

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертацию Бирюкова Андрея Евгеньевича  
«Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности  
дисплазии и раннего рака желудка», представленную на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 14.03.02 - патологическая анатомия

### **Актуальность темы выполненной работы**

Рак желудка занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости и второе место в структуре онкологической смертности среди населения России. Своевременная и качественная диагностика рака желудка напрямую связана с патологоанатомическим исследованием биопсийного и операционного материала. Осуществляя диагностику различных патологических процессов в желудке, врачи-патологоанатомы нередко сталкиваются с объективными трудностями, особенно по биопсийному материалу. Прежде всего, это касается диспластических процессов. Известно, что возникновение дисплазии желудка высокой степени (high grade) обусловлено прогрессивным накоплением аномалий генотипа и фенотипа, что определяет промежуточное положение между нормальным эпителием желудка и раком кишечного типа. Имеющиеся проблемы в определении степени дисплазии, некоторая размытость морфологических критериев и низкая воспроизводимость результатов диктуют необходимость поиска вспомогательных методов. При наличии раннего рака желудка в настоящее время принципиальным моментом является комплексный клинико-морфологический подход для уточнения критериев эффективности эндоскопических органосохраняющих методов лечения и прогноза заболевания. Все вышеперечисленное свидетельствует о значимости и актуальности выбранной темы для диссертационного исследования, о необходимости поиска новых маркеров для оптимизации диагностики заболевания желудка.

## **Научная новизна работы**

В настоящее время в мире предраковым поражениям и раннему раку желудка уделяется все больше внимания, проводятся научные исследования, направленные на изучение различных аспектов данных заболеваний: изучены многие клинические и морфологические особенности, имеются попытки выявления критериев, способных прогнозировать течение и прогноз заболевания. Доказанной считается роль *Helicobacter pylori* в развитии рака желудка. Однако, до настоящего времени отсутствуют научные исследования, направленные на комплексное междисциплинарное изучение дисплазии и раннего рака желудка, также до сих пор отсутствуют надежные морфологические критерии дифференциальной диагностики тяжелой дисплазии и высокодифференцированных аденоинвазионных желудка ранней стадии. Диссертационное исследование автора направлено на решение данной задачи.

В представленной работе впервые в России даны детальные комплексные морфологические, бактериоскопические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики дисплазии и раннего рака желудка кишечного типа, на материале после эндоскопических операций. Изучены клинические особенности эпителиальных опухолей желудка. Автор выделяет 2 пика возрастных групп заболеваемостью дисплазией и ранним раком желудка кишечного типа; выявлена разница между средним возрастом группы с тяжелой дисплазией желудка и ранним раком желудка кишечного типа – 3,4 года. Для дисплазии низкой и высокой степени, раннего рака желудка выделены макроскопические типы в соответствии с Парижской классификацией - наиболее частые из которых 0-IIa и 0-IIp типы.

Предложенная панель антител (цитокератины 7 и 8/18, муцины 1, 2 и 5AC, p53) объективизирует гистологическую дифференциальную диагностику между дисплазией тяжелой степени и ранним раком кишечного типа; выявлены достоверные статистические различия при иммуногистохимическом исследовании с антителами к цитокератину 7, муцинам 1 и 2, а также p53. В работе впервые показана значимость различных методов (окраска по Романовскому Гимзе, иммуногистохимическое исследование и полимеразная цепная реакции в режиме реального времени) выявления *Helicobacter pylori* в раннем раке желудка – при этом ни один из использованных методов не показал 100% чувствительности к данным бактериям.

В исследовании обоснованы принципиально новые подходы к морфологической диагностике дисплазии и раннего рака желудка, в особенности при их эндоскопическом удалении и необходимости оценки эффективности операции и заключающиеся в междисциплинарном характере патологоанатомической диагностики опухолей желудка с необходимой оценкой как клинических данных, так и в дополнительном использовании иммуногистохимического исследования с предложенной автором панелью антител.

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

Автором исследования использован комплексный подход к достижению поставленных в работе задач. Исследование выполнено на достаточном объеме гистологического материала – изучены 135 фрагментов ткани желудка, из которых сформированы четыре группы сравнения: 21 случай с хроническим атрофическим гастритом, 22 – с дисплазией слабой степени, 57 – с дисплазией тяжелой степени и 35 с ранним раком желудка.

При выполнении исследования использован широкий набор современных методов – клинический, гистологический, гистохимический, иммуногистохимический, статистический, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени. Представлены таблицы и качественные микрофотографии. Выбраны корректные методические подходы, использованные для статистической обработки полученных данных.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют сформулированным цели и задачам исследования, обеспечены современной методической базой. Достоверность полученных данных подтверждена достаточными объемами выборок, статистической обработкой данных и успешным внедрением результатов исследования в практику. Материал изложен в ясной логической последовательности и его достоверность не вызывает сомнений.

### **Значимость для науки и практической медицины полученных автором результатов**

Полученные Бирюковым А.Е. результаты имеют несомненную научную новизну, практическую и теоретическую значимость. Основные положения и выводы диссертационной работы развивают и дополняют имеющиеся научные данные о развитии рака желудка через каскад изменений слизистой оболочки от атрофического гастрита к дисплазии (Siddavaram Nagini, 2012; Киотское согласительное совещание по проблеме гастрита, 2014). Разработанный и предложенный алгоритм патологоанатомического исследования дисплазии и раннего рака желудка позволяет выявить степень распространения опухоли в стенке желудка (определить стадию рТ по системе TNM), наличие лимфо-васкулярной инвазии (значимые факторы прогноза). Для этих целей особую роль играет предложенная автором панель антител для иммуногистохимического исследования: десмин (позволяет достоверно

верифицировать мышечную пластинку слизистой оболочки и помогает избежать ошибок при определении глубины инвазии), CD34 и D2-40 (позволяют дифференцировать кровеносные и лимфатические сосуды). Определена доля случаев раннего рака желудка с положительными значениями амплификации гена Her2 (29%). Дан новый взгляд на роль *Helicobacter pylori* в патогенезе рака желудка (которые выявлены лишь в 33,5% случаев раннего рака желудка, и при этом отмечалась низкая обсемененность данными бактериями).

Полученные данные могут быть использованы в практической работе патологоанатомических отделений при исследовании биопсийного и операционного материала желудка и оценке эффективности выполненных эндоскопических операций, что позволит прогнозировать течение заболевания и обосновать применение дополнительных методов лечения.

Разработанный автором алгоритм патологоанатомического исследования раннего рака желудка внедрен в работу патологоанатомического и эндоскопического отделений ГБУЗ «ГКБ №31 ДЗМ» (№01-17/449 от 30.08.2017г.) и успешно используется.

### **Личный вклад соискателя**

Автором самостоятельно проведено планирование и проведение исследования на всех этапах с применением современных методов исследования, включая статистическую обработку и анализ полученных данных, подготовку публикаций и научных докладов. Проанализирована в достаточном объеме отечественная и зарубежная литература по теме исследования.

Результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на международных и всероссийских научных конференциях: 27, 28, 29 и 30 Европейские конгрессы по патологической анатомии (2015г., 2016г., 2017г., 2018г.); VII Всероссийская научно-практическая

конференция «Актуальные вопросы эндоскопии 2016» (Санкт-Петербург, 2016); научная конференция с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (Москва, 2016); научная конференция «Достижения и инновации в современной морфологии» (Минск, 2016); международная конференция «World Congress GI of Endoscopy» (Индия, 2017); V съезд Российского общества патологоанатомов (Челябинск, 2017).

В автореферате и опубликованных работах в полной мере отражены основные положения диссертации. По материалам работы опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук.

Выводы основаны на большом фактическом материале и логично вытекают из результатов, полученных лично автором.

Принципиальных замечаний по диссертации не имею.

## **Заключение**

Диссертация Бирюкова А.Е. является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача – дана характеристика клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей дисплазии и раннего рака желудка.

Результаты диссертационного исследования имеют большое теоретическое и практическое значение для патологической анатомии, онкологии, гастроэнтерологии и хирургии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Бирюкова А.Е. «Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности дисплазии и раннего рака желудка», соответствует требованиям пп. 9 - 14 «Положения о присуждении ученых степеней»

(Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842в редакции от 28.08.2017г. №1024), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 - патологическая анатомия.

доктор медицинских наук по специальности 14.03.02 –  
патологическая анатомия, профессор кафедры  
патологической анатомии Федерального  
государственного бюджетного образовательного  
учреждения дополнительного профессионального  
образования "Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования"  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Ю.Ю. Андреева

Сведения об оппоненте: Юлия Юрьевна Андреева - доктор медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, профессор кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125284, Москва, ул. Поликарпова, д. 10/12

Тел.: +7 (495) 946-00-58; e-mail: pat.rmapo@rmapo.ru

Подпись Андреевой Ю.Ю. заверю  
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России, профессор



Л.М. Савченко

печать