

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Бордина Дмитрия Станиславовича 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 избранной темы

Рак желудка является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований человека, занимая 4 место в структуре заболеваемости и 2 место в структуре смертности. В большинстве случаев диагноз устанавливают на поздней стадии, что определяет низкую 5-летнюю выживаемость. При этом известна инфекционная этиология рака желудка, 90% случаев которого является следствием длительного течения хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*. Стадийность морфологических изменений слизистой оболочки желудка, ведущих к раку, дает возможность формирования групп риска из больных с предраковыми состояниями и ранним раком желудка, так как только в этом случае можно рассчитывать на профилактику этого заболевания и успешное лечение.

Это определяет актуальность разработки скрининговых программ. Европейские рекомендации «Маастрихт V» признают лучшим из имеющихся подходов серологический скрининг с определением пепсиногенов, позволяющий идентифицировать лиц с атрофическим гастритом. Как правило, он ассоциирован с *H. pylori*. При выявлении лиц с серологическими признаками атрофического гастрита проводится их дальнейшее обследование с использованием базовых эндоскопических и морфологических методов. Количественный анализ пепсиногенов в крови для диагностики атрофического

гастрита и оценки риска рака желудка используется во многих развитых странах.

Рак желудка развивается у 1-2 % инфицированных *H. pylori* лиц. В этой связи крайне актуально изучение роли генетических факторов, определяющих риск развития рака желудка. Этот вопрос продолжает активно изучаться в мире.

Таким образом, диссертация Белковец А.В. посвящена актуальной проблеме внутренних болезней, так как персонифицированная оценка рисков развития рака желудка в регионе с высоким распространением *H.pylori* с включением серологических и генетических параметров, а также с учетом наследственной отягощённости является крайне важным инструментом для профилактики этого заболевания.

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

Цель и задачи научно–исследовательской работы сформулированы четко, логично, последовательно, а также являются актуальными и соответствующими стратегии современной медицины, направленной на персонифицированную диагностику и профилактику.

Задачи, поставленные автором при проведении исследования, вытекают из представленной цели и соответствуют названию темы диссертационной работы. На защиту соискателем вынесено 4 положения, которые четко и понятно суммируют основные итоги работы.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Рецензируемая диссертационная работа основана на принципах доказательной медицины: объём исследованных групп достаточен для обоснования выводов, а использованные автором современные методы диагностики исследования (серологические, эндоскопические,

морфологические и молекулярно-генетические) позволяют говорить о достоверности сформулированных в работе научных положений, выводов, рекомендаций. Диссертант использует разнообразные подходы к дизайну исследования, в том числе разные уровни: в случайной выборке жителей г. Новосибирска (проспективное исследование «случай-контроль») и в текущей клинической практике (серия случаев, «случай-контроль»), что позволяет всесторонне оценить существующие закономерности. Идеи базируются на анализе собственных исследований, проведенных в НИИТТМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Статистическая обработка данных проведена с применением современных методов статистической обработки данных – ROC-анализ, однофакторный и многофакторный анализ Кокса. Результаты исследования опубликованы в реферируемых изданиях, не получили критических замечаний и широко освещены на площадках российских и зарубежных конференций.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в сборе клинического материала, его систематизации и в формировании баз данных пациентов с атрофическим гастритом и раком желудка. Соискателем лично проведен анализ данных литературы по теме диссертации и анализ результатов работы.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертантом показана высокая частота хронического атрофического гастрита как основного предракового заболевания желудка у жителей г. Новосибирска, а его частое асимптомное течение требует активного скрининга. Продемонстрирована неоднородность фундального атрофического гастрита с выявлением большой доли аутоиммунного варианта, в том числе на фоне *H. pylori* инфекции и до развития дефицита витамина В₁₂ и анемии. Впервые в России продемонстрирована важная прогностическая роль серологических маркеров атрофии (пепсиногена I и соотношения пепсиногенов I и II) в

отношении риска рака желудка в проспективном исследовании «случай-контроль» у жителей г. Новосибирска. С использованием ROC - анализа установлены пороговые значения биомаркеров атрофии, определяющие риск рака желудка.

Изучена ассоциация полиморфизма генов кандидатов (IL1B, IL6, CASP8, TP53) с атрофическим гастритом и раком желудка. В проспективном исследовании с помощью многофакторного регрессионного анализа с включением количественных и категориальных показателей наряду с низкими значениями пепсиногена I и соотношения пепсиногенов I и II, показана высокая значимость (в отношении риска рака желудка) полиморфизма 511C/T (rs16944) гена IL1B (носительство T/T генотипа), полиморфизма TP53 (протективное действие носительства pro/pro генотипа), отягощённой наследственности по злокачественным новообразованиям и курения.

По результатам сопоставления результатов неинвазивного скрининга атрофического гастрита и регистра рака в г. Новосибирске было показано совпадение возраста прироста случаев рака желудка и низких показателей пепсиногенов, на основании чего автор указывает на необходимость проведения неинвазивного скрининга лицам старше 35 лет.

У пациентов с раком желудка показана низкая диагностическая значимость маркеров атрофии. На основании материалов работы предложен алгоритм формирования групп риска и оценки степени риска рака желудка с помощью неинвазивных маркеров, с учетом наследственной отягощенности и курения.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационной работы Белковец А.В. имеют несомненную практическую значимость, так как обосновывают широкое использование серологических биомаркеров желудочной атрофии для формирования групп риска рака желудка, что должно изменить подходы к профилактике этого заболевания в практическом здравоохранении. Неинвазивность изученной

методологии позволит включить в скрининг значительные массы населения и реально способствовать снижению заболеваемости раком желудка.

Установлены средние значения биомаркеров (пепсиногена I и гастрина-17), которые позволяют выделить пациентов с возможным аутоиммунным генезом заболевания, даже при отсутствии дефицита витамина B₁₂ и анемии. Это позволит своевременно верифицировать диагноз и предположить наличие других аутоиммунных заболеваний, например аутоиммунного тиреоидита. Доказанное совпадение возраста прироста случаев рака желудка по данным регистра рака с приростом низких значений пепсиногенов (45 лет) позволяет рекомендовать неинвазивный скрининг предракового состояния желудка, начиная с возраста 35 лет (до развития тяжёлой атрофии).

Оценка рисков рака желудка с включением серологических и генетических параметров может быть признан серьезным вкладом не только в разработку государственных программ профилактики рака желудка, но и для персонализированного подхода к канцеропревенции.

Материалы работы широко представлены в форме докладов на международных, межрегиональных, городских научно-практических конференциях. Результаты исследования используются в учебном процессе 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. Результаты исследования внедрены в практику работы клинических подразделений НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, гастроэнтерологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больницы на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» для выявления групп риска рака желудка. По теме диссертации опубликовано 29 печатных работ, из них 13 статей в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных в действующем перечне Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Результаты исследования и положения, выносимые на защиту, в полном объеме отражены в указанных публикациях.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

В связи с выявленными особенностями атрофического гастрита в г. Новосибирске автор предлагает активно выявлять предраковые состояния желудка в возрасте 35–40 лет с использованием серологических биомаркеров атрофии для выявления атрофического гастрита, включая аутоиммунный его вариант, и формирования групп риска рака желудка, дефицита витамина В₁₂ и анемии при высокой *H. pylori* инфицированности населения. Рекомендовано использовать персонифицированный алгоритм формирования групп риска рака желудка с помощью неинвазивных серологических и генетических методов исследования.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук «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». Указанная область исследования соответствует формуле специальности 14.01.04 – внутренние болезни, а именно пункту 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», пункту 3 «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных,

совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» и пункту 5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация Белковец А.В. построена классическим образом, цель и задачи исследования сформулированы понятно и отражают основную идею диссертационной работы. Диссертация изложена на 289 страницах машинописного текста, проиллюстрированы с помощью 122 таблиц и 26 рисунков и 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. Список литературы представлен 314 источниками, из них – 278 иностранных авторов.

Обзор литературы анализирует проблему распространенности рака желудка и атрофического гастрита – основного предракового заболевания желудка в мире и России, освещает тему скрининга предраковых состояний желудка, и представляет данные по основным факторам риска рака желудка. Глава «Материалы и методы исследования» дает полное представление о дизайне, материалах и методах исследования, которые полностью соответствуют поставленным задачам.

В главе 3 описаны особенности атрофического гастрита у жителей Новосибирска по результатам серологического исследования: в случайной выборке 45-69 лет и в текущей клинической практике у пациентов 18-83 лет. Пациенты с серологически выявленным атрофическим гастритом были детально проанализированы с учетом возраста, пола, *H.pylori* инфекции, наследственности и клинических проявлений. Результаты клинико-лабораторного исследования были сопоставлены с данными морфологического

анализа. Выявлена гетерогенность фундального атрофического гастрита с высокой долей аутоиммунного варианта с демонстрацией клинического случая. В главе 4 описаны результаты проспективного исследования «случай-контроль», в котором показана прогностическая ценность биомаркеров атрофии для риска рака желудка. Для показателей пепсиногена I и соотношения пепсиногенов I и II с помощью ROC анализа установлены пороговые значения, определяющие риск рака желудка у жителей Новосибирска. Дана позитивная оценка системе «ABCD», стратифицирующей риск рака желудка на основании анализа биомаркеров атрофии и данных о наличии *H.pylori* инфекции. 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 пепсиногенов I и II) для риска рака желудка. С помощью многофакторного регрессионного анализа проведена оценка рисков рака желудка. В главе 5 соискатель оценивает биомаркеры атрофии и другие факторы риска, а также полиморфизма кандидатных генов (IL1B, IL6, CASP8, TP53) у пациентов с развившимся раком желудка. В этой же главе представлен персонифицированный алгоритм формирования групп риска рака желудка с использованием биомаркеров атрофии, данных по полиморфизму кандидатных генов, наследственности и курению. В главе «Обсуждение результатов» суммирован и проанализирован материал предыдущих глав, представлено полное осмысление научных результатов исследования. В заключении автор подводит итоги проведенного исследования. Выводы вытекают из поставленных задач и полностью им соответствуют, практические рекомендации аргументированы. Диссертация написана доступным литературным языком, хорошо оформлена. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п.25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний к работе нет.

В плане дискуссии диссертанту хотелось бы задать следующие вопросы:

1. В качестве метода скрининга предраковых изменений слизистой оболочки желудка рекомендовано определение уровня пепсиногенов. Вместе с тем, по Вашим данным, у значительной доли больных с верифицированным раком желудка средний уровень пепсиногенов находится в пределах референсных значений. Как Вы можете объяснить данный факт?
2. В Вашей работе наряду с больными с атрофическим гастритом, ассоциированным с *H.pylori* проведено обследование больных с аутоиммунным гастритом. Оба состояния признаны предраковыми. Есть ли при них отличия в степени риска?
3. Объектом дискуссий остается возможность обратного развития атрофии и кишечной метаплазии после успешной эрадикации *H.pylori*. И, если при атрофии такая вероятность существует, то при метаплазии, скорее, нет. Позволяют ли полученные при выполнении диссертации данные сформулировать Вашу точку зрения?

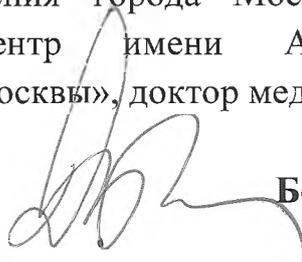
Заключение

Диссертация Белковец Анны Владимировны «Персонализированная 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 законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, решена научная проблема – разработана персонализированная оценка риска рака желудка с использованием серологических и генетических параметров, имеющая важное теоретическое и практическое значение. 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 полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в редакциях от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание соискание ученой степени доктора наук, а её автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук



Бордин Дмитрий Станиславович

Подпись доктора медицинских наук Бордина Д.С. заверяю

Ученый секретарь ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», к.м.н.



Т.А. Косачева

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Телефон: +7 (495) 3043039

E-mail: info@mknc.ru, d.bordin@mknc.ru