

ОТЗЫВ

*официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
заведующего кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации - Алексеенко Сергея Алексеевича на диссертационную работу
Жилиной Альбины Александровны «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 исследования

За последние годы распространение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) приняло глобальный масштаб с очевидной прогрессией к росту. По данным многоцентрового исследования, опубликованного в 2020 году, общая заболеваемость ГЭРБ в мире составляет 13,98 % и варьирует в зависимости от региона (Европа – 14,2 %, Азия – 12,92 %, Северная Америка – 19,55 %, Российская Федерация – 18–46 %).

Клиническая картина ГЭРБ разнообразна, чаще всего пациенты обращаются к врачу с жалобами на изжогу, боли в грудной клетке, отрыжку, кашель, однако патология может протекать бессимптомно, либо проявляться внепищеводной симптоматикой, что представляет сложности диагностики заболевания. При этом, длительное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни может осложняться метаплазией слизистой оболочки пищевода с высоким риском его неопластической трансформации и формированием аденокарциномы.

Учитывая то, что в основе заболевания лежат нарушения двигательной функции нижнего пищеводного сфинктера и грудного отдела пищевода, приводящие к появлению и длительной экспозиции в нём агрессивных субстанций из желудка и двенадцатиперстной кишки, лечение направлено на снижение объема и агрессивности рефлюксата, в связи с чем на сегодняшний день ингибиторы протонной помпы (ИПП) остаются «золотым стандартом» терапии. Однако, немалая доля пациентов имеет рефрактерное к лечению ИПП течение, свидетельствуя тем самым о необходимости учитывать другие факторы патогенеза ГЭРБ, в том числе генетические, иммунологические, а также искать новые пути терапии заболевания, совершенствовать не только консервативные и хирургические

методы, но и эндоскопические технологии.

В силу этих причин диссертационная работа Жилиной Альбины Александровны, основной целью которой является изучение клинико-эпидемиологических и генетических особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края с установлением предикторов развития заболевания и обоснованием тактики таргетной терапии, представляется весьма *актуальной* и важной в медико-социальном и научно-практическом отношении.

Научная новизна основных результатов исследования

Впервые проведено комплексное изучение эпидемиологических, клинико-инструментальных, генетических особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с учётом этнической и половой принадлежности пациентов и обоснованием программ индивидуализированной терапии пациентов.

Несомненной новизной характеризуются полученные данные о частоте встречаемости еженедельных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и о распространенности поражений слизистой оболочки пищевода среди жителей Забайкальского края в зависимости от их этнической и половой принадлежности. Впервые установлено, что эрозивный эзофагит чаще встречается у мужчин, не относящихся к бурятскому этносу, чем у женщин.

Новые сведения касаются также оценки типов рефлюкса путём проведения суточной импеданс-рН-метрии больным ГЭРБ, проживающим на территории Забайкальского края, установлено, что в 62,7% случаев выявляется патологический кислый, а слабокислый и слабощелочной – в 20,6%, 16,7% соответственно. Автором продемонстрирована низкая информативность анкеты GerdQ для диагностики заболевания, ассоциированного со слабокислыми и слабощелочными рефлюксами. Установлено, что у пациентов с патологией лор-органов наиболее часто регистрируются слабощелочные гастроэзофагеальные рефлюксы.

С помощью современных методов исследования в работе получены новые данные о частотах генотипов интерлейкина 1 β полиморфных локусов T31C и T511C, интерлейкина 10 A1082G, интерлейкина 12 β A1188C, бета 3-субъединицы G-белка 825C/T в зависимости от клинико-морфологических проявлений патологии и характера рефлюксата у лиц, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, проживающих на территории Забайкальского края. Установлено, что генотип интерлейкина 10 G1082G чаще встречается у респондентов без клинических и инструментальных проявлений заболевания.

Автором предложены дополнительные маркёры риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (возраст старше 40 лет, полиморфизм гена интерлейкина 1 β rs 1143633), а также рефлюкс-эзофагита (полиморфизм гена интерлейкина 12 rs 2853694) у этой категории лиц.

Впервые на территории Забайкальского края определена высокая распространенность «быстрых» и «сверхбыстрых» метаболизаторов ИПП (40,1%).

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного исследования позволяют расширить представления об эпидемиологии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на территории Забайкальского края, о клинических особенностях течения заболевания и о дополнительных факторах риска его развития, о патогенетической, прогностической роли полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов, β 3-субъединицы G-белка, цитохрома P450 у этой категории пациентов.

Практическая значимость диссертационной работы состоит в обосновании новых подходов к ведению больных ГЭРБ с оценкой дополнительных независимых предикторов развития патологии, в том числе эрозивного рефлюкс-эзофагита, а также с определением генетического полиморфизма цитохрома P 450 для оптимизации выбора ингибитора протонной помпы и/или дозы назначаемого препарата.

Результаты исследования демонстрируют целесообразность целенаправленного проведения рН-импедансометрии у пациентов с патологией лор-органов на предмет определения типа рефлюкса и выявления ранних признаков гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Материалы диссертации можно рекомендовать для использования в образовательном процессе медицинских ВУЗов в виде методических пособий и лекций, для внесения дополнений в клинические рекомендации по диагностике и ведению пациентов с ГЭРБ.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достаточный объем клинического материала, использование современных информативных инструментальных и лабораторных методов исследования, адекватная статистическая обработка с применением множественной бинарной логистической регрессии позволила автору получить достоверные научные результаты.

В диссертационной работе Жилиной А.А. поставленные цель и задачи достигнуты,

выводы и практические рекомендации имеют несомненное научное и практическое значение.

Основные результаты работы доложены на конференциях и съездах международного, российского и регионального уровня. По материалам диссертационного исследования опубликовано 22 работы, в том числе, 13 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 1 депонируемая научная работа.

Содержание и оформление диссертационного исследования

Структура диссертации соответствует традиционной академической схеме изложения 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 списка литературы со ссылками на 279 источников. Объем диссертации составляет 200 страниц машинописного текста, включая 24 рисунка и 44 таблицы.

Во введении обосновываются цель и задачи исследования, отражены научная и практическая значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автором излагаются современные представления об эпидемиологии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, о значении полиморфизма генов IL-1 β , IL-10, IL-12, β 3-субъединицы G-белка в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, цитохрома P450 в обмене ингибиторов протонной помпы, о возможности терапевтического использования результатов генетического исследования. Проанализированы современные методы исследования, посвященные изучаемой тематике.

В главе «Материалы и методы» структура и этапы проведенного исследования представлены в виде наглядной схемы, содержится описание клинической характеристики больных, используемых инструментальных и лабораторных методов. Следует отметить достаточный фактический материал, а также то, что выбор методов исследования адекватен поставленным цели и задачам. Статистическая обработка результатов исследования проведена корректно с использованием бинарной логистической регрессии.

Глава «Результаты собственных исследований» включает изучение клинико-эпидемиологических особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края, автором проведена оценка состояния полиморфизма

генов про- и противовоспалительных цитокинов, $\beta 3$ -субъединицы G-белка, цитохрома P450 у больных ГЭРБ, проживающих на территории Забайкальского края, определены клиничко-генетические прогностические маркеры риска развития патологии. Одобрения заслуживает подробное описание клинических наблюдений с информативными иллюстрациями, демонстрирующими выявленные автором закономерности и использование прогностической модели на конкретных пациентах.

В заключительной главе полученные результаты обобщаются и анализируются в сравнении с современными литературными данными. Особый интерес вызывает обсуждение результатов работы, касающихся выявленных у лиц, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, особенностей полиморфизма генов отдельных цитокинов, $\beta 3$ -субъединицы G-белка, цитохрома P450, где автор предполагает перспективность дальнейших исследований в этом направлении для разработки в будущем новой персонифицированной тактики обследования и лечения пациентов данной категории с учетом этнических особенностей и осложненного течения патологии.

Выводы диссертационной работы соответствуют поставленной цели и задачам, обоснованы, базируются на фактическом материале и являются его логическим завершением.

По материалам выполненных исследований опубликовано 22 научных работы, из них 13 статей, входящих в действующий список ВАК (в том числе 5 отражены в международной базе данных Scopus).

Диссертация и автореферат полностью соответствуют положениям диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний диссертация и автореферат не вызывают.

Имеется вопрос к автору: Каковы доступность выполнения предлагаемых практических рекомендаций в Забайкальском крае, стоимость и источники финансирования предлагаемого плана обследования?

Заключение

Диссертация Жилиной Альбины Александровны «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиничко-генетические особенности, критерии прогнозирования, подходы к лечению» соответствует пунктам 2, 3, 5 паспорт научной специальности 3.1.18. «Внутренние болезни», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную с применением комплекса инструментальных и лабораторных методов исследования, результаты которой обеспечивают решение важной научной

проблемы по комплексному исследованию эпидемиологии, клинико-инструментальных, генетических особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от этнической и половой принадлежности пациентов, проживающих на территории Забайкальского края, по совершенствованию индивидуализированных подходов к ведению больных этой категории.

Таким образом, диссертация Жилиной Альбины Александровны «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинико-генетические особенности, критерии прогнозирования, подходы к лечению» по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям 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), предъявляемыми к диссертационным работам на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной терапии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Дальневосточный государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Телефон: +79145465007

Алексеев Сергей Алексеевич

Адрес: 680000, Российская Федерация, уг, Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

E-mail: alexeevko11@yandex.ru

10 июня 2022 года

Данные о докторе медицинских наук, профессоре Алексеевко Сергее Алексеевиче заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент

Е.Ю. Животова

Подписи Алексеевко С.А. и Животовой Е.Ю. заверяю.

Проректор по общим вопросам

ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России



Д.И. Кравченко