимфомы I стадии наиболее характерной является гастритоподобная форма (47,4%), а для MALT-лимфомы II стадии – язвенная форма (63,3%) опухоли.

У *H. pylori*-инфицированных лиц MALT-лимфома желудка во всех случаях развивается на фоне хронического атрофического антрального гастрита с кишечной метаплазией. При этом у 40,8% пациентов диагностируется IV стадия, у 28,6% - III стадия и у 30,6% больных II стадия хронического гастрита. У 91,8% больных верифицируется различной степени выраженности дисплазия эпителия: у 14,3% – тяжелая, у 36,7% - умеренная и у 40,8% - легкая дисплазия эпителия.

Развитие MALT-лимфомы происходит на фоне III и IV стадии гастрита, что ассоциируется с высокими показателями экспрессии Ki-67, Bcl-2 и p53 в эпителии и лимфоидных элементах слизистой оболочки желудка, достоверно превышающих ($p < 0,05$) таковые у лиц с хроническим гастритом. У лиц с лимфоидной гиперплазией III и IV степени определяются более тяжелые стадии гастрита, по сравнению с лицами с лимфоидной гиперплазией I и II степени, что ассоциируется с достоверно ($p < 0,05$) более высокими показателями экспрессии Ki-67, p53 и Bcl-2 как в эпителиоцитах, так и в лимфоидных элементах слизистой оболочки желудка.

При достижении гистологической ремиссии MALT-лимфомы и у пациентов с хеликобактер-ассоциированными хроническими гастритами после достижения эрадикации *H. pylori*, в большинстве случаев, наблюдается купирование или уменьшение диспепсического синдрома. Определяется достоверное снижение выраженности гистологической активности гастрита в соответствии с классификацией OLGA и лимфоидной гиперплазии ($p < 0,05$).

Атрофические и метапластические изменения слизистой оболочки желудка при достижении гистологической ремиссии MALT-лимфомы и после проведения

эрадикационной терапии у лиц с гастритами сохраняются в том же проценте случаев, что и до назначения лечения. В периоде гистологической ремиссии MALT-лимфомы, соответствующей категории pMRD, и после достижения эрадикации *H. pylori* у лиц с гастритами определяется снижение ($p < 0,05$) показателей экспрессии Ki-67, Vcl-2 и p53 как в эпителиальной, так и в лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка.

На основе использования линейного дискриминанта Фишера создана математическая модель, анализирующая 12 наиболее значимых показателей: длительность и выраженность диспепсического синдрома по ВАШ, площадь экспрессии Ki-67 и Vcl-2 в лимфоидной ткани, площадь экспрессии Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителии, оптическая плотность экспрессии Ki-67 в лимфоидной ткани, оптическая плотность экспрессии p53 и Vcl-2 в эпителии слизистой оболочки желудка, стадия хронического гастрита, степень кишечной метаплазии. Разработанная программа обладает абсолютной точностью в плане разграничения хронического гастрита и MALT-лимфомы желудка. При этом чувствительность модели для определения стадий MALT-лимфомы составляет 73,7%, а специфичность – 76,7%.

Для определения качества ремиссии MALT-лимфомы следует использовать показатели площадей экспрессии Ki-67, Vcl-2 и p53 в лимфоидных элементах слизистой оболочки желудка, обладающих высокой степенью информативности. Так, полная гистологическая ремиссия MALT-лимфомы ассоциируется с площадью экспрессии Ki-67 равной $12,22 \pm 1,09\%$, площадью экспрессии p53 - $7,65 \pm 0,87\%$ и площадью экспрессии Vcl-2 - $20,2 \pm 1,2\%$.

Всё перечисленное свидетельствует о значимости результатов для науки и практики.

Оформление работы и соответствие диссертации паспортам научной специальности, по которым она рекомендована к защите

Название диссертации полностью соответствует содержанию работы. Диссертация написана грамотным литературным языком, Диссертация изложена на 128 страницах и 26 страницах списка использованной литературы. Общий объем рукописи 154 страниц. Диссертация иллюстрирована 15 рисунками, в том числе, одним двойным и 30 таблицами. В списке литературы содержится 41 отечественный и 182 иностранный источник. Всего – 223 источника. Работа написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, главы «Объект и методы исследования», результатов собственных

исследований, представленных в 3 главах, заключения, выводов и практических рекомендаций.

Научные положения диссертации Косталановой Юлии Владимировны соответствуют шифру и формуле специальности: 14.01.04. – внутренние болезни и конкретно пунктам 1, 2, 3.

Согласно данным пунктам, в работе определены патогенетические аспекты хронического хеликобактерного гастрита и MALT-лимфомы во всем многообразии их проявлений и сочетаний (пункт 1), изучены клинические, патофизиологические проявления хронического хеликобактер-ассоциированного гастрита и MALT-лимфомы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных, патоморфологических, иммуногистохимических и других методов (пункт 2). Достигнута эффективность диагностики MALT-лимфомы у лиц с хроническим хеликобактер-ассоциированным гастритом, на основе определения маркеров клеточного гомеостаза (пункт 3). В автореферате диссертации представлены основные результаты работы и проведен их анализ. Таким образом, автореферат полностью отражает суть выполненного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов.

Основные результаты диссертации, практические рекомендации диссертации Косталановой Юлии Владимировны на тему: «Хронический H. pylori-ассоциированный гастрит и MALT-лимфома желудка: клинико-диагностические особенности», рекомендуется внедрять в практическую работу терапевтических, гастроэнтерологических и гематологических отделений многопрофильных лечебных учреждений.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе на терапевтических кафедрах при преподавании соответствующих разделов гастроэнтерологии и гематологии.

Замечания по диссертации

Заключение

Диссертационная работа Косталановой Юлии Владимировны на тему: «Хронический H. pylori-ассоциированный гастрит и MALT-лимфома желудка: клинико-диагностические особенности» на соискание ученой степени кандидата медицинских

наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи, имеющей существенное значение для внутренних болезней, связанной с повышением эффективности диагностики MALT-лимфомы желудка у пациентов с хроническим H. pylori-ассоциированным гастритом, на основе определения маркеров клеточного гомеостаза.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842), с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», а ее автор Косталанова Ю.В. достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв подготовлен заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации академиком РАН, профессором Ивашкиным Владимиром Трофимовичем (119048, Москва, ул. Трубецкая, д 8, Москва, телефон: (499) 248-35-91, (499) 248-36-10; e.mail: vasilenko@mma.ru).

Отзыв обсужден и утвержден (за 24; против 0) на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М.Сеченова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации «24» марта 2017 г. Протокол № 18.

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Первый Московский Государственный Медицинский
Университет имени И.М. Сеченова»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации
академик РАН, профессор



Ивашкин Владимир Трофимович

«24» 03 2017 г.

с ответом
06.04.2017

