

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей-филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Короткевича Алексея Григорьевича на диссертацию Архиповой Анны Александровны на тему: «Динамическое эндоскопическое наблюдение осложненных язв желудка», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.9. Хирургия.

Актуальность избранной темы

Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости язвенной болезнью желудка, кровотечение как осложнение и причина госпитализации остаётся обычным явлением. Доброкачественный характер язвы желудка, определённый при гастродуоденоскопии, выполненной в экстренном порядке на высоте кровотечения или в фазе неустойчивого гемостаза, не является постоянной характеристикой патологического процесса ввиду того, что основными задачами экстренного эндоскопического исследования являются определение локализации источника, характера кровотечения и оценка возможности проведения гемостаза. Первичное обследование заканчивается без биопсии из-за опасности рецидива кровотечения. При отсутствии возможности получения гистологического заключения возникает необходимость применения дополнительных методов исследования для уточнения доброкачественного характера язвенного поражения. Учитывая ограничения эзофагогастродуоденоскопии с щипцовой биопсией при язвенных поражениях, осложнённых кровотечением, поиск эффективных инструментов ранней диагностики злокачественной природы язвы желудка продолжается. МикроРНК и мРНК рассматриваются как биомаркеры, которые могут помочь в разделении пациентов с нормой, дисплазией и раком, так как

уровни экспрессии молекулярных маркеров различаются между клетками нормальных тканей и новообразований, неоплазиями разной локализации и гистологического строения. К тому же, они стабильны и легко извлекаются из различных биологических материалов, включая ткани, кровь, кал, слюну, асцитическую жидкость.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и результатов диссертационного исследования

Научные положения, выводы и результаты диссертации основываются на обследовании 491 пациентов.

Диссертационная работа Архиповой А.А. направлена на повышение эффективности эндоскопического наблюдения осложненных язв желудка, имеющих высокий риск неопластической трансформации, с применением профилирования по миРНК и мРНК. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием уместных современных методов исследования, которые позволили получить пригодные для анализа данные.

В достаточной мере диссертантом изложена суть проблемы. Весь объем полученных данных подвергался статистическому анализу в программе Excel (Microsoft, США). Стратификацию образцов на разные группы проводили методом построения дерева принятия решений C-RT (Classification and Regression Tree) и C5.0.

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты доложены на научных конференциях и форумах. Автореферат и публикации в достаточной степени раскрывают содержание диссертации.

Новизна исследований и полученных результатов

Научная новизна проведенного автором исследования заключается в данных об экспрессии миРНК и мРНК, полученных из гастробиоптатов и браш-препаратов. Используются молекулярные маркеры, играющие роль в развитии рака желудка, для выявления не только рака желудка, но и

дисплазии слизистой оболочки желудка. Применен метод построения математической модели, основанный на профилировании молекулярных маркеров (миРНК и мРНК).

Выполнено сравнение результатов по миРНК, которые были использованы для анализа и гистологического, и цитологического материалов. Установлен ряд различий между гистологическим и цитологическим материалом по экспрессии миРНК.

Создана библиотека профилей миРНК/миРНК и мРНК в норме, при дисплазии, при раке желудка с использованием цитологического и морфологического материалов, полученных при эндоскопическом исследовании желудка, а также разработан диагностический алгоритм выявления больных с неопластическими изменениями при осложненной язве желудка.

Предметом исследования стали результаты эндоскопического, морфологического, цитологического и молекулярно-генетического исследований 491 пациента с язвенными поражениями, раком и нормальной слизистой оболочкой желудка. Исследование выполнено с учетом принципов доказательной медицины, использованы статистические методы обработки данных. Установлено, что 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%. Установлено, что 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%. Также подготовлены практические рекомендации обследования пациентов с язвенными поражениями слизистой оболочки желудка.

Практическая значимость результатов исследования и конкретные пути их использования

Практическое значение в диссертации имеет разработка методики предикции неопластической трансформации с использованием профилирования миРНК и мРНК, выделенных из клеточного материала, полученного при эндоскопическом исследовании, которая позволяет выделить группу пациентов, нуждающихся в эндоскопическом динамическом наблюдении.

Автором диссертации доказано, что использование браш-биопсии в случае язвы желудка, осложненной кровотечением, является безопасной эндоскопической манипуляцией, которая позволяет в течение 2 дней определить характер язвенного поражения. Доказано, что браш-препарат, полученный при эзофагогастродуоденоскопии, дает адекватное количество материала для диагностики неоплазии.

Обосновано определение профиля миРНК и мРНК в клеточном материале, полученном при экстренном эндоскопическом исследовании.

Разработанный алгоритм определения групп риска по развитию РЖ целесообразно применять для выявления пациентов с неопластическими изменениями слизистой оболочки желудка, в том числе при обнаружении язвенного поражения желудка, осложнённого кровотечением.

Таким образом, выполнение диссертационной работы вносит вклад в развитие медицинской науки и представляет несомненную ценность для практической эндоскопии и хирургии.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность, замечания по оформлению

Выполненная Архиповой А.А. диссертационная работа носит характер завершённого научного труда, в котором автор четко сформулировала цели и задачи, а выводы и практические рекомендации понятно передают суть

проведенного исследования, научно доказаны, подтверждены достаточным по объему клиническим материалом.

Структура и содержание работы

Диссертация Архиповой А.А. изложена на 217 страницах, построена по традиционному типу, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, из главы собственных результатов, обсуждение полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 255 источниками, из которых 219 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы 78 таблицами и 42 рисунками.

Автор убедительно обосновала актуальность избранной для изучения темы, цель и задачи исследования четко сформулированы и соответствуют названию диссертационной работы, убедительно представлены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автор детально изложила современные представления о риске неопластической трансформации при язве желудка, факторы риска и возможности диагностики. Проанализировав данные о предраковых изменениях слизистой оболочки желудка на молекулярном и морфологическом уровне, А.А. Архипова показала, что на сегодняшний день молекулярные механизмы ответственные за прогрессированием воспалительных поражений, в том числе язвы желудка, в неопластические поражения недостаточно исследованы. Детально рассмотрена эволюция слизистой оболочки в малигнизацию. Глубокий аналитический обзор позволил автору обосновать целесообразность выполнения собственного исследования.

Диссертантом использовались современных диагностических методов. Подробно описаны применяемые технологии браш-биопсии при язве, осложненной кровотечением, молекулярно-генетического исследования,

построение математических моделей, что отражает личное участие автора. В главе «Результаты собственных исследований» представлен анализ собственных результатов. На основании полученных данных автор предложила алгоритм динамического эндоскопического наблюдения с применением профилирования по миРНК и мРНК у пациентов с осложнённой язвой желудка, имеющих высокий риск неопластической трансформации. Показан высокий уровень значимости различий в гистологическом и цитологическом материале при сравнении экспрессии миРНК и мРНК в группах рак/норма, дисплазия/норма, рак/дисплазия что позволяет эффективно разделять образцы. Автор выполняла эзофагогастродуоденоскопию и проводила забор материала методом браш-биопсии и щипцовой биопсии, а также лично участвовала в создании сравнительной базы.

Представляет практический интерес созданная библиотека профилей миРНК/миРНК и мРНК в норме, при дисплазии, при раке желудка с использованием 221 цитологического препарата и 125 гистологических образцов, полученных при эндоскопическом исследовании желудка. Также представляет интерес разработанный алгоритм выявления больных с диспластическими изменениями слизистой оболочки желудка и риском прогрессии заболевания. В главе «Обсуждение» автор анализирует полученные результаты, сравнивает их с данными современной отечественной и иностранной литературы. А.А. Архипова доказала, что несмотря на выявленные различия по экспрессии 10 миРНК, которые были использованы для анализа цитологического и гистологического материала, созданные математические модели характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью, и позволяют эффективно разделять образцы на разные группы как при использовании гистологического, так при использовании цитологического материала.

С практической точки зрения интересны рекомендации дополнить эзофагогастродуоденоскопию с щипцовой биопсией выполнением браш-

биопсии и определением в цитологическом материале профиля миРНК и мРНК, также в постгеморрагическом периоде на анемизированной слизистой использовать хромогастроскопию с 0,5 %-м раствором метиленового синего для улучшения визуализации язвенных поражений.

**Полнота опубликования основных результатов диссертации и
соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам
диссертации**

Все научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, опубликованы в 13 научных работах, в том числе в 11 статьях в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Диссертационная работа прошла убедительную и достаточную апробацию на конференциях и конгрессах различного уровня.

Автореферат соответствует основным разделам диссертационной работы, отражает лаконично и понятно содержание работы.

Принципиальных замечаний к диссертации нет. Однако, имею замечания и вопросы.

1. Цель докторской диссертации, на мой взгляд, много шире формирования алгоритма, но, например, обоснование новой тактики или нового направления в стратификации риска неоплазий
2. Цель исследования и задача 8 практически идентичны
3. Проспективное исследование, на мой взгляд, должно было бы включать наблюдение за теми 49 пациентами с язвенной болезнью или, хотя бы, за теми 7-ю из них, с выявленной дисплазией.
4. Создание библиотеки профилей не может быть выводом, можно

говорить о том, что созданная библиотека оказалась эффективной в чем-то или позволяет с определенным % вероятности стратифицировать пациентов и т.п. (как в выводах 3 и 4).

5. Следовало подчеркнуть или выделить универсальность предлагаемой методики независимо от класса используемого эндоскопа.
6. В современных условиях и требованиях к эндоскопам выполнение витальной хромоскопии ограничено против виртуальной хромоскопии.
7. В практические рекомендации следовало внести данные из алгоритма со стр.151.
8. В 1-й и 2-й группах 7 и 5 человек с выявленной дисплазией. Их судьба по мРНК.
9. Равны ли риски по раку желудка между 1-й и 2-й группами?

Замечания и вопросы ничуть не умаляют значения диссертации, ее содержания и не влияют на заключение.

Заключение

Диссертация 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 научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформировано новое научное направление, изложены новые научно обоснованные решения по стратификации пациентов, включающие алгоритм динамического эндоскопического наблюдения с применением профилирования по миРНК и мРНК при осложнённой язве желудка с высоким риском неопластической трансформации, имеющие важное практическое и социально-экономическое значение для медицины, в частности для хирургии и онкологии.

По актуальности темы, объему исследований, новизне полученных результатов, практической значимости диссертационная работа Архиповой Анны Александровны полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 11.09.2021 № 1539, с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 № 751), предъявляемым к диссертационным работам на соискания ученой степени доктора наук, а ее автор Архипова Анна Александровна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Короткевич Алексей Григорьевич, доктор медицинских наук (14.01.17 Хирургия), профессор, профессор кафедры хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей-филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, почтовый адрес: Россия, 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, проспект Строителей, дом №5, (8-3843)-45-48-73/45-42-19 postmaster@ngiuv.ru, <http://info.ngiuv.ru>

А.Г. Короткевич

«10»_марта__2022г.

Подпись профессора А.Г. Короткевича заверяю

начальник отдела кадров НГИУВ - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

 Т.Г. Генин

« 10 »__марта____2022 г.

