

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Короткевича А.Г. о диссертационной работе Авдеенко Татьяны Владимировны «Роль инфекционной составляющей и воспалительного клеточного инфильтрата при дисплазии и раке желудка», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы исследования. Актуальность ранней диагностики предраковой трансформации слизистой оболочки желудка и ранних раков желудка не вызывает сомнений. До сих пор злокачественные новообразования желудка входят в тройку лидирующих локализаций. На протяжении последнего десятилетия предложены, апробированы и приняты к использованию классификации типа OLGA, позволяющие стандартизировать и адаптировать морфологическую оценку к гастроканцерогенезу, обосновать риск рака желудка у конкретного пациента и выбрать тактику его лечения. Если сегодня роль НР в каскаде Корреа, предложенном в 1984 г. (Correa P. Chronic gastritis as a cancer precursor // Scand. J. Gastroenterol. – 1984. – Vol. 104. – P. 131–136), не вызывает сомнений и одним из направлений гастроканцеропревенции является путь эрадикации НР, то роль вирусов в этом каскаде остается неясной. Известно, что около 70% аденокарцином желудка связаны с НР-ассоциированным хроническим гастритом, при этом развивается карцинома кишечного типа. Несмотря на то, что в настоящее время роль НР в возникновении значительной части случаев рака желудка и MALT-лимфом желудка практически доказана, остается много неясных вопросов относительно не только роли этой бактерии в опухолевой трансформации, но и возможного влияния на механизмы опухолевой прогрессии. Также известно, что вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), является ubiquitous и персистирует в организме в течение всей жизни,

локализуясь, в основном, в В-лимфоцитах. Этот вирус является одним из факторов, инициирующих хроническое воспаление, в том числе в слизистой оболочке желудка. Доказано, что часть из белков ВЭБ принимают участие в злокачественной трансформации инфицированных клеток. Однако вопрос синергизма НР и вирусов в возникновении рака желудка на фоне хронического гастрита остается нерешенным. Особая роль в современном скрининговом подходе к раку желудка отводится эндоскопии. Эндоскопические критерии диагностики хронического гастрита вкупе с адекватной и динамичной морфологической оценкой реструктуризации слизистой оболочки, оценкой типа метаплазии, определения факта НР и их роли в течении гастрита у конкретного пациента, методики усиления изображения в выявлении раннего рака и очагов дисплазии предоставляют уникальные возможности комплексной оценки состояния слизистой оболочки желудка. Задачей современной медицины и онкологии в частности является раннее выявление злокачественной трансформации тканей для их адекватного и своевременного лечения. Поиск маркеров, способных помочь в принятии решения о дополнительных диагностических тестах для подтверждения рака желудка или виде и способе лечения конкретного пациента с уже выявленным раком желудка сегодня крайне востребован. С позиций вышеизложенного, представленная работа является актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов. Впервые выявлена положительная корреляция у больных с диспластическими изменениями СОЖ между титром IgG к ВКА и усилением активности воспаления в СОЖ, а также высокими титрами всех противовирусных иммуноглобулинов (IgG к ВКА, IgA к ВКА, IgG к РА) с наличием НР-инфекции, что свидетельствует об однонаправленном действии *Helicobacter pylori* и вируса Эпштейна-Барр при развитии предраковых изменений. У больных раком желудка выявлена связь наличия высокого титра IgG к ВКА ($\geq 1:320$) в сыворотке крови и высокой вирусной нагрузки ($\lg\text{EBV}/10^5$ более 3) в опухолевой ткани с отсутствием НР-

инфицирования СОЖ. Впервые показано, что высокий титр IgA к ВКА ВЭБ ассоциируется с локализацией рака в кардиальном отделе и теле желудка, а отсутствие IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови у больных раком желудка III-IV стадии является благоприятным прогностическим признаком в плане общей выживаемости.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Работа выполнена на достаточном количестве исследований (106 пациентов) в совокупности с всесторонним анализом современной литературы по рассматриваемым вопросам (изучены работы 101 отечественных и иностранных авторов). В работе использованы современные инструментальные методы вкупе с морфологической оценкой результатов исследований. Это позволило диссертанту представить достаточно обоснованные и достоверные положения, выводы, практические рекомендации. Статистический анализ результатов исследования выполнен на современном уровне с использованием пакета программ STATISTICA 8.0 для Windows.

Материалы диссертации достаточно полно опубликованы в печатных работах (17 публикаций, в т.ч. 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК), многократно апробированы на конференциях и съездах.

Практическая значимость полученных результатов. Полученные результаты исследования позволяют расширить теоретические представления о роли воспалительного инфильтрата СОЖ и инфекционной составляющей в процессе гастроканцерогенеза. Определение уровня IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови больных раком желудка является дополнительным молекулярным фактором прогноза выживаемости больных с III-IV стадией, что позволит оптимизировать тактику лечения данной категории больных. Повышение уровня IgG к ВКА можно рассматривать как прогностический критерий прогрессирования предопухолевой патологии желудка. Наличие высоких титров IgA к ВКА может использоваться как

критерий формирования группы повышенного риска по раку желудка с локализацией в кардиальном отделе и теле желудка.

Мнение о научной работе в целом.

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле на 96 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 8 рисунками.

Диссертация написана в классическом стиле, хорошим языком, грамотно, хотя имеются единичные опечатки.

Цель работы сформулирована конкретно и отражает основную идею исследования. Для достижения намеченной цели сформулированы пять задач исследования.

Во введении автор раскрывает актуальность проблемы, формулирует цель и задачи исследования, которые решались в процессе выполнения диссертационной работы.

В обзоре литературы автор подробно освещает ряд вопросов, касающихся современного представления о заболеваемости раком желудка, роли дисплазии в развитии рака желудка. Т.В. Авдеенко особо выделены нерешенные вопросы прогнозирования течения диспластических процессов в зависимости от наличия инфекции и состав воспалительного клеточного инфильтрата слизистой оболочки желудка.

В целом, обзор литературы написан подробно и отражает высокую эрудицию автора, как врача – клинициста, так и глубокомыслящего исследователя, способного решать задачи современной онкологии.

Во II главе описаны материалы и методы исследования, включающие общую характеристику клинического материала, методы морфологического и вирусологического исследования. В главе нет статистической оценки сопоставимости групп, как и деления по полу. Описание техники введения гастроскопа совершенно не к месту, а вот описания схемы взятия биоптатов, эндоскопических критериев для определения очагов метаплазии, методики

выявления очагов дисплазии явно недостаточно.

В заключении II главы представлены современные методы, которые были использованы при статистической обработке полученных результатов.

Результатам собственных наблюдений посвящена III глава диссертации. Татьяна Владимировна последовательно анализирует показатели гуморального иммунитета в связи с предраковыми изменениями слизистой оболочки, наличием НР и рака. Результаты изложены в простых таблицах, что существенно упрощает как восприятие материала, так и его статистическую оценку.

Обсуждение полученных результатов в главе 4 показывает владение автором материалом и способность к аналитическому мышлению.

Выводы соответствуют поставленным задачам.

Соответствие автореферата и рецензируемой работы

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Тем не менее, имеется ряд замечаний и вопросов к работе.

1. Имеются ли различия в частоте рака желудка по гендерному признаку? Если «да», корректно ли выполнено исследование?
2. Как можно объяснить содружественное действие ВЭБ и НР на этапе предраковых изменений и полный антагонизм у пациентов с раком?
3. «Пангастрит» - что Вы вкладываете в это понятие, чем отличается от атрофически-гиперпластического гастрита и имеет ли место в терминологии OMED?
4. Как Вы понимаете гастрит и можете объяснить «...забор биопсии из патологических участков и перифокально, из условно здоровой ткани...»
5. Всего 4-6 биоптатов, хотя согласно рекомендаций OLGA в диагностике предракового потенциала СОЖ требуется 5 биоптатов только из желудка. Чем обусловлено такое количество и у всех ли пациентов оно было необходимо или достаточно?

6. Как Вы считаете, допустимо ли изучение характеристики клеточного воспаления вне связи с оценкой степени атрофии и КМ
 7. Как эндоскопически оценивались и выявлялись очаги КМ и дисплазии?
 8. Изучались ли вами традиционные ареалы обсемененности НР (пищевод, желудок, 12-п.к.) или фактически исследовались доступные биоптаты?
- Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Авдеенко Татьяны Владимировны «Роль инфекционной составляющей и воспалительного клеточного инфильтрата при дисплазии и раке желудка», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, выполненная под руководством д.м.н. Вусик М.В. и д.м.н., проф. Плешко Р.И., является законченным научным трудом, имеет большое научно-практическое значение, в которой решена важная научная задача, способствующая совершенствованию методов выбора при формировании групп риска среди больных с дисплазией слизистой оболочки желудка, уточняющая прогноз прогрессирования дисплазии и выживаемости больных раком желудка III-IVст. Диссертационная работа Авдеенко Т.В. по актуальности, новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Доктор медицинских наук,
Профессор (14.01.17 – хирургия)

Дата: 19 сентября 2015 г.



А.Г. Короткевич

Сведения: Алексей Григорьевич Короткевич, доктор медицинских наук (14.01.17 – хирургия), профессор кафедры хирургии, урологии и эндоскопии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (654005, г. Новокузнецк, просп. Строителей д. 5, тел. 8 (3843) 536096, alkorot@mail.ru)

Подпись профессора А.Г. Короткевича заверяю,
Начальник отдела кадров ГОУ ДПО «Новокузнецкий ГИУВ»

« 21 » _____ сентября _____ 2015 г.



Т.Г. Генш