

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной работе
ФГБНУ

«Федеральный исследовательский центр
«Красноярский научный центр
Сибирского отделения

Российской академии наук»

д.м.н., профессор

Э.В. Каспаров

2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» о научно-практической значимости диссертации Кизимовой Ольги Александровны на тему: «Клинико-морфологические особенности хронического гастродуоденита у пациентов с перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Актуальность темы выполненной работы

В настоящее время считается общепризнанным, что оптимальным методом профилактики рака желудка является своевременная диагностика и лечение предраковых изменений. В этой связи проблеме атрофического гастрита уделяется огромное внимание. Несмотря на очевидность полиэтиологической природы гастрита, основное внимание в этом вопросе до сих пор направлено преимущественно на изучение роли инфекции *Helicobacter pylori*. Конечно открытие и исследование *Helicobacter pylori* привело к революции в изучении канцерогенеза, но другие этиологические факторы пока остаются в тени этих взглядов. В частности, возможное действие дуоденогастрального рефлюкса на персистенцию хронического воспаления в желудке заслуживает большое внимание. Не случайно Российская гастроэнтерологическая ассоциация в 2024 году опубликовала рекомендации, в которых обратила внимание в том числе на значимость проблемы билиарного гастрита. Вместе с тем современных квалифицированных работ в этой области до настоящего времени недостаточно. В этой связи представленное диссертационное исследование является безусловно актуальным.

Связь работы с планом соответствующей отрасли наук

Представленная диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка новизны и ценность полученных автором результатов

В результате проспективного клинико-морфологического и иммуногистохимического обследования пациентов автор впервые установила, что выполнение холецистэктомии ассоциировано с появлением дуоденогастрального рефлюкса и развитием билиарного гастрита, а сопутствующая инфекция *Helicobacter pylori* осложняет течение патологии.

В ходе динамического мониторинга выявлено, что пациенты с сочетанным воздействием патологического дуоденогастрального рефлюкса и инфекции *Helicobacter pylori* имели более стойкий диспепсический синдром, который был устойчивым во время проводимого лечения.

Проспективное морфологическое исследование выявило у пациентов с билиарным гастритом соединительнотканые и сосудистые изменения в слизистой оболочке с прогрессированием атрофических процессов в желудке.

Новым является установление по итогам динамического исследования у пациентов с билиарным гастритом увеличения экспрессии маркеров эндотелия и кишечной пролиферации в эпителиоцитах в теле и антральном отделе желудка иммуногистохимическим методом.

Выявлена положительная корреляция между биомаркерами CD34 и CDX2 с формированием причинно-следственной связи между пациентами с сочетанным воздействием *Helicobacter pylori* и дуоденального содержимого и повышением предраковых изменений в условиях хронического воспаления в слизистой оболочке желудка.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Методический уровень работы заслуживает уважения. Автор в полной мере реализовала весьма сложный и трудоемкий план проспективного исследования в ходе которого первоначально до холецистэктомии были отобраны 100 пациентов, распределенные на три группы: первая группа 35 больных без выраженных клинических и эндоскопических проявлений гастрита, вторая группа - 35 пациентов с дуоденогастральным рефлюксом и инфекцией *Helicobacter pylori*, третья группа – 30

человек с билиарным гастритом без *Helicobacter pylori*. До холецистэктомии этим пациентам были проведены полноценное клиническое обследование с детальным изучением клинической симптоматики, психического статуса и качества жизни, РН-импедансометрия, эндоскопическое обследование, качественное морфологическое исследование слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки после окраски гематоксилином и эозином, по Гимзе, по Ван-Гизону, альциановым синим; иммуногистохимическое изучение слизистой оболочки желудка с определением показателей экспрессии Ю-67, CD-X2, VEGF, CD-34, Fas/CD95. В полном объеме эти диагностические процедуры были повторены всем пациентам через 6 и через 12 месяцев после холецистэктомии. *Helicobacter pylori* определялся быстрым уреазным тестом и иммунохроматографическим методом в кале. Первая группа пациентов в качестве лечения получала лечебное питание, вторая и третья группы больных — препарат УДХК в дозе 10 мг/ кг в течение 3 месяцев.

Основные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания работы. Методы исследования, использованные в диссертации, современны и соответствуют поставленным цели и задачам, а объем материала достаточен для получения обоснованных выводов и формулировки практических рекомендаций. Методологический уровень работы позволил в полном объеме решить задачи, поставленные в диссертации.

Полученный фактический материал статистически обработан с использованием современных методов статистического анализа, что дало возможность автору сформулировать выводы, представляющие собой новые научные данные. Практические рекомендации обоснованы, информативны, значимы для практического здравоохранения.

Результаты исследования полностью отражены в автореферате и 11 научных работах, 4 из которых опубликованы в изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Кизимовой Ольги Александровны изложена на 196 страницах компьютерного текста. Диссертация включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, полученные результаты собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы, содержащий 188 источников, из которых 161 на иностранных языках и 27 работ на отечественном. Работа иллюстрирована 45 рисунками и 40 таблицами.

Во введении представлена актуальность темы, обозначены цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту.

Первая глава «Обзор литературы» состоит из современных представлений о дуоденогастральном рефлюксе, билиарном гастрите, представлены сведения о факторах риска и механизмах развития билиарного гастрита, обсуждается проблема сочетанного повреждения слизистой оболочки *Helicobacter pylori* и патологическим рефлюксом, подходы к диагностике и лечению данного заболевания. Обзор литературы содержит анализ достаточного количества источников и свидетельствует о хорошей осведомленности диссертанта в исследуемом вопросе.

Во второй главе «Материалы и методы» представлена характеристика пациентов и объем проведенного обследования, даны критерии включения и исключения, описаны методы обследования пациентов, включая забор биопсийного материала слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованиями.

В третьей главе представлены результаты собственного исследования. Описана подробно сравнительная характеристика обследованных групп в зависимости от статуса *Helicobacter pylori* и билиарного гастрита, данные морфологического обследования биопсийного материала с использованием иммуногистохимических технологий (маркеры клеточной пролиферации Ki67, транскрипционного фактора CDX-2, эндотелиальные маркеры (VEGF и CD-34), маркеры апоптоза FAS/CD95 и *Helicobacter pylori*). Все изучаемые показатели оценивались в проспективном наблюдении через 6 и 12 месяцев после проведенного оперативного вмешательства. Работа содержит демонстративные рисунки и таблицы, в которых наглядно представлены основные полученные результаты исследования.

В четвертой главе представлено обсуждение полученных результатов, которые изложены ясным и понятным языком, включая сравнительный анализ полученных данных с результатами аналогичных зарубежных и отечественных исследований. Автор убедительно обосновывает научную новизну своих выводов.

В заключении обобщены полученные результаты проведенной научной работы. Выводы изложены обоснованно, вытекают из содержания диссертации и резюмируют основные ее положения.

Диссертация Кизимовой О.А. оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертации и авторефератов.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Представленная к защите диссертационная работа Кизимовой Ольги Александровны имеет важное значение для решения актуальной задачи – канцеропревенция в отношении рака желудка в гастроэнтерологии. Работа формировалась в соответствии с реализацией указа президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», который направлен на снижение смертности от злокачественных новообразований, раннюю детекцию, профилактику и терапию. Теоретическая значимость работы заключается в том, что одновременное воздействие патологического дуоденогастрального рефлюкса и инфекции *Helicobacter pylori* на СО желудка приводит к прогрессированию тяжести гастрита с увеличением предраковых состояний желудка.

Практическая значимость в работе заключается в устранении *Helicobacter pylori* положительного статуса у пациентов с планируемой холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни, целесообразности диагностики и лечения дуоденогастрального рефлюкса для уменьшения риска развития метапластической атрофии и рака желудка.

Личный вклад автора

Автором проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи работы. Автором самостоятельно разработан оригинальный опросник, осуществлен набор исследуемой группы пациентов, проанализированы клиничко-anamnestические данные, результаты лабораторного и инструментального обследования пациентов, включая биопсийный материал СО гастродуоденальной области исходно и в проспективных точках наблюдения. Проведена статистическая обработка полученных результатов исследования, сформулированы научные выводы и практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в работе практического здравоохранения, а именно в амбулаторно-поликлиническом звене врачами-гастроэнтерологами. Полученные результаты и основные положения диссертации могут быть включены в учебные программы профессионального и дополнительного профессионального образования по специальности гастроэнтерология и диетология.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в полном соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертации и авторефератов ГОСТ Р 7.0.11-2011. Диссертационная работа

выполнена на высоком научно-методическом уровне и представляет собой объемное, целостное и полезное научное исследование. Статистическая обработка проведена с использованием современных статистических методов. К достоинствам проведенного исследования можно отнести его новизну и научно-практическую значимость. В Диссертационной работе приведены практические рекомендации по применению полученных результатов и сформулированных выводов. Стилистические опечатки не влияют на общую оценку данной работы, ее научной и практической значимости.

Принципиальных замечаний по представленной диссертации нет.

В процессе изучения работы возникли вопросы:

1. С чем связано использование в вашей работе термина гастродуоденит?
2. Укажите пожалуйста, какие конкретные изменения эндоскопической и гистологической картины двенадцатиперстной кишки отмечались вами у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом?
3. Является ли желчь необычным субстратом для желудка? Возможно ли понятие нормальный дуоденогастральный рефлюкс?
4. Существует ли патофизиологическая модель, объясняющая синергизм действия *Helicobacter pylori* и желчи на слизистую оболочку желудка?

Вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы, и не снижают ее научно-практическую значимость.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кизимовой Ольги Александровны на тему: «Клинико-морфологические особенности хронического гастродуоденита у пациентов с перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых квалифицируется как новое решение актуальной научнопрактической задачи изучения влияния патологического дуоденогастрального рефлюкса на слизистую оболочку желудка у пациентов с положительным статусом *Helicobacter pylori* и желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию, что имеет важное значение для клинической медицины, в частности, для гастроэнтерологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени

И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) утвержденного приказом ректора № 0692 [Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утверждёнными приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.24 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кизимова Ольга Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Отзыв обсужден и одобрен на межлабораторном заседании ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, протокол № 143 от «10» 02 2025 г.

Заведующий клиническим отделением
патологии пищеварительной системы
ФГБНУ «ФИЦ КНЦ СО РАН», обособленное
подразделение Научно-исследовательский
институт медицинских проблем Севера
Доктор медицинских наук (3.1.18. - Внутренние болезни),
профессор

Цуканов Владислав Владимирович

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»

660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

Телефон: +7(391) 228-06-62

E-mail: impn@impn.ru

Web-сайт: <https://ksc.krasn.ru>

