

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии

им. А.В. Вишневского» Минздрава России

докт. мед. наук, проф., академик РАН,

Ревишвили А.Ш.

« 15 » *августа* 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Архиповой Анны Александровны на тему «Динамическое эндоскопическое наблюдение осложненных язв желудка», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9 – «хирургия» (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации. Диссертационная работа Архиповой А.А. посвящена актуальной и нерешенной проблеме современной хирургии - определению хирургической тактики при осложненных язвах желудка. Язва желудка, осложненная кровотечением, при размерах два и более сантиметров еще 20 лет назад была показанием к хирургическому лечению (Peetsalu M., 2014) но, при развитии внутрипросветной хирургии и ее доступности практически в подавляющем количестве случаев кровотечение удается остановить и провести консервативную терапию (Клинические рекомендации ЯГДК, 2014; Chiu P.W.Y., 2019). Необходимо отметить, что дальнейшую хирургическую тактику можно определить только при выполнении мультифокальной биопсии (Зогот С.Р., 2014), что затруднительно сразу после достижения хирургического гемостаза. В тоже время, имеются сообщения, что при проведении повторных

эндоскопических исследований с биопсией, заживающей язвы, наблюдается увеличения выявления неопластических состояний слизистой оболочки желудка по сравнению с первичной эзофагогастроуденоскопией, особенно выполненной из язвы с признаками состоявшегося кровотечения (Wan J.J., 2018). Контрольные эндоскопические исследования могут уменьшить частоту диагностических ошибок, однако если процесс рубцевания завершён и восстановлена слизистая оболочка, то при повторном эндоскопическом исследовании трудно получить биопсийными щипцами материал из того же участка слизистой оболочки, где была проведена биопсия в первый раз (Автандилов Г.Г., 2008). Также имеет значение социальный фактор, это нежелание пациентов подвергаться повторным эндоскопическим вмешательствам после купирования острых проявлений и хорошего эффекта консервативного лечения (Selinger C.P., 2016).

Совершенствование диагностики дисплазии в осложнённых кровотечениями язвенных поражениях слизистой оболочки желудка остаётся актуальной и сложной задачей современной эндоскопии и хирургии. Поиск возможности уменьшения биопсийной агрессии в условиях одномоментно выполненного эндоскопического гемостаза с определением группы риска по дисплазии и неоплазии в сроки пребывания в стационаре, несомненно, актуальная проблема, решаемая в диссертационной работе. Применение браш-биопсии и анализ молекулярных маркеров в дополнение к стандартным диагностическим процедурам может стать перспективным подходом для совершенствования диагностики неопластических изменений и существенным образом повлиять на хирургическую тактику.

Новизна исследования и полученных результатов. Несомненной научной новизной диссертации является создание библиотеки профилей из известных миРНК и мРНК в норме, при дисплазии, при раке желудка с использованием цитологического и морфологического материала, на основе отечественных праймеров (все олигонуклеотиды были синтезированы в АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). В ходе сравнения результатов по десяти миРНК, которые

были использованы для анализа гистологического и цитологического материала установлен ряд различий.

Обоснована возможность снижения агрессивности биопсии в условиях экстренного внутрисветного эндоскопического вмешательства путем замены мультифокальной биопсии на браш-биопсию. Доказано, что цитологического материала, полученного при браш-биопсии слизистой оболочки желудка достаточно для проведения молекулярно-генетического исследования с последующим построением математической модели, которая характеризуется высокой чувствительностью, специфичностью и общей точностью, как в условиях экстренной хирургии, так и при плановом наблюдении. Автором проведена оценка профилей молекулярных маркеров в отдалённом периоде после проведения лечения пациентов с язвой желудка, осложненных кровотечением.

На основании полученных результатов исследования автором разработана хирургическая тактика ведения пациентов - алгоритм динамического эндоскопического наблюдения с применением профилирования по миРНК и мРНК у пациентов с осложнённой язвой желудка, имеющих высокий риск неопластической трансформации. Это позволяет выделить в кратчайшие сроки группу пациентов, нуждающихся в динамическом наблюдении и повторе молекулярно-генетических исследований, либо направить для хирургической операции к абдоминальному хирургу (дисплазия), либо в курацию неоплазии к онкологу.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Полученные автором результаты имеют теоретическую значимость и научно-практическую направленность, они показывают возможность использования гистологического и/или цитологического материала, полученного при эзофагогастродуоденоскопии совместно с определением молекулярного профиля для разделения образцов слизистой оболочки желудка на норму, дисплазию и рак.

На основании молекулярных профилей, полученных из клеточного материала при эндоскопическом исследовании создана библиотека (194 образца гистологического материала, 221 цитологический препарат), которая позволяет

выявлять группы риска по неопластической трансформации. Чувствительность созданной математической модели при использовании гистологического материала при выявлении рака составила 88,57 %, специфичность 100 %, а для дисплазии чувствительность составила 98,40 %, специфичность 94,20 %. Чувствительность созданной математической модели при использовании цитологического материала при выявлении рака желудка составила 97,22 %, специфичность 92,04 %, а для дисплазии чувствительность составила 67,86 %, специфичность – 98,96 %.

Установлено, что материала полученного при браш-биопсии достаточно для проведения молекулярно-генетического исследования, а сама браш-биопсия является безопасной эндоскопической манипуляцией и может быть использована в экстренной внутрисветной хирургии при язвах желудка, осложнённых кровотечением.

Применение браш-биопсии при экстренных эндоскопических исследованиях в случаях язвы желудка, осложнённой кровотечением, позволяет использовать созданную библиотеку для эффективного выявления пациентов с высоким риском прогрессии заболевания в неоплазию слизистой оболочки желудка.

Внедрение разработанного алгоритма предикции неопластической трансформации позволит выделить группу пациентов, в том числе среди больных с язвенными поражениями желудка, осложнёнными кровотечением, которым показано эндоскопическое динамическое наблюдение или хирургическое лечение.

Достоверность полученных результатов. Результаты исследования получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов в различных условиях. Диссертация построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными данными. В диссертационное исследование включены результаты лечения 491 пациента. Дизайн исследования. I этап – наблюдательное поперечное ретроспективное исследование (архивного цитологического и морфологического материала). II этап – наблюдательное продольное проспективное исследование (исследование 125 случаев язв с дисплазией из базы гистологических образцов I этапа). III этап – наблюдательное продольное проспективное исследование. В исследовании у 138

пациентов при эзофагогастродуоденоскопии выявлены язвы желудка, осложненные кровотечением Forrest II В, Forrest II С, из этих пациентов сформированы три группы. Ключевым этапом исследования является создание библиотеки профилей миРНК и мРНК в норме, при раке желудка, при язве с дисплазией, для этого были использованы 194 образца архивного гистологического материала в виде парафиновых блоков и 221 цитологический препарат в виде мазков на предметном стекле. Данные обрабатывались с помощью программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США), MS Excel 2016. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязью выводов и поставленных задач. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, полностью отражают существо вопроса и отвечают целям и задачам, поставленным в работе, обобщают и связывают воедино результаты исследования, позволяют представить работу как законченное исследование.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты диссертационного исследования применяются в работе эндоскопического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» для верификации характера язвенного поражения желудка, осложненного кровотечением, и при формировании групп риска по неопластической трансформации слизистой оболочки желудка. Основные положения диссертационной работы применяются в учебном процессе на кафедре хирургии (ФПК и ППВ) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Материалы диссертационного исследования могут также использоваться в учебном процессе при подготовке студентов, врачей-интернов и клинических ординаторов, аспирантов и врачей-слушателей по профилю «хирургия».

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 11 статей в журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты

диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 6 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus). Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на 8 научных конгрессах, конференциях и форумах.

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации, по его содержанию и оформлению замечаний нет.

Диссертация написана хорошим научным языком и имеет структурную и логическую последовательность в изложении материала. Имеющиеся единичные стилистические ошибки и опечатки, не снижают ее значимость.

Диссертационное исследование соответствует научной специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

Заключение. Диссертационная работа Архиповой Анны Александровны на тему «Динамическое эндоскопическое наблюдение осложненных язв желудка», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена научная проблема, имеющая важное медицинское и социальное значение – динамическое эндоскопическое наблюдение с применением профилирования по миРНК и мРНК у пациентов с осложнённой язвой желудка, имеющих высокий риск неопластической трансформации. В диссертации на основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность которых может квалифицироваться как научное достижение.

По актуальности решаемых проблем, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями и дополнениями

от 01 октября 2018 г. №1168), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9 – «хирургия» (медицинские науки).

Настоящий отзыв и диссертационная работа обсуждены и одобрены на заседании проблемной комиссии по специальности «хирургия» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Протокол №_4_ от «_2_» _марта_ 2022 г.

**Заведующий хирургического
эндоскопического отделения
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии
им. А.В. Вишневского» Минздрава России
доктор медицинских наук по специальностям
14.01.17 – «хирургия»,
профессор**

Старков Юрий Геннадьевич

**Адрес: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27
Телефон: +7(499) 236-82-22; E-mail: ystarkov@mail.ru**

**Подпись проф. Старкова Юрия Геннадьевича
«заверяю»**

**Ученый секретарь ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр хирургии
им. А.В. Вишневского» Минздрава России
доктор медицинских наук**

Степанова Юлия Александровна

117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, тел +7(499) 236-60-94

«05» марта 2022 г.