

## **ОТЗЫВ**

оппонента на диссертацию Жилиной Альбины Александровны на тему «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинико-генетические особенности, критерии прогнозирования, подходы к лечению», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни

### **Актуальность избранной темы**

Проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) занимает обособленное положение в практике учёных и врачей многих стран мира, что связано, в первую очередь, с ростом распространенности ГЭРБ, широким спектром предъявляемых пациентами жалоб, в том числе и «внеэзофагеального» характера, развитием таких серьезных осложнений, как пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода, а также продолжительностью консервативной терапии и в ряде случаев неизбежностью хирургического вмешательства.

В основе патогенеза ГЭРБ лежит нарушение двигательной функции пищевода и желудка, а также защитных механизмов, таких, как антирефлюксная барьерная функция гастроэзофагеального соединения и нижнего пищеводного сфинктера, эзофагеальный клиренс, нормальная резистентность слизистой оболочки пищевода, своевременное удаление желудочного содержимого, контроль кислотообразующей функции желудка, что может быть обусловлено генетическими факторами индивидуума. При этом в настоящее время обсуждаются интимные молекулярные механизмы развития патологии (работа нейромедиаторов, цитокинов и других регуляторных, биологически активных веществ), изучение которых представляет диагностический, терапевтический, профилактический интерес. Генетические исследования могут стать основой персонифицированного подхода к ведению пациентов этой категории.

Высокая распространённость, снижение качества жизни, кумулятивный эффект временной и стойкой утраты трудоспособности у больных ГЭРБ играют значительную роль в сокращении продолжительности жизни населения и социально-экономическом бремени для государства в целом.

Поиск новых звеньев патогенеза и установление клинико-эпидемиологических и генетических особенностей гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни у жителей Забайкальского, выявление предикторов развития заболевания, обоснование тактики таргетной терапии представляют несомненный научный и практический интерес, таким образом, диссертация Жилиной Альбины Александровны актуальна и значима для науки и практической медицины.

### **Научная новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором впервые проведено комплексное исследование клинико-эпидемиологических, генетических особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края в зависимости от этнической и половой принадлежности пациентов, тяжести течения патологии. Автором впервые предложено обоснование программ индивидуализированной терапии с учетом генетического исследования цитохрома P 450 2C19.

Установлено, что среди жителей Забайкальского края частота встречаемости еженедельных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и распространенность поражений слизистой оболочки пищевода зависят от этнической и половой принадлежности пациентов: еженедельные пищеводные проявления ГЭРБ реже встречаются у бурят, чем у лиц, не относящихся к данному этносу, эрозивный эзофагит с одинаковой частотой встречается в обеих группах, но более характерен для мужчин, не относящихся к бурятскому этносу, чем для женщин.

Впервые доказано, что у лиц, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, проживающих на территории Забайкальского края, заболевание в 63% случаев протекает на фоне патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса, в остальных случаях патология ассоциирована со слабокислыми и слабощелочными рефлюксами, при этом частота внепищеводных проявлений ГЭРБ выше в когорте пациентов со слабощелочным характером рефлюксата, что регистрируется преимущественно у больных с поражением лор-органов.

Во взаимосвязи с клинико-морфологическими проявлениями ГЭРБ, характером рефлюксата автором впервые проведено детальное изучение частоты генотипов интерлейкина 1 $\beta$  полиморфных локусов T31C и T511C, интерлейкина 10 A1082G, интерлейкина 12 $\beta$  A1188C, бета 3-субъединицы G-белка 825C/T. Установлено, что для лиц без клинических и

инструментальных признаков заболевания характерен генотип интерлейкина 10 G1082G.

Жилиной А.А. доказана возможность прогнозирования риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в том числе ее эрозивной формы, путем комплексного анализа антропометрических данных, пола и возраста пациента, а также носительства генетических полиморфизмов генов.

Впервые на территории Забайкальского края определена распространенность быстрых и ультрабыстрых метаболитов ингибиторов протонной помпы.

В патогенетической взаимосвязи с изменением активности ответа на применение ингибиторов протонной помпы, ассоциированным с полиморфными вариантами генотипов CYP2C19, автором продиктована целесообразность генотипирования полиморфных локусов CYP2C19 с целью персонализированного подбора и дозирования препаратов.

#### **Теоретическая и практическая значимость**

В исследовании раскрыты клиничко-патогенетические, эпидемиологические, генетические особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края. Автором дана характеристика заболевания в зависимости от типа рефлюксата, приведены дополнительные факторы риска развития патологии, включая рефлюкс-эзофагит.

Проведение рН-импедансометрии у пациентов с патологией лор-органов позволит своевременно верифицировать диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и определить тип рефлюкса, данный факт будет способствовать разработке программ индивидуализированной терапии.

Полученные автором результаты обуславливают необходимость определения генетического полиморфизма цитохрома P 450 у пациентов с ГЭРБ с целью оптимизации подхода в выборе ингибитора протонной помпы, дозы назначаемого препарата.

Результаты диссертации внедрены в учебный процесс кафедр поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, госпитальной терапии и эндокринологии, терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России и лечебно-диагностическую практику поликлинических подразделений ГАУЗ «Клинический медицинский

центр» г. Читы и гастроэнтерологического отделения ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы», а также могут явиться основой для внесения дополнений в клинические рекомендации по диагностике и ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

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

В диссертационном исследовании использованы современные и информативные клинические, лабораторные и инструментальные методы, отвечающие актуальным требованиям. Задачи, обусловленные целью работы, поставлены корректно и в полной мере раскрыты в выводах диссертации. Проведен анализ достаточного для получения достоверных данных клинического материала. Адекватность проведенного статистического анализа с использованием комплекса современных статистических методов свидетельствует о высоком уровне доверия к сделанным выводам.

Основные результаты диссертации опубликованы в 22 печатных работах, из них 13 статей – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 1 депонируемая научная работа.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация Жилиной А.А. является хорошо спланированным законченным научным исследованием. Диссертация выполнена согласно требованиям, изложена в классическом стиле – состоит из введения, глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», четырех глав результатов собственных исследований, «Обсуждение полученных результатов», выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка условных сокращений и списка литературы, который включает 279 источников (56 отечественных и 223 зарубежных). Общий объем диссертации – 200 печатных страниц, содержит 44 таблицы и 24 рисунка.

Введение включает актуальность темы исследования, степень разработанности проблемы, из которых логично вытекают цель и задачи диссертации. Научные положения отражают полученные результаты и выводы исследования.

Анализ обзора литературы изложен последовательно, полно и освещает эпидемиологию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, роль зондовых методов исследования в диагностике патологии, значение полиморфизма

генов IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12,  $\beta$ 3-субъединицы G-белка в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, цитохрома P450 – в метаболизме ингибиторов протонной помпы, возможность терапевтического использования, автор выделяет проблемы, требующие решения, на основе чего формулирует цель и задачи исследования.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит описание объекта исследования, применяемых клинических, лабораторных, инструментальных методов, детально представлен статистический анализ. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрено этическим комитетом.

Главы собственных исследований содержат подробное описание полученных автором результатов. Детально проанализированы клинко-эпидемиологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края, полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов,  $\beta$ 3-субъединицы G-белка у лиц этой категории, клинко-генетические предикторы развития патологии. Представленные клинические примеры демонстрируют возможность применения полученных данных в практическом здравоохранении. Всестороннее изучение клинко-эпидемиологических и генетических особенностей ГЭРБ у жителей Забайкальского края позволило установить факторы, оказывающие влияние на развитие заболевания, продемонстрировать обоснованность тактики таргетной терапии.

Полученные автором результаты сопоставлены с данными литературы в главе VII.

Выводы полностью отражают суть диссертационного исследования и соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации имеют высокую ценность для ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и своевременной диагностики пищеводных и внепищеводных проявлений, осложнений патологии, оптимизации терапии с оценкой характера рефлюксата, использованием суточной рН-импедансометрии, определением генетического полиморфизма цитохрома P 450 при выборе ингибитора протонной помпы и/или дозы назначаемого препарата.

Содержание автореферата отражает основные положения диссертации, оформлен по требованиям ВАК Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Немногочисленные орфографические и стилистические ошибки не снижают научной ценности работы.

Не исключаю, что в процессе дальнейшей работы над проблемой могут стать актуальными следующие моменты:

1. Углубленное изучение этнических причин различной частоты встречаемости ГЭРБ у жителей Забайкалья;

2. Разработка регионарной программы выявления осложненного течения ГЭРБ на ранних стадиях заболевания,

### **Заключение**

Диссертационное исследование Жилиной Альбины Александровны «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиничко-генетические особенности, критерии прогнозирования, подходы к лечению» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком уровне с применением комплекса современных методов исследования, в которой содержится решение научной проблемы по установлению клиничко-эпидемиологических, генетических особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края с определением предикторов развития патологии и обоснованием тактики таргетной терапии. Полученные автором репрезентативные материалы позволили сформулировать положения, которые в совокупности можно квалифицировать как научное достижение, имеющее теоретическое и практическое значение для науки и медицины в целом.

Диссертационная работа Жилиной Альбины Александровны «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиничко-генетические особенности, критерии прогнозирования, подходы к лечению» соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, а именно п. 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», п. 3 «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов», п. 5 «Совершенствование и оптимизация

лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Диссертация Жилиной Альбины Александровны «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинико-генетические особенности, критерии прогнозирования, подходы к лечению» соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (ред. от 11.09.2021), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Профессор кафедры поликлинической терапии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Московский государственный медико-  
стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор  
Тел: 8 (985) 920 8342  
127473. г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1  
[Leonid.borisl@gmail.com](mailto:Leonid.borisl@gmail.com)



Лазебник Л.Б.

Данные о докторе медицинских наук, профессоре  
Лазебнике Л.Б. заверяю:

Ученый секретарь МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Заведующий кафедрой госпитальной терапии №1  
лечебного факультета, заслуженный врач России,  
Лауреат Премии Правительства РФ, Заслуженный  
работник высшей школы РФ, доктор медицинских  
наук, профессор



Васюк Ю.А.

«18» мая 2022 г.