

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Романюка Анатолія Миколайовича на дисертаційну роботу

Серги Тетяни Вілоріївни на тему: «Поширеність, морфологічна оцінка метапластичних та диспластичних змін епітелію при стравоході Барретта, їх зв'язок з хронічним *Helicobacter Pylori* асоційованим гастритом», подану у спеціалізовану вчену раду Д 35.600.03 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія

Актуальність теми дисертації

На сьогодні досить сталим є факт, що розвиток стравоходу Барретта досить часто інтерпретується як передраковий процес. Тому вивчення факторів ризику та поширеності цієї патології серед населення є важливим для лікарів. Актуальним є виявлення відмінностей шлункової та кишкової метаплазії епітелію стравоходу, яка при цьому розвивається.

Разом з тим, суперечливими є повідомлення про зв'язок стравоходу Барретта із хронічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом. Відсутні дані про зв'язок патології з іншими передраковими станами шлунку: хронічним атрофічним гастритом та кишковою метаплазією епітелію слизової шлунку. Тому уточнення зв'язків стравоходу Барретта з хронічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом, хронічним атрофічним гастритом з кишковою метаплазією епітелію, віком та статтю дасть можливість передбачити ризик виникнення пухлинного процесу в епітелії стравоходу.

Усі зазначені дані засвідчують, що робота серги Т.В. присвячена актуальній проблемі патоморфології, а саме, детальному вивченню поширеності, морфологічної оцінки метапластичних та диспластичних змін епітелію при стравоході Барретта та їх зв'язку з хронічним *Helicobacter Pylori* асоційованим гастритом.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами

Представлена дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії № 1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України «Сучасна патоморфологічна диференційна діагностика доброякісних та злоякісних пухлин» державний реєстраційний номер 0115U003850 (термін виконання 2015 – 2019 р.) та «Критерії диференційної діагностики пухлин та передпухлинних змін в органах та їх прогностичне значення» державний реєстраційний номер 0120U100006 (термін виконання 2020 – 2022 р.).

Наукова новизна одержаних результатів

У процесі виконання роботи автором виявлено відмінності у результатах комплексних та рутинних езофагогастродуоденоскопій: різна частота гістологічного підтвердження ендоскопічного заключення (98% і 71%), різна частота виявлення метаплазії епітелію стравоходу ($p < 0,05$) та статистично однакова ($p > 0,05$) частота виявлення дисплазії метаплазованого епітелію стравоходу. Виявлено відмінності у зв'язках шлункової та кишкової метаплазії з чоловічою статтю та віком. Показаний тісний зв'язок кишкової метаплазії епітелію стравоходу із чоловічою статтю, тоді як шлункова метаплазія епітелію стравоходу зв'язку зі статтю не має. Шлункова метаплазія епітелію стравоходу частіше трапляється після 30 років, кишкова - після 60 років.

У роботі показано, що ризик кишкової метаплазії епітелію стравоходу знижується за наявності у пацієнта хронічного *Helicobacter pylori* асоційованого гастриту без атрофії слизової шлунку порівняно із пацієнтами без *Helicobacter pylori* або з атрофією слизової шлунку. Також виявлено, що ризик виникнення стравоходу Барретта знижується у три рази у пацієнтів із хронічним атрофічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом у порівнянні із пацієнтами без *Helicobacter pylori* або без атрофії слизової шлунку.

Серга Т.В. показала, що хронічний атрофічний гастрит з кишковою метаплазією епітелію підвищує ризик кишкової метаплазії епітелію стравоходу в два рази та знижує ризик шлункової метаплазії епітелію.

На основі проведених досліджень дисертанткою розроблено модель визначення ризику розвитку кишкової метаплазії епітелію стравоходу на основі виявлених зв'язків із *Helicobacter pylori*, кишковою метаплазією епітелію шлунку, віком та статтю, що дозволить предбачити ймовірність наявності стравоходу Барретта у конкретного пацієнта та диференційовано рекомендувати проведення комплексного ендоскопічного обстеження стравоходу.

Теоретичне значення результатів дослідження

Результати дисертаційного дослідження поглиблюють сучасні уявлення про морфогенез розвитку стравоходу Барретта і уточнюють дані літератури про підвищений ризик виникнення стравоходу Барретта у чоловіків та осіб старше 60 років.

Практичне значення одержаних результатів

Автором запропонована модель ризику розвитку стравоходу Барретта, що дозволить виявити групу пацієнтів жінок до 60 років із хронічним атрофічним гастритом з кишковою метаплазією епітелію шлунку та відсутністю *Helicobacter pylori*, які мають високий рівень ризику стравоходу Барретта, та групу чоловіків старше 60 років без кишкової метаплазії епітелію шлунку та наявністю *Helicobacter pylori*, які мають низький рівень ризику стравоходу Барретта

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації

Сформульовані в дисертації положення, висновки і рекомендації базуються на достатній кількості патоморфологічних біопсійних досліджень (7396 пацієнтів), яким проведено комплексну відеоезофагогастродуоденоскопію гастроскопами Olympus із взяттям біоптатів слизової оболонки стравоходу та шлунку за період 2010 – 2018 роки. Також у дослідження включено 2660 пацієнтів, яким було проведено рутинну відеоезофагогастродуоденоскопію з біопсією слизової стравоходу та гістологічним дослідженням. Окрім того,

досліджено стравоходи 168 померлих осіб із використанням забарвлення макропрепарату стравоходу метиленовим синім і водним розчином Люголю та гістологічним дослідженням некропсій. У слизовій оболонці стравоходу оцінювали наявність метапластичних, диспластичних, запальних змін.

У слизовій оболонці шлунку визначали наявність, ступінь та стадію атрофії за OLGA, наявність та вираженість кишкової метаплазії епітелію при забарвленні гематоксиліном та еозином, при забарвленні за Гімзою виявляли *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Довірчі інтервали (ДІ) частот розраховувались для рівня значущості $p=0,05$.

Перевірка розподілу кількісних показників на нормальність проводилась з використанням критерію Шапіро-Уїлка та за допомогою описової статистики. При порівнянні середніх арифметичних використано t-критерій Стьюдента. Для порівняння незалежних сукупностей при відхиленні розподілу від нормального використано W-критерій Вілкоксона, U-критерій Манна-Уїтні.

Порівняння номінальних даних проводилося за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона, розраховувався коефіцієнт спряженості Пірсона (C), скоректоване значення (C'), сила зв'язку оцінювалась за шкалою Чеддока. Для виявлення відмінностей в групах за віком проведено множинне порівняння груп.

Для кількісної оцінки ймовірності захворювання за наявності факторів ризику розраховано показник відношення шансів (ВШ). Модель розрахунку ризику кишкової метаплазії епітелію стравоходу створено з використанням логістичного регресійного аналізу. Відмінності показників вважалися статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$.

Сучасні статистичні методи обробки результатів, які проводилася окремо для випадків шлункової і кишкової метаплазій епітелію стравоходу, із використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 21 та пакету MedStat забезпечили достовірність положень, висновків та практичних рекомендацій, які автор сформулювала у своїй роботі.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті

Основні положення дисертаційної роботи повністю викладені в 11 наукових працях: в 5 статтях у наукових фахових журналах України, які індексуються міжнародними наукометричними базами; 1 з них включена в базу Web of science, 5 робіт у матеріалах конференцій різних рівнів, 1 інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №277-2018 «Морфологічна діагностика стравоходу Барретта».

В авторефераті лаконічно і чітко викладені матеріали дисертаційної роботи, її основні положення, висновки і практичні рекомендації.

Результати роботи були представлені і обговорені на VIII Міжнародному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, Україна, 2019) – публікація тез, доповідь; XIII науково - практичній конференції молодих вчених і студентів ТГМУ ім. Абуали ибни Сино з міжнародною участю (м. Душанбе, Таджикистан, 2018) – публікація тез; International Student Conference «Health and Social Sciences» (Riga, Latvia, 2017) – публікація тез; IV міжнародній науково – практичній конференції студентів та молодих вчених «Наука та медицина: сучасний погляд молоді» (м. Алмати, Казахстан, 2017) – публікація тез; 86-й науково - практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, Україна, 2017) – публікація тез., міжкафедральному засіданні кафедр патологічної анатомії №1, патологічної анатомії №2, описової та клінічної анатомії, гістології та ембріології, оперативної хірургії та топографічної анатомії, судової медицини та медичного права Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, 2020).

Оцінка змісту дисертації

Дисертація оформлена згідно «Основних вимог до дисертацій та авторефератів дисертацій» ДАК України. Дисертація викладена державною мовою на 182 сторінках машинопису. Робота складається із анотацій українською

та англійською мовами, переліку публікацій здобувача, зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Основна частина роботи ілюстрована 40 рисунками і 27 таблицями. Перелік цитованої літератури включає 150 інформаційних джерела (з них 116 написані латиницею).

Дисертант у вступі, у відповідності до встановлених завдань, розкриває сутність і стан проблеми стравоходу Барретта, її значущість для практичної медицини, обґрунтовує необхідність проведення такого дослідження, висвітлює основні положення дисертації, а також чітко формулює мету та завдання дослідження.

В огляді літератури висвітленні сучасні та історичні уявлення про стравохід Барретта явища метаплазії шлункового та кишкового типу. Огляд змістовний, насичений новітніми даними, з аналізом сучасного стану проблеми. У розділі «Матеріали і методи дослідження» дисертант обґрунтовує вибір груп пацієнтів для дослідження. Надається описання використаних методик морфологічних досліджень, які застосовані у процесі виконання роботи. Достовірність отриманих результатів засвідчується ґрунтовно проведеним математично-статистичним методом, параметри якого відповідають сучасним вимогам.

Результати власних досліджень автор починає з опису поширеності метапластичних та диспластичних змін епітелію стравоходу в досліджуваній вибірці за результатами ендоскопічного та гістологічного досліджень при проведенні комплексної езофагогастроуденоскопії кожному пацієнту у залежності від статі, від віку. Аналізує динаміку виявлення стравоходу Барретта при аутопсії померлих, показує поширеність аденокарциноми стравоходу у вибірковій сукупності пацієнтів, яким проведено езофагогастроуденоскопію.

Розділ 4 присвячений дослідженню інформативності комплексних та рутинних ендоскопічних досліджень стравоходу за результатами гістологічного дослідження біоптатів епітелію стравоходу. У цьому розділі автор показує частоту виявлення метапластичних та диспластичних змін епітелію стравоходу за

результатами ендоскопічного та патогістологічного досліджень при проведенні рутинних езофагогастродуоденоскопій.

У п'ятому розділі Тетяна Вілоріївна показує зв'язок між метапластичними змінами епітелію стравоходу, дає характеристику груп пацієнтів, у яких досліджено зв'язок наявності метапластичних змін та інфікуванням *Helicobacter pylori*. Завдяки цьому їй вдалося виявити та проаналізувати зв'язок шлункової, кишкової метаплазії епітелію стравоходу з інфікуванням *Helicobacter pylori*.

Шостий розділ висвітлює зв'язок метапластичних змін епітелію стравоходу з хронічним атрофічним гастритом і кишковою метаплазією шлунку та демонструє модель визначення ризику розвитку стравоходу Барретта. На численному матеріалі дається характеристика пацієнтів у групах дослідження, показується зв'язок наявності метапластичних змін епітелію стравоходу з хронічним атрофічним гастритом і кишковою метаплазією епітелію шлунку. Даються результати виявлення та аналіз зв'язку шлункової, кишкової метаплазії епітелію стравоходу з хронічним атрофічним гастритом, шлункової, кишкової метаплазії епітелію стравоходу з кишковою метаплазією епітелію шлунку. Пропонуються особливості оцінювання ризику розвитку метапластичних змін слизової стравоходу в моделі логістичної регресії, яка включає фактори: інфікування *Helicobacter pylori*, атрофія та кишкова метаплазія епітелію шлунку, стать, вік.

У сьомому розділі «Аналіз та узагальнення результатів» проведено співставлення даних світової літератури з результатами, отриманими у дисертаційній роботі.

Такий аналіз переконливо демонструє актуальність роботи, що рецензується, у зв'язку з недостатньою кількістю глибоких морфологічних досліджень, присвячених стравоході Барретта. Це обумовлено тим, що тривалий час у клініцистів не було адекватних патоморфологічних критеріїв раннього прогнозування прогресування стравоходу Барретта, а також малігнізації цієї патології в аденокарциному. У цьому розділі дисертантка показала, що їй вдалося вирішити актуальне питання патологічної анатомії щодо патоморфологічних

критеріїв прогресування стравоходу Барретта за допомогою морфологічного дослідження та створена модель розрахунку ризику кишкової метаплазії епітелію стравоходу з використанням логістичного регресійного аналізу.

Розділи ілюстровані вдалими малюнками та таблицями.

Шість висновків, які завершують дисертаційну роботу, повністю відповідають завданням, котрі були поставлені перед дисертантом. Вони лаконічні і логічно витікають із змісту дисертації.

Узагальнення результатів дисертаційної роботи дало автору можливість формулювати практичні рекомендації щодо діагностичної тактики при наявності досліджуваної патології у хворого. Пропонується, у випадку підозри на прогресування морфологічних змін обов'язково проводити розрахунки ризику кишкової метаплазії епітелію стравоходу з використанням логістичного регресійного аналізу.

Список використаних джерел достатній для висвітлення відомих досягнень за досліджуваною проблемою і оформлений згідно вимог ДАК України.

У додатках наведені необхідні матеріали, які засвідчують достовірність проведених досліджень.

У цілому дисертаційна робота написана грамотно, стиль викладу матеріалів досліджень, наукових положень, висновків і практичних рекомендацій забезпечує доступність їх сприйняття. Розділи достатньо ілюстровані таблицями, діаграмами, мікрофотографіями.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

Принципових зауважень до змісту, оформлення і стилю дисертації та автореферату немає. Разом з тим:

1. У тексті дисертації зустрічаються окремі граматичні, стилістичні та технічні негаразди (с.28, 31, 45, 53, тощо).

2. У розділі дисертації «Аналіз та узагальнення результатів» бажано дати узагальнюючу патогенетичну схему впливу досліджуваних факторів на розвиток стравоходу Барретта та можливість малігнізації цієї патології.

3. У висновках давати скорочення не рекомендується.

4. Матеріали дисертаційної роботи недостатньо широко запроваджені у практичну діяльність патологоанатомів, ендоскопістів, гастроентерологів та навчальну роботу кафедр патологічної анатомії.

Зроблені зауваження не зменшують позитивної оцінки роботи у цілому.

Окрім того, варто зупинитися на окремих дискусійних питаннях:

1. Як Ви можете пояснити те, що кишкова метаплазія епітелію стравоходу зв'язана з чоловічою статтю, а шлункова метаплазія такого зв'язку немає?

2. Чому при інфікуванні *Helicobacter pylori* ризик виникнення стравоходу Барретта знижується?

3. Чому шлункова метаплазія епітелію стравоходу виникає рідше при хронічному атрофічному гастриті з кишковою метаплазією епітелію шлунку?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційної роботи мають практичне значення і можуть використовуватися в практичній роботі лікарів-ендоскопістів, гастроентерологів, патологоанатомів та при викладанні патоморфології студентам вищих навчальних медичних закладів.

Визначена в дисертаційному дослідженні сукупність факторів ризику розвитку кишкової метаплазії епітелію при стравоході Барретта дозволяє виділити пацієнтів, для яких достатнім є рутинне ендоскопічне обстеження в білому світлі, та тих, які потребують застосування додаткових ендоскопічних методів візуалізації, що може бути використаним в ендоскопічних кабінетах, гастроентерологами для оцінки прогнозу перебігу зазначеної патології, а також для вибору оптимальної тактики лікування таких хворих.

Результати дисертаційного дослідження з позитивним ефектом впроваджені в практичну роботу лише у двох лікувальних закладах та одному науково-практичному центрі профілактичної та клінічної медицини при походженні тематичних кусів лікарями для підвищення кваліфікації.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Серги Тетяни Вілоріївни «Поширеність, морфологічна оцінка метапластичних та диспластичних змін епітелію при стравоході Барретта, їх зв'язок з хронічним *Helicobacter Pylori* асоційованим гастритом», яка подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, є завершеною самостійною працею. В роботі отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальне наукове та практично значуще завдання з розробки клініко-морфологічних критеріїв прогнозування, прогресування стравоходу Барретта, які мають суттєве значення для патологічної анатомії.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю і достовірністю висновків та положень, достатнім обсягом публікацій дисертація Серги Тетяни Вілоріївни «Поширеність, морфологічна оцінка метапластичних та диспластичних змін епітелію при стравоході Барретта, їх зв'язок з хронічним *Helicobacter Pylori* асоційованим гастритом» повністю відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України від 19.08.2015 № 656, від 30.12.2015 № 1159, від 27.07.2016 № 567) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, а її авторка заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри патологічної анатомії

Сумського державного університету

доктор медичних наук, професор

Анатолій РОМАНЮК

