

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Научно-исследовательского института клинической хирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федорова Евгения Дмитриевича на диссертационную работу Лозовой Валерии Витальевны на тему: «Эндоскопическая диагностика гастритоподобного варианта первичных неходжкинских лимфом желудка», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация соискателя ученой степени В.В. Лозовой посвящена улучшению качества эндоскопической диагностики гастритоподобного варианта первичных неходжкинских лимфом (НХЛ) желудка. Интерес к этой теме вызван целым рядом причин. Первичные НХЛ желудка являются наиболее распространенным вариантом экстранодального поражения при лимфомах, частота распространения которых растет и составляет не менее 38,7% среди всех лимфом. К наиболее распространенным морфо-иммунологическим типам первичных НХЛ желудка относятся два варианта. Диффузная В-крупноклеточная лимфома занимает второе место после аденокарциномы среди всех злокачественных новообразований желудка и характеризуется быстрым прогрессированием опухолевого процесса и менее благоприятным прогнозом для пациента. В-клеточная лимфома маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистой оболочкой (MALT) характеризуется более благоприятным индолентным характером течения болезни.

Усовершенствование и появление новых методов эндоскопической диагностики - метода, который служит ведущим в визуальной оценке изменений слизистой оболочки желудка, способствует выявлению злокачественных новообразований данной локализации на ранних стадиях опухолевого процесса. Наибольшую дифференциально-диагностическую сложность при проведении эндоскопического исследования вызывает гастритоподобный вариант первичных НХЛ желудка, при котором макроскопические изменения слизистой оболочки нередко интерпретируются врачами-эндоскопистами как неспецифические воспалительные поражения, что, в свою очередь, приводит к

неправильной тактике лечения пациентов и прогрессированию опухолевого процесса.

Отсутствие дифференциально-диагностических критериев, характерных для гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка, их макроскопической классификации, а также оптимального алгоритма эндоскопической диагностики пациентов с подозрением на гастритоподобный вариант первичных НХЛ желудка, представляют собой сложную проблему в онкологии, требующую более тщательного изучения, чему и посвящено данное диссертационное исследование.

Структура и содержание диссертационной работы

Представленное для оппонирования диссертационное исследование изложено в традиционном виде и состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, двух глав результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 157 страницах печатного текста, иллюстрирована 35 таблицами и 68 рисунками. В списке литературы содержится 282 источника, из них 239 зарубежных и 43 отечественных изданий.

Во введении автор освещает актуальность избранной темы исследования, приводя данные о распространенности первичных НХЛ желудка, об отсутствии дифференциально-диагностических эндоскопических критериев, характерных для данной группы неоплазий, отмечает неуклонный рост заболеваемости за последние десятилетия, чем обосновывает необходимость предпринятой работы. Хотелось бы видеть во введении более, чем 6 литературных ссылок, 4 из которых сделаны на работы учреждения, где собственно и выполнена работа.

В первой главе приведен анализ литературы по проблеме. Он написан хорошим литературным языком, логичен и последователен. Анализ отечественных и зарубежных литературных источников представляется достаточно полным. Обзор отражает актуальные данные об этиологии, патогенезе, классификации и диагностике первичных НХЛ желудка.

Вторая глава, посвящённая материалам и методам исследования, написана подробно, хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками. Представлена подробная информация о распределении больных в зависимости от морфо-иммунологического варианта и макроскопического типа опухоли, а также в зависимости от инфицированности *H. pylori*. Подробно изложена информация о применявшихся методах эндоскопической и морфо-иммунологической диагностики и вариантах получения биопсийного материала. Из текста диссертации понятно, что исследования выполнялись на эндоскопическом

оборудовании различных фирм производителей – компании «Олимпас», «Фуджифильм» и «Пентакс», что делает работу общедоступной для врачей-эндоскопистов, практикующих на различном оборудовании, отличающимся контрастностью и четкостью изображений. Для проведения сравнительного анализа и статистической обработки данных все больные распределены на 2 группы: в основную группу вошли 43 больных с «первичными НХЛ желудка», в контрольную – 99 больных с вариантами злокачественных гастритоподобных поражений желудка, сопоставимых по численности с основной группой, а именно – 35 (24,7%) больных с перстневидноклеточным раком желудка, 33 (23,2%) – с аденокарциномой желудка и 31 (21,83%) – с нейроэндокринной опухолью желудка.

Третья глава освещает эндоскопическую семиотику и комплексную диагностику гастритоподобного варианта первичных неходжкинских лимфом желудка. В данной главе на основании анализа результатов комплексной эндоскопической диагностики разработана эндоскопическая классификация гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка, выделены основные дифференциально-значимые эндоскопические признаки, характерные для данной группы неоплазий – макроскопический тип опухоли, особенности локализации и мультицентричность поражения, оценка демаркационной линии, наличие и тип микродепрессий в структуре опухоли, особенности изменений ямочного и сосудистого рисунков, оценка подвижности и эластичности тканей при инструментальной пальпации опухоли, эндосонографические особенности. В зависимости от особенностей макроскопической картины опухоли все пациенты с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка были разделены на 4 группы: 1) первичные НХЛ желудка по типу атрофического гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*; 2) первичные НХЛ желудка по типу эрозивного гастрита; 3) первичные НХЛ желудка по типу гиперпластического гастрита; 4) первичные НХЛ желудка по типу комбинированного гастрита, сочетающего в себе признаки, характерные для разных макроскопических типов гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка. В ходе выполнения настоящего исследования у пациентов с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка осуществлялась оценка статуса инфекции *H. pylori*, играющего, по данным литературы, ведущую роль в патогенезе развития MALT-лимфом желудка. По результатам цитологического исследования биоптатов опухолевой ткани, *H. pylori* была обнаружена лишь у 12 из 43 пациентов (28%) с MALT-лимфомой желудка, что ставит под сомнение ведущую роль инфекции *H. pylori* в патогенезе развития первичных НХЛ желудка, однако,

из-за малого числа больных в анализируемых группах, статистическая достоверность не была получена, что может являться основанием для дальнейшего проведения исследований, направленных на изучение этиологии заболевания. Также в исследовании произведена оценка чувствительности, специфичности и диагностической точности различных уточняющих методов эндоскопической диагностики в определении основных макроскопических признаков, характерных для гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка. На основании полученных результатов, несмотря на различные показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности методов уточняющей эндоскопической диагностики – осмотр в режиме узкоспектральной визуализации (NBI, BLI, LCI, i-scan), близкого фокуса (Close focus mode), оптического увеличения (ME-WLI) и сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения (ME-NBI/BLI/LCI/i-scan), автором было показано, что при исключение из алгоритма исследования лишь одного из методов уточняющей эндоскопической диагностики может приводить к неправильной интерпретации выявленных изменений, что указывает на необходимость именно комплексного подхода в проведении эндоскопического осмотра. В работе также произведен анализ информативности методов получения биопсийного материала в морфо-иммунологической верификации диагноза. Так, информативность первичной щипцовой биопсии составила 67,4%, что в 32,6% наблюдений потребовало проведение повторной биопсии методами глубокой ступенчатой биопсии, информативность которой составила 78,6% и в 7,0% наблюдений – эндоскопической резекции слизистой оболочки (ЭРС) и частично подслизистого слоя, информативность которой составила 100%. Полученные данные свидетельствуют о том, что результаты первичной биопсии могут носить ложно-отрицательный характер, что является важным основанием для проведения повторных эндоскопических исследований. Глава иллюстрирована большим количеством рисунков, что повышает её достоверность.

В четвертой главе описано значение комплексного эндоскопического исследования в дифференциальной диагностике гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка. В данной главе автор наглядно демонстрирует важность проведения комплексного эндоскопического исследования у пациентов с различными морфо-иммунологическими вариантами злокачественных гастритоподобных поражений желудка для правильной интерпретации выявленных изменений слизистой оболочки желудка во время выполнения эзофагогастродуоденоскопии и проведения дифференциальной диагностики с

такими заболеваниями, как перстневидноклеточный рак, аденокарцинома и нейроэндокринные опухоли желудка, по визуальной эндоскопической картине мимикрирующие как под неспецифические воспалительные заболевания желудка, так и под гастритоподобный вариант первичных НХЛ желудка. Большое количество рисунков и таблиц облегчает чтение и делает работу наглядной и более убедительной.

В главе «Заключение» диссертантом обобщены и проанализированы полученные результаты, которые полностью отражают сущность проделанной работы. Автор предоставил тщательный анализ результатов настоящего исследования, представил оптимальный эффективный алгоритм проведения комплексного эндоскопического исследования у пациентов с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка.

Выводы диссертации достаточно аргументированы, основаны на полученных результатах и соответствуют целям и задачам исследования. Практические рекомендации могут быть использованы в деятельности онкологических отделений.

Научная новизна исследования

Диссертация В.В.Лозовой является оригинальным научным исследованием, важным для современной медицины. Диссертационная работа отличается новизной как по характеру исследованных в ней задач, так и по содержанию разработанных механизмов их решения, полученных выводов и результатов. Впервые в Российской Федерации на значительном клиническом материале подробно изучены эндоскопические особенности макроскопической картины опухоли пациентов с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка. Проведена сравнительная оценка показателей чувствительности, специфичности и диагностической точности отдельных методов уточняющей эндоскопической диагностики в определении дифференциально-значимых критериев, характерных для гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка, на основании чего разработан оптимальный и эффективный алгоритм проведения эндоскопического исследования.

На большом клиническом материале (142 пациента с различными формами злокачественных гастритоподобных заболеваний желудка) автором произведен анализ результатов комплексного эндоскопического исследования с применением всех современных методов уточняющей диагностики, определены основные дифференциально-диагностические критерии, характерные для гастритоподобного варианта первичных НХЛ

желудка, позволяющие проводить дифференциальную диагностику с различными морфоиммунологическими вариантами гастритоподобных поражений желудка.

Обоснованность и достоверность результатов, выводов и практических рекомендаций исследования

Достаточный объем клинического материала (142 пациента с различными формами злокачественных гастритоподобных заболеваний желудка), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2019г. по 2023г.), качественный проспективный анализ, всесторонняя и тщательная оценка роли современных уточняющих методов эндоскопической диагностики – осмотр в режимах узкоспектральной визуализации, близкого фокуса, оптического увеличения, сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения, эндосонографическое исследования, а так же методов получения биопсийного материала – стандартная щипцовая, глубокая ступенчатая биопсия, эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭРС) и аспирационная тонкоигольная биопсия опухоли под контролем эндосонографического исследования, морфоиммунологическая диагностика морфологического материала, а также использование современных методов статистической обработки данных делают полученные результаты достоверными. Выполненная работа дает ответы на важные практические вопросы. Выводы и практические рекомендации логичны и полностью обоснованы полученными результатами. В работе использованы современные методы статистической обработки данных, что говорит в пользу их достоверности.

Положения, выносимые на защиту, являются научно обоснованными, подтверждены тщательным анализом клинических данных, патоморфологическими заключениями и статистическими расчетами. Разработанные в диссертационной работе рекомендации вытекают из проведенных автором исследований, теоретически обоснованы, а также учитывают современные положения отечественных и зарубежных исследователей по проведенной тематике и отражают новые подходы в дифференциальной диагностике гастритоподобных злокачественных новообразований желудка. Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, полностью отражают существо вопроса и отвечают целям и задачам, поставленным в работе.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов диссертации

Результаты диссертационного исследования имеют большую научно-практическую ценность и могут быть использованы в работе многопрофильных стационаров и специализированных отделений, в клинической практике всех специалистов, занимающихся эндоскопией. Разработанная тактика комплексной эндоскопической диагностики позволяет своевременно устанавливать диагноз гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка и проводить дифференциальную диагностику с доброкачественными и злокачественными гастритоподобными поражениями желудка, что позволило существенно увеличить частоту выявления гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка на ранней стадии опухолевого процесса и привело к улучшению отдаленных результатов лечения данной группы пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы не вызывают сомнений, с учетом достаточного числа пациентов, включенных в исследование. В работе предложены эффективные методы эндоскопической диагностики пациентов с подозрением на гастритоподобный вариант первичных НХЛ желудка, которые помогают установить правильный диагноз на ранней стадии опухолевого процесса и, тем самым, приводят к улучшению отдаленных результатов лечения данной группы пациентов.

Полученные в ходе работы данные используются в работе отделения эндоскопического консультативно-диагностического центра ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ. По теме диссертационной работы опубликовано 4 печатных работы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в них отражены основные материалы исследования.

Замечания по диссертации

Замечания, возникшие во время анализа диссертационной работы В.В. Лозовой не являются принципиальными и не снижают общую положительную оценку проведенного исследования.

Заключение

Диссертационное исследование Лозовой Валерии Витальевны «Эндоскопическая диагностика гастритоподобного варианта первичных неходжкинских лимфом желудка» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, выполненной

на высоком научном уровне, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи – разработан оптимальный алгоритм проведения комплексного эндоскопического исследования для своевременной диагностики гастритоподобного варианта первичных неходжкинских лимфом желудка на ранней стадии опухолевого процесса и дифференциации данной группы неоплазий с гастритоподобными поражениями желудка. По актуальности, объему проведенного исследования и научной новизне и полученным автором результатам, работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Научно-исследовательского института клинической хирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор

Контакты: № телефона +7 (499) 431 6741
e-mail: efedo@mail.ru



Е.Д. Федоров

Подпись профессора Е. Д. Федорова заверяю.
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
к.м.н., доцент



О. М. Демина

Дата «05» 04 2024 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Тел.: +7 (495) 434-84-64 e-mail: uchsovet@rsmu.ru
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1