



УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора по науке и
международным связям
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
д.м.н., профессор
Какорина Е.П.
«01» июня 2022г.

ОТЗЫВ

ведущей организации государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Жилиной Альбины Александровны на тему «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиничко-генетические особенности, критерии прогнозирования, подходы к лечению», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

Популяционные исследования последних лет свидетельствуют о неуклонном росте распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) среди населения Российской Федерации, стран Европы и Америки, а также азиатско-тихоокеанского консенсуса. Распространенность заболевания в мире составляет около 13%, при этом частота еженедельных симптомов колеблется от 10 до 20% в зависимости от региона проживания, особенностей этнического состава населения.

Актуальность темы исследования обусловлена клиническими, социальными и экономическими последствиями ГЭРБ, поскольку эта патология может иметь как пищеводные, так и внепищеводные проявления (бронхолегочный, оториноларингологический и стоматологический синдромы), определяющие коморбидность. Собственно пищеводные проявления не только снижают качество жизни пациентов, но могут

привести к злокачественному перерождению.

Несмотря на то, что изжога и регургитация являются классическими симптомами заболевания, клиническая оценка ГЭРБ может представлять сложности, особенно в случаях внепищеводной симптоматики, кроме того, часть пациентов имеют бессимптомное течение заболевания. Поздняя диагностика патологии увеличивает риск развития тяжелых форм болезни, в том числе пищевода Барретта, формирования аденокарциномы пищевода.

Реагирование физиологических систем организма в ответ на спонтанное или регулярно повторяющееся забрасывание в пищевод желудочного или дуоденального содержимого зависит от генетических факторов персонально каждого пациента. В настоящее время, ГЭРБ рассматривается как классическое кислотозависимое заболевание, однако установлено, что лишь половина всех случаев болезни ассоциирована с патологическим кислым рефлюксом, и на фоне приема ингибиторов протонной помпы у пациентов (до 40%) наблюдается полное или частичное сохранение симптомов заболевания. Обсуждается роль полиморфизма генов провоспалительных цитокинов, как компонента патогенеза ГЭРБ, фактора прогрессирования и неблагоприятного течения заболевания, но данные литературы демонстрируют противоречивые результаты. Вероятно, механизм развития патологии и её осложнений в каждом случае включает в себя генетические варианты множества регуляторных, сигнальных, эффекторных молекул, рецепторного, ферментативного, транспортного аппарата клеток. Кроме того, генетическая изменчивость пептидов способна влиять на эффективность лечения ГЭРБ. Так, известно, что изофермент цитохрома P450 2C19 (CYP2C19) отвечает за метаболизм омепразола, лансапразола, пантопразола, декслансопразола и эзомепразола. Проведение генотипирования у пациентов с ГЭРБ будет способствовать индивидуализированному, следовательно, более эффективному терапевтическому подходу.

Таким образом, проведенное комплексное исследование клинико-

эпидемиологических и генетических особенностей ГЭРБ жителей Забайкальского края, определение дополнительных предикторов развития заболевания с обоснованием тактики индивидуальной терапии, представленные в диссертационной работе Жилиной Альбины Александровны, являются значимыми и актуальными.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертации Жилиной Альбины Александровны впервые выявлены клинико-эпидемиологические особенности ГЭРБ среди жителей Забайкальского края. Автором определена частота встречаемости еженедельных симптомов заболевания (12,9%) и распространенность поражений слизистой оболочки пищевода (4,9%) в зависимости от этнической и половой принадлежности. Показано, что среди больных ГЭРБ 2/3 случаев составляют пациенты с патологическим кислым рефлюксом, у 1/3 лиц болезнь сопровождается слабокислыми и слабощелочными рефлюксами, и именно у второй когорты больных отмечена низкая информативность использования диагностической анкеты GerdQ. Важным является установление зависимости между частотой внепищеводных проявлений ГЭРБ со стороны ЛОР-органов и характером рефлюктата (преимущественно слабощелочного). Установлено, что у 27,6% пациентов, прошедших суточную рН-импедансометрию, встречаются внепищеводные проявления заболевания, в 70% случаев выявляются патологические состояния, связь которых с ГЭРБ доказана, в 30% - патологии лор-органов, связь которой с заболеванием обсуждается.

Впервые установлено, что повреждение слизистой оболочки пищевода встречается чаще у мужчин, не относящихся к бурятскому этносу, чем у женщин.

Определены некоторые генетические предикторы, повышающие риск

развития ГЭРБ, в том числе тяжелых форм. Впервые изучена ассоциация клинико-морфологических проявлений ГЭРБ и характера рефлюксата с генотипами интерлейкина 1 β полиморфных локусов T31C и T511C, интерлейкина 10 A1082G, интерлейкина 12 β A1188C, бета 3-субъединицы G-белка 825C/T. Установлено, что генотип интерлейкина 10 G1082G характерен для пациентов без клинических и инструментальных признаков данной патологии.

Впервые доказано, что дополнительными факторами риска развития ГЭРБ у респондентов, проживающих на территории Забайкальского края, являются: возраст старше 40 лет, полиморфизм гена интерлейкина 1 β rs 1143633, при этом рефлюкс-эзофагит ассоциирован с полиморфизмом гена интерлейкина 12 rs 2853694.

В представленной диссертационной работе впервые описана распространенность быстрых и ультрабыстрых метаболизаторов (40,1%), а также «медленных» и «промежуточных» (1,1% и 17,1% соответственно) ингибиторов протонной помпы среди населения Забайкальского края. Автором впервые обосновано генетическое исследование цитохрома P 450 2C19 с целью разработки программ индивидуализированной терапии, что обосновано высокой частотой аллеля T CYP2C19 rs 12248560 среди лиц, проживающих на территории Забайкальского края (25,9%).

Значимость для науки и практической деятельности, полученных соискателем результатов.

В диссертации установлены клиническо-патогенетические, генетические и эпидемиологические особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц, проживающих на территории Забайкальского края, определены дополнительные факторы риска развития патологии, включая рефлюкс-эзофагит, что расширяет имеющиеся научные сведения о данном заболевании.

Автором предложены дополнительные независимые предикторы

развития ГЭРБ (возраст старше 40 лет и генотип ИЛ-1 β 31Т/С), а также эрозивного рефлюкс-эзофагита (наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и генотип ИЛ-12 1188А/С).

Полученные результаты делают обоснованным необходимость верификации диагноза ГЭРБ и определения типа рефлюкса у пациентов с патологией лор-органов с помощью суточной рН-импедансометрии.

С целью оптимизации терапии ГЭРБ автором показана необходимость оценки характера рефлюксата с использованием суточной рН-импедансометрии, определения генетического полиморфизма цитохрома Р 450 при выборе ингибитора протонной помпы и/или дозы назначаемого препарата.

Структура и содержание работы

Диссертация Жилиной А.А. выполнена в традиционном стиле, построена по классическому принципу. Работа изложена на 200 страницах печатного текста, состоит из введения, глав обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка условных сокращений и библиографии, содержит 44 таблицы и 24 рисунка. Список литературы состоит из 279 источников, из них 56 отечественных и 223 зарубежных.

В разделе «Введение» автором аргументированно представлена актуальность изучаемой проблемы, сформулирована цель и задачи диссертационного исследования.

В главе «Обзор литературы» подробно изложено состояние проблемы эпидемиологии ГЭРБ, диагностики патологии, описана роль полиморфизма генов ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-12 3-субъединицы G-белка в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, цитохрома Р450 – в метаболизме ингибиторов протонной помпы, возможности терапевтического использования. Стиль написания главы «Обзор литературы» характеризует автора, как зрелого

научного сотрудника, способного к анализу, обобщению и систематизации научных публикаций и полномерно раскрывает сущность изучаемой диссертантом проблематики.

В главе «Материалы и методы» представлены дизайн исследования, критерии включения и исключения для групп участников, характеристика инструментальных и лабораторных методов обследования, подробно описана статистическая обработка результатов, которая соответствует поставленным задачам диссертации. Все применяемые в диссертационном исследовании методы современны, воспроизводимы и соответствуют задачам работы.

Главы собственных исследований изложены полно, корректно и грамотно, методология исследования соответствует современным требованиям.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автором подробно проанализированы все данные, полученные при выполнении работы. Изложение материала последовательное, полное, логичное и подводит к выводам диссертации.

Автореферат в полной мере соответствует содержанию диссертационного исследования, отражает его идею и полученные выводы.

Обоснованность и достоверность основных положений, выводов и практических рекомендаций

Положения диссертационного исследования и практические рекомендации, сформулированные Жилиной А.А., доказаны и обоснованы достаточной выборкой обследуемых, использованием современных инструментальных и лабораторных методов исследования. Полученные автором данные обработаны современными программами статистического анализа с использованием сравнительного анализа, множественной бинарной логистической регрессии.

Выводы диссертации имеют научную и практическую значимость и в

полной мере основаны на результатах, полученных лично автором. По теме диссертации опубликовано 22 печатных работы, из которых 13 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней, часть из которых цитируются в международных реферативных базах, 1 депонированная научная работа.

Связь с планом научно-исследовательской работы, в рамках которой выполнена диссертация

Тема исследования диссертационной работы Жилиной Альбины Александровны посвящена актуальной проблеме терапии и медицины в целом – изучению клинико-эпидемиологических и генетических особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского, установлению предикторов развития заболевания с обоснованием тактики таргетной терапии. Указанная область исследований соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Работа выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Личное участие автора

Диссертация является личным трудом Жилиной Альбины Александровны. Автором самостоятельно определены цель, задачи и методы исследования, лично проведён поиск научных публикаций отечественных и зарубежных авторов по теме диссертационного исследования в открытых источниках, по результатам которого выполнен литературный обзор. Автор лично разработал дизайн исследования, провел общеклиническое обследование пациентов, функциональный, молекулярно-генетический раздел работы со статистическим анализом и интерпретацией полученных результатов. Жилиной А.А. самостоятельно сформулированы выводы и

практические рекомендации, оформлены тексты публикаций, автореферата и диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Практическая значимость и научная новизна результатов диссертационного исследования Жилиной Альбины Александровны обосновывают их внедрение в работу учреждений здравоохранения по профилям «терапия», «гастроэнтерология», использование в процессе обучения студентов медицинских ВУЗов и слушателей факультетов повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей.

Материалы и обобщения, содержащиеся в диссертационной работе, могут явиться основой для внесения дополнений в клинические рекомендации по диагностике и ведению пациентов с ГЭРБ. Основные результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу 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 на кафедрах: поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации; госпитальной терапии и эндокринологии; терапии факультета дополнительного профессионального образования.

Вопросы и замечания к работе

Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному исследованию Жилиной Альбины Александровны нет. Поскольку автор выделяет этническую группу бурятов с точки зрения частоты и характера проявлений ГЭРБ, то было бы закономерно и интересно исследовать в этой группе генетические особенности патологии, что может быть реализовано в

дальнейшем. Также в работе имеются некоторые терминологические неточности, что не умаляет научной и практической значимости диссертации. Указанные замечания не меняют общего благоприятного впечатления о работе.

Заключение

Диссертационная работа Жилиной Альбины Александровны «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинико-генетические особенности, критерии прогнозирования, подходы к лечению» соответствует пунктам 2, 3, 5 паспорта специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), требованиям пункта 9. «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в редакции от 11.09.2021), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, так как является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным с применением современных методов исследования. В диссертации решена научная проблема установления клинико-патогенетических, эпидемиологических и генетических особенностей ГЭРБ у жителей Забайкальского края, определения предикторов развития патологии, обоснования тактики таргетной терапии, что в совокупности можно квалифицировать, как научное достижение в области внутренних болезней, имеющее существенное теоретическое и практическое значение для медицины в целом, а автор исследования, Жилина Альбина Александровна, достойна присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Диссертационная работа Жилиной А.А. «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинико-генетические особенности, критерии прогнозирования, подходы к лечению» и отзыв на нее обсужден на

совместной научной конференции сотрудников кафедры и клиники гастроэнтерологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
«30» мая 2022 г. (протокол № 6)

Руководитель отделения гастроэнтерологии,
заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФУВ
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
д.м.н., профессор



Е.А. Белоусова

30 мая 2022г.

Подпись д.м.н., профессора, Е.А. Белоусовой заверяю
Ученый секретарь ГБУЗ Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
д.м.н., профессор



Н.Ф. Берестень

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.
Тел.: 8-495-681-55-85, e-mail: moniki@monikiweb.ru www.monikiweb.ru