

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента
Ливзан Марии Анатольевны
на диссертацию 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. Одной из наиболее важных проблем терапии последние десятилетия следует признать формирование популяции лиц, страдающих хроническим гастритом, с высоким риском развития рака желудка. Стратификация риска развития рака желудка, а также раннее выявление и лечение предраковых изменений слизистой оболочки желудка представляет актуальную проблему, решение которой с применением безопасных и достоверных методов, позволит сократить смертность населения.

В этой связи работа А.В. Белковец, цель которой - персонифицированная оценка риска рака желудка, увеличение выявляемости атрофического гастрита, как правило, ассоциированного с *H.pylori* инфекцией и являющегося основным предраковым заболеванием желудка, является очень актуальной, перспективной и обладает большой научной и практической значимостью.

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы НИИТПМ ИЦиГ СО РАН «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (АААА-А17-117112850280-2) и соответствует специальности «Внутренние болезни».

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Степень обоснованности положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна. Для достижения поставленной цели автором были корректно сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн, применены адекватные методы исследования и статистической обработки.

На основании полученных данных автор формулирует выводы и практические рекомендации, которые достаточно конструктивны и не вызывают вопросов. Излагаемые в диссертации теоретические выкладки не противоречат публикациям в ведущих научных изданиях, отражающих вопросы скрининга предраковых заболеваний желудка. По итогам диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе 13 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, из них 8 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus). Результаты работы обсуждены на ряде представительных форумов и получили одобрение ведущих специалистов.

Анализ диссертационной работы позволяет сделать заключение об обоснованности научных положений, выносимых на защиту, которые соответствуют полученным результатам выводов и рекомендаций.

Сформулированные автором выводы соответствуют поставленным задачам, а практические рекомендации вытекают из полученных результатов и выводов. Применены современные методы статистического анализа, а объем выборки позволяет добиться желаемого уровня статистической значимости.

Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы и логично вытекают из полученных результатов работы.

По результатам диссертации написаны и апробированы две новые медицинские технологии, а также методические рекомендации для врачей и зарегистрирована база данных пациентов с атрофическим гастритом

(«Клинические, серологические и инструментально-диагностические характеристики пациентов с атрофическим гастритом в Новосибирской области» – свидетельство №2014621031 от 23.07.2014).

На основании проведенного комплексного исследования диссертантом выявлена высокая частота фундального атрофического гастрита во всех исследованных группах (в свободной выборке и в текущей клинической практике) при частом его асимптомном течении и высоком уровне *H.pylori* инфицированности, что выше в сравнении с другими европейскими странами и США, и сопоставимо с Японией. Эти данные говорят об актуальности проблемы в регионе и необходимости активного выявления предраковых заболеваний желудка в возрасте 35-40 лет, т.е. на 10 лет раньше до известного возможного развития предраковых изменений желудка, что установлено в диссертационной работе. Автором продемонстрирована гетерогенность фундального атрофического гастрита с высоким выявлением аутоиммунного гастрита и с установлением пороговых значений биомаркеров атрофии (пепсиногена I и гастрин-17), позволяющих заподозрить аутоиммунный вариант при серологическом исследовании.

Очевидной новизной обладают результаты, полученные в проспективном исследовании, продемонстрировавшие предсказательную ценность биомаркеров атрофии для риска развития рака желудка. Подобных исследований в России не проводилось. Широко используемая в Японии система стратификации риска рака желудка «ABCD», была верифицирована и показала свою пригодность для сибирской популяции в проспективном исследовании. Соискателем были также установлены отрезные точки биомаркеров атрофии, определяющие риск рака желудка, куда вошли лица с умеренным (минимальным) фундальным атрофическим гастритом.

В диссертационной работе среди изученных полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов и генов, ответственных за апоптоз (IL1B, IL6, CASP8, TP53), наибольшую прогностическую значимость в определении

риска рака желудка представлял полиморфизм 511C/T (rs16944) гена IL1B. У носителей T/T генотипа риск рака желудка был достоверно выше, чем у носителей C/C варианта.

Очень важным и ценным результатом работы является разработка автором персонифицированной оценки и алгоритма формирования групп риска рака желудка с использованием не только серологических биомаркеров, но и генетических параметров, а также данных по наследственной отягощённости и курению.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций. Результаты диссертационной работы Белковец А.В. имеют несомненную практическую значимость, так как автором изучены клиничко-биохимические и молекулярно-генетические особенности атрофического гастрита, с выделением аутоиммунного варианта при высокой *H.pylori* инфицированности населения г. Новосибирска. Показана низкая диагностическая ценность биомаркеров атрофии при развившемся раке желудка и высокая предсказательная возможность для риска развития рака желудка. Персонифицировать риск развития рака желудка позволяет включение в обследование серологических и генетических маркеров.

Несомненно, для практики имеет большое значение выявление пациентов с аутоиммунным гастритом, несущим риски развития не только карциноида и аденокарциномы, но и дефицита витамина В₁₂. Соискателем установлены отрезные точки пепсиногена I и гастрилина-17, позволяющие выделить пациентов с возможным аутоиммунным гастритом и вовремя верифицировать это заболевание.

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на: Европейской гастронеделе (Испания, 2010); Европейской конференции «Бриджинг митинг в гастроэнтерологии» (Германия, первая премия за лучший стендовый доклад – 2010; 2013; 2014); Международном совещании по проекту «ГИСТАР» (Латвия, 2012); 10-м международном конгрессе по

раку желудка (Италия, 2013); Европейской рабочей группе по изучению *H.pylori* (EHPSG) (Испания, 2013); американской гастроэнтерологической неделе (DDW-2014) (США, 2014); совещании рабочей группы CANCON (Gastric Cancer Scrinig Group) (Латвия, 2015); международной конференции EMBO Workshop “Cellular and molecular mechanism of tumor – microenvironment crosstalk” (Томск, 2015); 20-й, 22-й и 23-й Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2014, 2016, 2017); Научной сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (Москва, 2014, 2015, 2017); совете экспертов Российской Гастроэнтерологической ассоциации «Алгоритм ведения пациентов с хроническим гастритом» (Москва, 2014) и т.д.

Результаты исследования внедрены и используются в педагогической, научной и клинической работе НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН, гастроэнтерологическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больницы на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» и на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. На основании результатов диссертационной работы автор рекомендует использовать серологическую диагностику атрофического гастрита, включая его аутоиммунный вариант с целью формирования групп риска рака желудка, дефицита витамина В₁₂ и анемии. Автор рекомендует проводить неинвазивный скрининг предраковых заболеваний желудка в возрасте 35-40 лет. В качестве инструмента формирования групп риска рака желудка, автором предложен персонифицированный алгоритм с использованием серологических и генетических методов исследования.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертационное исследование Белковец А.В. выполнено в соответствии с основным планом научно-исследовательской работы НИИТПМ – филиал

ИЦиГ СО РАН, область диссертации затрагивает оптимизацию диагностики, прогноза предраковых состояний желудка.

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.01.04 - внутренние болезни (медицинские науки), а именно области исследований: п. 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», п. 3 «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» и п. 5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Общая характеристика диссертационной работы. Работа Белковец А.В. написана в традиционном стиле, цель и задачи исследования сформулированы четко и соответствуют главной мысли диссертации. Работа включает в себя обзор литературы, методологию и методы исследования, 3 главы собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. Работа представлена на 289 страницах машинописного текста, содержит 122 таблицы и 26 рисунков. Перечень использованных литературных источников составляет 314 публикаций, из которых в зарубежных изданиях 278 публикаций.

Диссертация написана доступным литературным языком, хорошо оформлена. Автореферат в полной мере отражает основные результаты исследования, их обсуждение и другие положения, сформулированные в диссертации, а также выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Представляется целесообразным задать автору следующие вопросы:

1. Рассчитывалась ли Вами эффективность предложенного Вами алгоритма персонифицированной оценки риска рака желудка для ранней диагностики предраковых изменений слизистой оболочки желудка и ранних стадий рака различных типов?
2. Какова вероятность снижения риска рака желудка при различных вариантах терапии пациентов с предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка?
3. Планируете ли Вы в дальнейшем рассчитать экономическую выгоду применения разработанного вами алгоритма?

Заключение

Диссертация Белковец Анны Владимировны на тему: «Персонифицированная оценка рисков развития рака желудка с использованием серологических и генетических параметров», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.04 – внутренние болезни, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, решена научная проблема – разработана и научно обоснована персонифицированная оценка риска рака желудка с использованием серологических и генетических параметров, что имеет важное социально-экономическое значение для развития медицины, в частности, для терапии и гастроэнтерологии. Совокупность достигнутых научных результатов и положений, выдвигаемых автором, имеет внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку и практику.

Диссертационное исследование Белковец А.В. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 — внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой факультетской терапии,
профессиональных болезней ФГБОУ ВО

«Омский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Доктор медицинских наук,
доцент

 **Ливзан Мария Анатольевна**

10 декабря 2018 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 644099, г.Омск, ул.Ленина, 12

Телефон: +7 (3812) 957-001

Факс: +7 (3812) 957-002

E-mail: mlivzan@yandex.ru