

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Проректор по научной работе**

**ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.**

**Пирогова Минздрава России**

**д. б. н., профессор РАН Д.В.**

**Ребриков**



«19» ноября 2018 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Бирюкова Андрея Евгеньевича на тему: «Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности дисплазии и раннего рака желудка», представленную к защите в диссертационный совет Д 001.004.01 при ФГБНУ НИИМЧ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 — патологическая анатомия.

#### **Актуальность темы диссертации**

Ежегодно в России от рака желудка умирает около 35000 человек, при этом в течение года после диагностики заболевания умирает 50% больных несмотря на применение всех существующих методов лечения. На сегодняшний день, только диагностика рака желудка на I стадии (ранний рак желудка) позволяет достичь практически 100% показателей выживаемости. Кроме того, диагностика раннего рака желудка позволяет использовать органосохраняющие методы лечения, не приводящие к инвалидизации пациентов по сравнению с «классическими» оперативными методами

лечения. Литературные сведения по вопросам малигнизации эпителиальных опухолей желудка разрознены и посвящены либо клиническим аспектам дисплазии и рака желудка либо морфологическим характеристикам рака желудка без акцента на раннюю стадию. Необходимость исследования дисплазии и раннего рака желудка определяется потребностью мультидисциплинарного изучения вопросов малигнизации предраковых поражений слизистой оболочки желудка. Кроме того, осуществляющиеся современные эндоскопические методы лечения опухолей желудка требуют разработки алгоритма патологоанатомического исследования данных заболеваний, позволяющих провести комплексную клинико-морфологическую оценку, которая позволит в конечном итоге провести оценку эффективности проведенного лечения и, соответственно, определить дальнейшую клиническую тактику ведения пациента. Учитывая выше изложенное, тема диссертационного исследования А.Е. Бирюкова «Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности дисплазии и раннего рака желудка» является актуальной.

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

Автором впервые выявлены клинико-морфологические особенности и установлена высокая значимость иммуногистохимических маркеров (СК 7, 8/18, Мис -1, -2, -5АС и p53), объективизирующих патологоанатомическую диагностику дисплазии и раннего рака желудка.

Впервые установлены значимые клинические характеристики дисплазии и раннего рака желудка. Так, 60% случаев с дисплазией и ранним раком желудка относятся к 0-IIa и 0-IIb макроскопическим типам, 13% - к сочетанному макроскопическому типу; средний возраст у больных с дисплазией желудка низкой степени 64,3лет, высокой степени – 63,8лет, с ранним раком желудка - 67,2лет.

Впервые показано, что частота инфицированности *Helicobacter pylori* при раннем раке желудка составляет 1/3, при этом ни один из использованных методов идентификации бактерий (бактериоскопический, иммуногистохимический и молекулярно-генетический) не дал 100% чувствительности.

Впервые установлена частота встречаемости мутации гена KRAS (составила 5%) и гена BRAF (ни в одном случае не встретилась) в раннем раке желудка.

Впервые установлено, что дисплазия желудка тяжелой степени и ранний рак желудка кишечного типа обладают значимыми отличиями при иммуногистохимическом исследовании: для CK7, Мис-1 и p53 характерно нарастание количества экспрессирующих клеток в ряду «дисплазия желудка тяжелой степени – РРЖ кишечного типа», а для Мис-2 – снижение в том же ряду.

#### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа по изучению клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей дисплазии и раннего рака желудка выполнена на достаточном количестве материала – было изучено 135 образцов ткани желудка. Для решения поставленных задач в работе использован комплекс современных методов: клинико-морфологические, гистологические, гистохимические, бактериоскопические, иммуногистохимические, морфометрические, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени. Проведена адекватная статистическая обработка данных. Достоинством работы являются проведенные клинико-морфологические сопоставления, которые позволили автору выявить различия тяжелой дисплазии и раннего рака желудка кишечного типа. Ценным и информативным было определение чувствительности выявления *Helicobacter pylori* тремя различными методами. Все это позволило автору в

полном объеме охарактеризовать клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей дисплазии и раннего рака желудка и сформулировать логичные выводы, которые следуют из полученных результатов. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций сомнений не вызывает.

### **Значимость для науки и практики данных, полученных автором**

Полученные автором систематизированные данные о характере экспрессии белков, ассоциированных с опухолевыми клетками, расширяют научные представления о морфогенезе дисплазии и раннего рака желудка. Предложенная иммуногистохимическая панель антител открывает новые возможности для дифференциальной диагностики дисплазии желудка тяжелой степени и раннего рака желудка кишечного типа. Разработанный автором алгоритм патологоанатомического исследования биопсийного и операционного материала с опухолевыми поражениями желудка, включая ранний рак, позволяет отразить значимые критерии, необходимые для стадирования заболевания и определения тактики лечения.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы**

Полученные в работе научно-практические данные о клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностях дисплазии и раннего рака желудка рекомендуется использовать на курсах повышения квалификации для врачей-патологоанатомов на базе высших учебных заведений медицинского профиля, а также в практической деятельности патологоанатомических бюро (отделений). Результаты диссертационного исследования внедрены в работу патологоанатомического и эндоскопического отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница Департамента здравоохранения Москвы».

## Личный вклад автора

Автор самостоятельно проанализировал отечественную и зарубежную литературу по теме исследования, детально охарактеризовал клинко-морфологические и молекулярно-генетические особенности дисплазии и раннего рака желудка с применением современных методов. Автор самостоятельно провел анализ, статистическую обработку полученных данных и подготовил к печати публикации.

Текст диссертации изложен на 141 странице машинописного текста, написан хорошим литературным языком по традиционной схеме. Работа содержит 27 таблиц и проиллюстрирована 45 рисунками высокого качества. Список литературы включает 181 российских и зарубежных источников.

Автореферат и публикации в полном объеме отражают задачи и полученные результаты исследования.

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 4 – 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. Результаты исследования доложены на 9 международных и всероссийских конгрессах и конференциях.

Принципиальных замечаний к работе нет.

## Заключение

Диссертационное исследование Бирюкова Андрея Евгеньевича «Клинко-морфологические и молекулярно-генетические особенности дисплазии и раннего рака желудка», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 — патологическая анатомия, выполненная под руководством д.м.н., профессора Михалевой Людмилы Михайловны, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача - охарактеризованы клинко-морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-

генетические особенности дисплазии и раннего рака желудка. Результаты исследования имеют важное научно-практическое значение для патологической анатомии, эндоскопии и онкологии. По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Бирюкова Андрея Евгеньевича соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в редакции от 28.08.2017г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 — патологическая анатомия.

Отзыв на диссертацию Бирюкова Андрея Евгеньевича обсужден и одобрен на заседании кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол №8 от 16.11.2018г.).

Заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, профессор \_\_\_\_\_

О.Д. Мишнев

Подпись д.м.н., профессора Мишнева О.Д. заверяю

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
доктор медицинских наук, доцент \_\_\_\_\_



О.Ю. Милушкина

Адрес: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

Телефон: +7 (495) 628-44-53, +7 (495) 627-29-44 e-mail: rsmu@rsmu.ru