

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Тарасовой Ларисы Владимировны на диссертацию 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 диссертации

Желчнокаменная болезнь характеризуется устойчивым ростом заболеваемости в мире, что придает значимость данной проблеме. «Золотым стандартом» лечения желчнокаменной болезни является лапароскопическая холецистэктомия, после которой у части пациентов развивается постхолецистэктомический синдром. Патология гастродуоденальной области является одним из частых проявлений, возникающих после удаления желчного пузыря. Потеря резервуарной функции, нарушение нейрогуморальной регуляции способствуют увеличению частоты заброса дуоденального содержимого в желудок, что может приводить к обострению либо развитию функциональных и органических заболеваний органов гастродуоденальной зоны, а также к предраковым изменениям. Частая и длительная экспозиция дуоденального содержимого в желудке приводит к возникновению билиарного гастрита. Последствия билиарного рефлюкс-гастрита заключаются в развитии атрофии, кишечной метаплазии и рака желудка, что неблагоприятно сказывается на экономике страны и населения в целом, снижая качество жизни пациентов. При этом рак желудка занимает ведущее место среди всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, обуславливая значимое социально-экономическое бремя, включая расходы на госпитализацию, диагностику, лечение.

На сегодняшний день известно, что *Helicobacter pylori* и дуоденогастральный рефлюкс являются этиологическими факторами в развитии хронического гастрита. В то же время, имеющиеся немногочисленные данные о влиянии *Helicobacter pylori* на течение билиарного гастрита противоречивы. Одни исследования отмечают связь между патологическим дуоденогастральным рефлюксом и развитием *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита, другие же, напротив, считают патологический дуоденогастральный рефлюкс и *Helicobacter pylori* независимыми факторами в отношении развития патологических состояний желудка.

Вышеизложенное определило актуальность темы диссертационного исследования О.А. Кизимовой, целью которого являлось изучение клинико-морфологических и

иммуногистохимических особенностей хронического гастродуоденита у пациентов с перенесенной холецистэктомией по поводу желчнокаменной болезни.

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

Работа выполнена на клинической базе кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» в период с 2022 по 2024 гг. Научно-исследовательская работа выполнена в соответствии с этическими требованиями с применением современных методов исследования. В диссертационной работе четко определена цель исследования, для достижения которой сформулированы соответствующие задачи. Изученные группы больных (100 пациентов с желчнокаменной болезнью и перенесенной холецистэктомией) достаточны для решения поставленных задач. Использованы современные методы, среди которых стоит выделить иммуногистохимическое исследование с целью дифференцировки клеточных структур. Автором был разработан адекватный дизайн исследования, получен достаточный материал и применены методы статистической обработки. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, логично вытекают из полученных автором данных.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность данных обусловлена применением полноценной диагностики, включая клиническое, лабораторно-инструментальное, гистологическое исследования и использование оптимальных методов статистического анализа, полученных на всех этапах исследования, с целью выявления характерных особенностей течения заболевания.

Автором изучены клинико-морфологические особенности слизистой оболочки желудка в зависимости от статуса *Helicobacter pylori* и наличия билиарного гастрита. Полученные данные клинической картины при сочетанном воздействии инфекции *Helicobacter pylori* и патологического дуоденогастрального рефлюкса имели высокую интенсивность жалоб у пациентов. Доказано, что хронический гастродуоденит у пациентов с сочетанным воздействием патологического дуоденогастрального рефлюкса и инфекции *Helicobacter pylori* характеризуется более выраженными изменениями соединительнотканых структур, характеризующиеся увеличением отека собственной пластинки и фовеолярной гиперплазии покровно-ямочного эпителия со значительным прогрессированием атрофии. Впервые подробно изучены иммуногистохимические маркеры у когорты больных с хроническим гастродуоденитом, которые заключались в выраженной положительной экспрессии биомаркеров CD34 и VEGF в эндотелии сосудов в

сочетании с увеличением CDX2, CD95 и Ki67 в клеточном инфильтрате и железах антрального отдела у пациентов со смешанным гастродуоденитом. Автором установлена прямая корреляционная связь между эндотелиальным маркером CD34 и маркером кишечной пролиферации CDX2 в антральном отделе через 6 месяцев и в теле желудка через 12 месяцев после холецистэктомии, что еще раз подчеркивает взаимосвязь между активной сосудистой васкуляризацией и кишечной метаплазией в слизистой оболочке желудка и сопряжена с явлениями трансформации по пути метапластической атрофии и предраковых процессов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты исследования, проведенного Кизимовой О.А., имеют важное теоретическое и практическое значение. Проведенные автором исследования позволили предположить, что активация маркеров апоптоза, кишечной пролиферации и ангиогенеза в сочетании с хроническим воспалением СО желудка приводит к увеличению плотности сосудов и создает предпосылки для развития неопластических процессов и, возможно, с последующей трансформацией в рак желудка.

Практическая значимость не вызывает сомнений, так как работа направлена на совершенствование ранней диагностики и профилактики неопластических процессов в слизистой оболочке желудка. Сформулированные в диссертационной работе основные положения доложены на научно-практических конференциях и представлены в научно-практических журналах. В качестве подтверждения значимости работы для науки и практики результатом настоящего исследования является тот факт, что они внедрены в практическую работу ЛПУ г. Санкт-Петербурга, а также в учебный процесс ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности
3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, а именно: п.8 - Заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки; п.11 - Заболевания печени и билиарной системы.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По результатам исследования Кизимовой О.А. опубликовано 11 научных работ, среди которых 1 обзорная индексируется в международных базах данных (Scopus, Web of Science), 2 научные статьи опубликованы в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, 3 статьи – иные публикации по результатам исследования, 5 публикаций – в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа выполнена в классическом стиле изложена на 196 страницах печатного текста, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, полученные результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, а также список сокращений и условных обозначений, список литературы. Работа иллюстрирована 45 рисунками и 40 таблицами. Список литературы содержит 188 литературных источников, из которых 27 работ отечественных и 161 зарубежных авторов.

Во введении работы автор подчеркивает важность и актуальность обсуждаемой темы, а также обозначает вопросы, требующие дальнейшего анализа. Автором четко сформулирована цель работы и вытекающие из нее задачи.

В главе 1 «Обзор литературы» автором обсуждаются современные патогенетические звенья билиарного гастрита, а именно роль эндотелиальной дисфункции, кишечной метаплазии при сочетанной *Helicobacter pylori*-инфекции. Представлены данные о компонентах дуоденального рефлюктата и их особенности влияния на слизистую оболочку желудка. Также описываются алгоритмы диагностики химического гастрита, особенности гистопатологических изменений билиарного гастрита, применение расчетных индексов и возможные подходы к терапии.

Глава 2 «Материалы и методы» предоставляет исчерпывающее описание всех этапов проведенного исследования. Описан дизайн клинической части работы, критерии включения и исключения, характеристика пациентов, методы, использованные в работе в особенности применение иммуногистохимических маркеров. Число пациентов и дизайн исследования соответствуют целям и задачам исследования.

Глава 3 «Результаты собственного исследования» последовательно изложены в соответствии с поставленными задачами. Дана подробная сравнительная характеристика обследованных групп в зависимости от статуса *Helicobacter pylori* и билиарного гастрита, данных морфологического обследования биопсийного материала с использованием иммуногистохимических технологий (применение маркеров пролиферации Ki67, транскрипционного фактора CDX-2, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF, эндотелиального маркера CD-34 и маркера апоптоза FAS/CD95 и маркера *Helicobacter pylori*). Все изучаемые показатели оценивались в проспективном наблюдении через 6 и 12 месяцев после проведенного оперативного вмешательства. Полученные результаты тщательно документированы. Работа содержит демонстративные рисунки и таблицы, в которых наглядно представлены основные полученные результаты исследования.

В главе 4 «Обсуждение полученных результатов» систематизируются наиболее значимые результаты диссертационного исследования. В заключении обобщены и проанализированы результаты собственного исследования. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Диссертация Кизимовой О.А. представляет собой самостоятельный, завершённый труд. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертационной работы О.А. Кизимовой соответствует требованиям к объёму и форме, полностью отражает основные полученные результаты.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в полном соответствии с необходимыми требованиями. В Диссертационной работе приведены практические рекомендации по применению полученных результатов и сформулированных выводов.

Стилистические опечатки не влияют на общую оценку данной работы, её научной и практической значимости.

В процессе изучения работы возникли вопросы:

1. Наблюдали ли Вы разницу в эндоскопической и морфологической картине слизистой оболочки желудка в зависимости от пола пациента и длительности анамнеза желчнокаменной болезни?
2. В практических рекомендациях Вы указываете, что пациентам с желчнокаменной болезнью и показанием для проведения плановой лапароскопической холецистэктомии необходимо проводить первичную диагностику *H. pylori* и при наличии положительного результата проводить эрадикационную терапию в предоперационном периоде. Какие показания к плановой холецистэктомии Вы имеете в виду? Нужно ли, на Ваш взгляд, проводить диагностику *H. pylori* с целью последующей эрадикационной терапии всем пациентам с желчнокаменной болезнью, при отсутствии противопоказаний к антибактериальной терапии, с целью профилактики развития предраковых изменений слизистой оболочки желудка, которые Вы описываете в своей работе?

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

Заключение

Таким образом, на основании изучения диссертационной работы 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, можно утверждать, что по своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, диссертация является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи - влияние патологического дуоденогастрального рефлюкса на слизистую оболочку желудка у пациентов с положительным статусом *Helicobacter pylori* и желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию, имеющей важное значение 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 24.05.2024 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.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук
(3.1.18. внутренние болезни), доцент,
заведующая кафедрой госпитальной терапии
ФГБОУ ВО «Чувацкий государственный
университет имени И. Н. Ульянова»,
заведующая отделением гастроэнтерологии
БУ Чувашской Республики «Республиканская
клиническая больница» Министерства
здравоохранения Чувашской Республики



Тарасова

Тарасова Лариса Владимировна

Подпись доктора медицинских наук, доцента Л.В. Тарасовой заверяю:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувацкий государственный университет имени И. Н. Ульянова»
Адрес: 428015, Россия, Чувашская республика, г. Чебоксары, Московский пр-т, д.15
Телефон: +7(8352) 58-30-36; сайт: office@chuvsu.ru;

Подпись руки заверяю	<i>Тарасова Л.В.</i>
Начальник отдела делопроизводства ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»	
	И.А. Гордеева
6 февраля 20	25 г.