

## ОТЗЫВ

**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 темы.** Диссертационная работа Жилиной Альбины Александровны посвящена изучению актуальной проблемы внутренних болезней – гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). ГЭРБ считают самым часто диагностируемым заболеванием органов пищеварения. Показатель распространенности ГЭРБ за последние 20 лет увеличился на 50% и, в среднем, в мире уже составляет 14,7%. Клиническая картина заболевания складывается из типичных и атипичных пищеводных, а также внепищеводных проявлений. Нередко гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь манифестирует атипичной (ретростернальная боль) или внепищеводной симптоматикой, что требует применения большого числа лабораторных и инструментальных методов обследования, многократных консультаций разных специалистов. ГЭРБ способна не только симулировать, но и отягощать течение заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем; стоматологической и ЛОР патологии. ГЭРБ может осложниться пищеводными стриктурами, язвами и кровотечениями. Примерно у 10–15% пациентов с ГЭРБ формируется пищевод Барретта, имеющий при отдельных формах высокую вероятность трансформации в аденокарциному пищевода (АКП), средняя выживаемость при которой с момента установления диагноза составляет 15 месяцев. Следствием диагностических проблем, влияния на другие системы органов и неуклонно прогрессирующего течения заболевания в отсутствие адекватного курсового и поддерживающего лечения являются значительные затраты в системе здравоохранения. Для самих пациентов ГЭРБ характерно низкое качество жизни, включая проблемы со сном и снижение трудоспособности.

Патогенез ГЭРБ считается многофакторным. Возможно усиление факторов «агрессии» (компонентов желудочного и/или дуоденального содержимого в составе рефлюксата) и/или ослабление факторов «защиты» (антирефлюксного барьера, эффективного клиренса, резистентности слизистой оболочки пищевода, включая протекторную активность молекулярных эффекторов, в частности, цитокинов). Равновесие в системе патогенетических «весов» во многом определяется генетическими аспектами, изучение которых может дать ответ на многие вопросы относительно

ведения пациентов с ГЭРБ, включая оптимизацию медикаментозного лечения. Генетический полиморфизм различных участников метаболизма лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов протонной помпы (ИПП), является основной причиной индивидуальных различий в терапевтических ответах, начиная с рефрактерности и заканчивая развитием побочных эффектов. Несмотря на многочисленность публикаций в современной литературе, посвященных проблеме ГЭРБ, представляется актуальным комплексное исследование региональных особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края.

**Научная новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации** заключается в том, что в работе Жилиной Альбины Александровны впервые комплексно изучены эпидемиологические и клинико-инструментальные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во взаимосвязи с этнической и гендерной принадлежностью пациентов, генетическими факторами, предрасполагающими к развитию заболевания, в том числе тяжелых форм, а также обоснованы программы таргетной терапии с учетом генетического исследования изоформы фермента 2C19 цитохрома P450.

Новым в работе явилось определение частоты встречаемости еженедельных симптомов ГЭРБ и распространенности поражения слизистой оболочки дистального отдела пищевода в зависимости от этнической и гендерной принадлежности жителей Забайкальского края. Выявлено, что эрозивный эзофагит чаще диагностируют у мужчин, не относящихся к бурятскому этносу, чем у женщин.

С помощью суточной рН импедансометрии автором впервые продемонстрировано, что среди пациентов с ГЭРБ, проживающих на территории Забайкальского края, в 62,7% наблюдается патологический кислый тип рефлюкса, при этом для лиц со слабощелочным (16,7%) и слабокислым (20,6%) составом рефлюксата характерна низкая чувствительность анкеты GerdQ. Выявлено, что у пациентов с патологией ЛОР-органов более часто регистрируются слабощелочные гастроэзофагеальные рефлюксы.

Автором доказана ассоциация между клинико-морфологическими проявлениями заболевания, характером рефлюксата и частотами генотипов интерлейкина 1 $\beta$  полиморфных локусов T31C и T511C, интерлейкина 10 A1082G, интерлейкина 12 $\beta$  A1188C, бета 3-субъединицы G-белка 825C/T. Показано, что у лиц без клинических и инструментальных признаков ГЭРБ доминирует генотип интерлейкина 10 G1082G.

На основании бинарной логистической регрессии автором определены дополнительные прогностические факторы риска развития ГЭРБ (возраст старше 40 лет, полиморфизм гена интерлейкина 1 $\beta$  rs 1143633) и рефлюкс-эзофагита (полиморфизм гена интерлейкина 12 rs 2853694).

В работе впервые приведено обоснование программ индивидуализированной терапии с учетом генетического исследования изоформы фермента 2C19 цитохрома P450, определена распространенность быстрых и ультрабыстрых метаболитов ИПП на территории Забайкальского края.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Полученные результаты раскрывают клиничко-патогенетические, генетические закономерности формирования и течения ГЭРБ у лиц, проживающих на территории Забайкальского края, дают новые представления об эпидемиологии патологии и о дополнительных факторах риска её развития.

В диссертации обоснована целесообразность проведения более эффективных способов диагностики (суточная рН-импедансометрии) у пациентов с патологией ЛОР-органов с целью верификации ГЭРБ и определения типа рефлюкса.

Разработаны дополнительные маркеры риска развития ГЭРБ, а также её тяжелых форм, в частности, эрозивного рефлюкс-эзофагита.

Установленная автором высокая частота полиморфных вариантов генотипов CYP2C19, связанных с измененным ответом на применение ИПП, диктует необходимость таргетного подбора и дозирования препаратов путём генотипирования пациентов с ГЭРБ.

Полученные результаты и выводы целесообразны для внедрения в лечебно-диагностическую работу медицинских организаций и могут быть включены в образовательные программы ординатуры и дополнительные профессиональные программы по специальностям «внутренние болезни», «терапия», «гастроэнтерология», рекомендуемые в образовательных организациях высшего и дополнительного профессионального медицинского образования. Основные положения, вытекающие из проведенных исследований, уже внедрены в лечебно-диагностическую практику поликлинических подразделений ГАУЗ «Клинический медицинский центр» г. Читы и гастроэнтерологического отделения ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы, в учебный процесс ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России – кафедр поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, госпитальной терапии и эндокринологии, терапии факультета дополнительного профессионального образования.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность.** Научно-исследовательская работа Жилиной Альбины Александровны проведена на базе ФГБОУ ВО «ЧГМА» Минздрава РФ и ГУЗ «Краевая клиническая больница» с 2017 по 2021 гг. Работа выполнена на хорошем методическом уровне. Объем выборки оптимален и достаточен для изучения проблемы. Применялись общепринятые методики клинической, лабораторной и инструментальной диагностики. Результаты получены на

современном сертифицированном оборудовании. Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы ясно и корректно. Результаты проанализированы с применением корректных современных методов статистической обработки исходной информации, что позволяет оценить достоверность полученных результатов. Научные выводы подробно аргументированы и вытекают из результатов исследования, соответствуя его задачам. Разработанные рекомендации имеют важную научно-практическую значимость. Большой репрезентативный материал и тщательная статистическая обработка результатов исследования не позволяет усомниться в достоверности выводов, которые на основе анализа сделал автор.

Результаты исследования широко представлены научной общественности: опубликовано 22 научные работы, из них 13 статей – в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 1 депонируемая научная работа.

**Содержание диссертации.** Диссертация Жилиной Альбины Александровны построена по традиционному плану, изложена на 200 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и указателя литературы, включающего 56 работ отечественных и 223 – зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 44 таблицами и 24 рисунками, изготовленными с применением современных методов компьютерной обработки.

В разделе «Введение» автором представлена актуальность проблемы исследования, сформулированы цель и задачи работы.

В обзоре литературы (глава I) критически обсуждены современные представления об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Основной акцент сделан на проблемы диагностики заболевания, механизмы развития патологии с учётом полиморфизма генов IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12, 3-субъединицы G-белка, роли полиморфизма генов цитохрома P450 в метаболизме ингибиторов протонной помпы, а также возможностях их терапевтического использования.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования, клинической характеристике 112 больных с пищеводными и внепищеводными проявлениями ГЭРБ, явившихся основным объектом исследования, и 77 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения. Сформулированы критерии включения в исследование и исключения из исследования. В работе использованы современные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, выполненные на высоком техническом уровне, включая суточную рН импедансометрию и молекулярно-генетический анализ, что позволило решить поставленные задачи.

Главы III, IV, V, VI посвящены изучению клинко-эпидемиологических особенностей ГЭРБ у жителей Забайкальского края, полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов, β3-субъединицы G-белка, клинко-генетических предикторов развития патологии.

Автором также представлены клинические примеры.

В главе VII «Обсуждение полученных результатов» автором систематизированы полученные данные, интерпретированы и обобщены результаты исследования. Глава содержит глубокий анализ собственных данных и выводов в сопоставлении их с исследованиями отечественных и зарубежных авторов.

Основные положения, выносимые на защиту, обоснованы автором и дают полное представление о концепции работы.

Выводы и практические рекомендации являются логичным завершением проведенного диссертационного исследования, обобщают полученные результаты, научно аргументированы. Выводы, отражая суть диссертационного исследования, закономерно вытекают из собственных результатов и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации имеют высокую ценность для ведения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в рамках индивидуализированного прогнозирования риска развития рефлюкс-эзофагита, раннего выявления внепищеводных проявлений заболевания, повышения эффективности терапии при данной патологии.

Содержание автореферата в полном объеме соответствует основным положениям диссертации. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Минобрнауки России.

К несомненным достоинствам диссертации можно отнести комплексный подход к решению поставленных задач, широкий спектр проведенных исследований, применение современных и высокоточных статистических методов обработки материала, обоснованность и клиническую направленность практических рекомендаций. Диссертация написана хорошим языком, четко составлены таблицы и рисунки, что позволяет легко ориентироваться в большом научном материале.

Между тем, к работе имеется ряд **замечаний**:

1. Учитывая, что из всех вариантов внепищеводных проявлений в исследование были включены только ЛОР симптомы, целесообразно во втором положении, выносимом на защиту, указать: «.. Лица со слабощелочным характером рефлюксата чаще имеют внепищеводные ЛОР проявления заболевания» (стр.14).
2. Представляется излишним подробное описание методики создания общепринятого и ранее известного опросника GerdQ в литературном обзоре (стр. 17).
3. Термин «простой» эзофагит не применяется в классификационных системах ГЭРБ (стр. 21).

4. В обзоре литературных данных по изучению функциональных полиморфных вариантов гена ИЛ -10 не указан тип рака пищевода, включенный в исследование выполненное в Китае. Ключевые формы рака пищевода – аденокарцинома пищевода и плоскоклеточная карцинома пищевода – имеют разные этиопатогенетические механизмы (стр. 34).
5. В критерии исключения целесообразно добавить инфекционные эзофагиты (стр. 55).
6. К сожалению, использованы не все возможности суточной рН импедансометрии: проведен анализ по химическому составу, но нет сравнительного анализа в зависимости от физических свойств рефлюксата; нет информации по расчету показателей: MNBI (средний ночной исходный импеданс, оценивает состояние целостности СО путем определения среднего исходного импеданса) и индекса PSPW (перистальтическая волна, вызванная глотанием после рефлюкса, перистальтическое движение после эпизода рефлюкса действует как защитный механизм для СО).
7. Представляя эндоскопические данные у лиц разной этнической принадлежности незлокачественные, преднеопластические и злокачественные осложнения целесообразно сгруппировать. В рамках эндоскопических характеристик указаны желудочная, кишечная метаплазии и случаи аденокарциномы. Учитывая использованные в работе методы эндоскопии – в белом свете и узкоспектральной визуализации – целесообразно добавить «в дальнейшем верифицированные при морфологическом исследовании биопсийного материала» (стр. 81).
8. На стр. 89 не совсем корректно применен термин «атипичных» в контексте «внепищеводных» форм заболевания. Согласно Монреальской классификации, атипичный симптом включает ретростернальную боль и является пищеводным, а не внепищеводным симптомом.
9. В клиническом примере № 1 демонстративным было бы указание значений показателей SI (индекс симптомов) и SAP (вероятность ассоциации симптомов) у пациентки.

Данные замечания не являются существенными и не умаляют научную значимость выполненной работы и качество полученных результатов.

В ходе прочтения работы возникли следующие **вопросы**:

1. Использованный диссертантом в работе термин «лица, не относящиеся к бурятскому этносу» включает только европеоидов? М.б. следовало подразделить объекты исследования на представителей монголоидной расы на примере бурят и европеоидов?
2. На чем основано выделение возраста «старше 40 лет»? Почему не использовали классификацию ВОЗ возрастных групп?

3. В анализ предикторов развития ГЭРБ включен показатель ИМТ  $>25$  кг/м<sup>2</sup> – избыточная масса тела. Известными факторами риска развития и прогрессирования ГЭРБ являются ожирение и абдоминальное ожирение. Проводился ли анализ показателя ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>? Изучалось ли влияние окружности талии?
4. Какое цифровое значения показателя АЕТ (процент общего времени с рН ниже 4 на дистальных датчиках рН пищевода) применялось в исследовании для верификации наличия ГЭРБ? Нет сведений в главе материалы и методы.
5. Целесообразность выделения желудочной метаплазии в дистальном отделе пищевода?
6. Доступность молекулярно-генетического тестирования генотипов интерлейкина 1 $\beta$  полиморфных локусов T31C и T511C, интерлейкина 10 A1082G, интерлейкина 12 $\beta$  A1188C, бета 3-субъединицы G-белка 825C/T и изоформы фермента 2C19 цитохрома P450 для рутинной клинической практики?

**Заключение.** Диссертация Жилиной Альбины Александровны «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиничко-генетические особенности, критерии прогнозирования, подходы к лечению» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную с применением комплекса методов клинического, инструментального, лабораторного исследования, в которой содержится решение важной научной проблемы по определению основных клиничко-эпидемиологических и генетических особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от характера рефлюксата, а также по установлению дополнительных факторов риска развития патологии и обоснованию тактики таргетной терапии. Теоретические положения диссертации в совокупности можно квалифицировать как крупное научное достижение в области клиничко-медицины, имеющее существенное теоретическое и практическое значение.

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 (пунктам 2, 3,

5), выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам на соискание учёной степени доктора медицинских наук согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции от ред. от 11.09.2021), а ее автор достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

07 июня 2022 г.

Иркутская государственная медицинская академия  
последипломного образования - филиал  
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская  
академия непрерывного профессионального  
образования» Минздрава России,  
профессор кафедры терапии,  
доктор медицинских наук,  
доцент



Онучина Елена Владимировна

89645438694

664049, Сибирский федеральный округ, Иркутская область, гор. Иркутск,  
микрорайон Юбилейный, д. 100  
irkmapo@irk.ru

Личную подпись доктора медицинских наук, доцента Онучиной Елены Владимировны заверяю

Начальник отдела кадров ИГМАПО  
– филиала ФГБОУ ДПО  
РМАНПО Минздрава России



Преина Елена Игоревна