

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной работе
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Е.А. Вольская



« » 20 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Белковец Анны Владимировны на тему «Персонифицированная оценка рисков развития рака желудка с использованием серологических и генетических параметров», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Диссертация Белковец Анны Владимировны посвящена актуальной проблеме современной медицинской науки - скринингу предраковых заболеваний желудка и персонифицированной оценке рисков развития рака желудка при высокой инфицированности населения *H.pylori* инфекцией. Рак желудка занимает лидирующие позиции среди всех злокачественных новообразований, как в мире, так и в России, и является одной из ведущих причин онкологической смертности. Рак желудка является заболеванием с плохим прогнозом, что, отчасти, связано с поздней диагностикой. Однако длительность процессов канцерогенеза в желудке открывает возможности для раннего выявления предраковых изменений и своевременного медицинского вмешательства.

Большинство исследований последних лет показывают, что серологический скрининг с использованием таких биомаркеров, как пепсиногены (пепсиноген I, пепсиноген II), гастрин-17 и антитела к *H.pylori*, может служить индикатором предопухолевой патологии и раннего рака

желудка. Неинвазивная диагностика атрофического гастрита, как правило, ассоциированного с *H. pylori* инфекцией и являющегося основным предраковым состоянием, широко используется для выявления групп риска рака желудка. Основные исследования по оценке биомаркеров атрофии для риска рака желудка выполнены в Японии и других азиатских странах, а также в некоторых странах Европы. Однако диагностические серологические критерии выраженного фундального атрофического гастрита отличаются в разных исследованиях, что может быть связано с методическими особенностями определения пепсиногенов, а также характеристиками *H. pylori*-инфекции и населения.

В настоящее время большое внимание уделяется генетическим факторам, определяющим индивидуальный риск развития злокачественных заболеваний, включая рак желудка. Генетический полиморфизм таких воспалительных цитокинов как интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин 1 β (IL-1 β), а также полиморфизма генов, контролирующих клеточный цикл или апоптоз (CASP8, TP53) ассоциирован с риском развития специфических, ассоциированных с *H. pylori* инфекцией заболеваний, включая рак желудка. Однако данные о влиянии полиморфизма кандидатных генов на риск развития рака желудка весьма противоречивы в литературе.

Важно подчеркнуть, что проспективные исследования представляют особую ценность для прогностической оценки любого фактора риска, что касается биомаркеров атрофии, то их предсказательная возможность для риска рака желудка в подобных исследованиях в России не изучалась.

В целом, диссертация Белковец А.В., посвященная актуальной проблеме внутренних болезней – разработке и персонифицированной рисков развития рака желудка с использованием серологических и генетических параметров в регионе с высокой *H. pylori* инфицированностью населения, имеет важное медико-социальное значение и представляет значительный научный и практический интерес.

Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе на основании проведенного комплексного исследования выявлена высокая частота фундального атрофического гастрита как основного предракового состояния при частом его асимптомном течении и высоком уровне *H.pylori* инфицированности, как в случайной выборке жителей г. Новосибирска 45–69 лет, так и в текущей клинической практике у пациентов широкого возрастного диапазона 18–83 лет.

Впервые в России в проспективном исследовании «случай-контроль» показана важная прогностическая роль пепсиногена I и соотношения пепсиноген I/пепсиноген II для риска рака желудка с определением отрезных точек биомаркеров атрофии с помощью ROC анализа, определяющих риск рака желудка. Автором продемонстрирована пригодность системы «ABCD» для индивидуальной стратификации риска рака желудка.

Показано, что хронический фундальный атрофический гастрит гетерогенен с выявлением высокой доли аутоиммунного варианта, в том числе на фоне инфекции, вызванной *H.pylori*. В диссертационной работе установлены пороговые значения уровней биомаркеров атрофии, позволяющих заподозрить аутоиммунный фундальный атрофический гастрит и вовремя верифицировать диагноз. Представляется важной определённая в исследовании значимость полиморфизма 511C/T (rs16944) гена IL1B (носительство T/T генотипа и его ассоциации с низкими значениями пепсиногена I и соотношения пепсиноген I/ пепсиноген II) для риска развития рака желудка. Автором научно обоснован возраст, в котором необходимо активно выявлять предраковые заболевания желудка, что является важным для практического здравоохранения. Показано, что у пациентов со свершившимся раком желудка маркёры атрофии имеют низкую диагностическую значимость.

На основании результатов исследования разработана и научно обоснована персонифицированная оценка и алгоритм формирования групп риска рака желудка с использованием неинвазивных биомаркеров (пепсиногена I, соотношения пепсиноген I / пепсиноген II, гастрин-17 и антител к *H.pylori*), генетических полиморфизмов, а также отягощённой наследственности и курения с учетом высокой *H.pylori* инфицированности населения г. Новосибирска.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационного исследования Белковец А.В. свидетельствуют о новых подходах к разработке и научному обоснованию персонифицированной оценки риска рака желудка при высокой *H. pylori* инфицированности населения. Теоретическую и практическую значимость результатов исследования определяет представление автором новых данных о распространенности и особенностях атрофических гастритов по данным серологического скрининга. Диссертантом показана прогностическая ценность неинвазивной диагностики атрофического гастрита – основного предракового заболевания для риска рака желудка. Установлены отрезные точки биомаркеров атрофии и оценена система стратификации риска рака желудка «ABCD». Автором разработан персонифицированный алгоритм формирования групп риска желудка с включением серологических и генетических параметров. Научно обоснован возраст 35–40 лет для скрининга предраковых заболеваний желудка.

Для дифференцированного подхода к диагностике аутоиммунного гастрита установлены отрезные точки пепсиногена I и гастрин-17 с целью выделения пациентов для своевременной верификации этого заболевания, что применимо для совершенствования лечебно-диагностического процесса в практическом здравоохранении.

При случившемся раке желудка выявлена низкая диагностическая значимость серологических биомаркеров атрофии.

Результаты исследования используются в учебном процессе учебного отдела НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, сотрудниками кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России при подготовке лекционного материала и методических разработок к практическим занятиям и в учебном процессе, позволяя наглядно, достоверно и эффективно обучать студентов и слушателей по данной теме, в том числе освещать основные вопросы, возникающие в подобных случаях и совершенствовать научно-методическую основу преподавания. Результаты исследования внедрены в практику работы клиники НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, гастроэнтерологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больницы на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» для выявления групп риска рака желудка. По результатам диссертации написаны и апробированы две новые медицинские технологии: «Способ неинвазивной оценки функционального состояния желудка с помощью диагностической системы «ГастроСкрин-3» (2015) и «Способ неинвазивной диагностики предракового состояния (фундальной атрофии) с помощью диагностической системы «ГастроСкрин-3» (2016). Написаны методические рекомендации для врачей и зарегистрирована база данных пациентов с атрофическим гастритом.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

В основе диссертационного исследования лежит всесторонний анализ и системный подход к изучению проблемы. Необходимо отметить высокий методический уровень выполненной работы, глубокую проработку

литературы, достаточное количество наблюдений, использование современных методов исследования, которые соответствовали поставленным задачам. Степень достоверности полученных результатов проведенного исследования определяется соответствием дизайна исследования критериям доказательной медицины, большим по численности исследуемым группам, высоким методическим уровнем выполненных исследований. Автор использовал разнообразный дизайн, в качестве объекта исследования выступили 246 человек из случайной выборки населения (из 9360 человек в рамках проекта HAPIEE), так и более 1500 человек в исследовании «серия случаев». В клинические группы вошли пациенты с атрофическим гастритом (92 человека) и раком желудка (85 человек). Диссертантом изучены частота и особенности атрофического гастрита, проведена оценка значимости биомаркеров атрофии для риска рака желудка в проспективном исследовании, проанализированы биомаркеры атрофии и другие факторы риска у пациентов с раком желудка и изучены ассоциации полиморфизма кандидатных генов (IL1B, IL6, CASP8, TP53) при атрофическом гастрите и раке желудка. Полученные результаты работы проанализированы автором, проведено сопоставление их с данными других исследователей по проблеме, дана рациональная интерпретация, результаты которой изложены в основных положениях, выносимых на защиту, выводах и практических рекомендациях.

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати

Материалы диссертации обсуждены более чем на 30 конференциях международного и всероссийского уровня, что подтверждает обоснованность результатов, выводов и рекомендаций. По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе 13 статей в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Результаты исследования и положения, выносимые на защиту, в полном объеме отражены в представленных публикациях.

Оценка содержания и оформления диссертации, её завершенность в целом

Оформленная в традиционном стиле диссертация изложена на 289 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. В библиографический список вошло 314 источников, из них – 278 иностранных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 122 таблиц и 26 рисунков. Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, представлена научная новизна и практическая значимость результатов исследования, четко сформулированы положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы автор анализирует эпидемиологические данные по распространенности рака желудка и атрофического гастрита – основного предракового заболевания желудка, освещает тему скрининга предраковых состояний желудка в мире и в России, а также представляет данные по основным факторам риска рака желудка, включая генетическую предрасположенность и полиморфизм генов провоспалительных цитокинов и генов, контролирующих апоптоз. Вторая глава содержит характеристику больных, дизайн, материалы и методы (клинико-лабораторные, молекулярно-генетические и статистические) исследования. В третьей главе представлены данные по особенностям атрофического гастрита у жителей Новосибирска по результатам серологического исследования: в случайной выборке 45-69 лет и в текущей клинической практике 18-83 лет. Показана высокая частота атрофического гастрита в обеих группах. Пациенты с серологически выявленным атрофическим гастритом проанализированы с позиций возраста, пола, *H. pylori* инфекции, наследственности и клинических проявлений, с

проведением сопоставления данных клинико-лабораторного исследования с результатами морфологического исследования. Продемонстрирована неоднородность фундального атрофического гастрита с высокой долей выявления аутоиммунного гастрита и представлен клинический случай. Четвёртая глава посвящена результатам проспективного исследования «случай-контроль» с приведением данных о прогностической ценности биомаркеров атрофии для риска развития рака желудка и определением отрезных точек показателей пепсиногена I и соотношения пепсиногена I/ пепсиноген II для риска рака желудка в группе «случай». Проведена и положительно оценена система стратификации риска рака желудка (с использованием «ABCD» метода и индекса атрофии) на основе анализа биомаркеров атрофии. Приведены данные по полиморфизму генов провоспалительных цитокинов (IL1B и IL6) и генов, контролирующих апоптоз (CASP88 и TP53) в группах «случай» и «контроль» с выявлением значимости полиморфизма 511C/T (rs16944) гена IL1B (носительство T/T генотипа и его ассоциации с низкими значениями пепсиногена I и соотношения пепсиноген I/ пепсиноген II) для риска рака желудка. С помощью многофакторного регрессионного анализа проведена оценка рисков рака желудка. Пятая глава содержит результаты оценки биомаркеров атрофии и других факторов риска, а также полиморфизма кандидатных генов (IL1B, IL6, CASP8, TP53) при раке желудка. В пятой главе представлен персонифицированный алгоритм формирования групп риска (низкий, средний и высокий) рака желудка с использованием биомаркеров атрофии, данных по полиморфизму некоторых кандидатных генов, наследственности и курению. Обсуждению полученных результатов посвящена отдельная глава, где автор проводит обобщение и анализ материалов, корректно и рационально сопоставляет их с результатами других исследований, обосновывает разработанные им подходы к проблеме стратификации риска рака желудка. В заключении автор подводит итоги проведенного

исследования. Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко и полностью соответствуют цели и задачам исследования. Выводы и практические рекомендации обоснованы, следуют из материалов диссертационного исследования и свидетельствуют о достижении цели работы. Диссертация является завершенным научным исследованием. Диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком, оформлены в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11 – 2011. Автореферат полностью отражает содержание рецензируемой диссертации.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Для выявления атрофического гастрита – основного предракового состояния желудка, включая и аутоиммунный его вариант, рекомендовано использовать серологические биомаркеры желудочной атрофии с последующим формированием групп риска рака желудка, а также дефицита витамина В₁₂ и анемии при высокой инфицированности населения *H.pylori*. Неинвазивный скрининг предраковых состояний желудка рекомендовано проводить в возрасте 35–40 лет. Для формирования групп риска рака желудка рекомендовано использовать персонифицированный алгоритм с помощью неинвазивных серологических и генетических методов исследования.

Замечания по диссертации

Принципиальных недостатков и замечаний по тексту диссертации нет.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Белковец Анны Владимировны «Персонифицированная оценка рисков развития рака желудка с использованием серологических и генетических параметров» обсужден и одобрен на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный

медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Минздрава России, протокол заседания № 1 от 14 сентября 2018 года

Заключение

Диссертационная работа Белковец Анны Владимировны «Персонализированная оценка рисков развития рака желудка с использованием серологических и генетических параметров» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной крупной научной проблемы, имеющей важное значение для внутренних болезней: создание системы персонализированной оценки риска рака желудка с использованием серологических и генетических параметров. По актуальности, новизне, теоретическому и практическому значению полученных результатов, диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Доктор медицинских наук (14.01.04),
профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и
гастроэнтерологии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



[Handwritten signature of Alexey Andreevich Samsonov]

Алексей Андреевич Самсонов

Подпись проф. Самсонова А.А. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
проф., д.м.н.

[Handwritten signature of Yulia A. Vasjuk]

Ю.А.Васюк