

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор

Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования

«Российский университет медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., профессор Кричева И.И.



\_\_\_\_\_ 2026 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Макушиной Анастасии Алексеевны на тему: «Оценка клинического течения неэрозивной рефлюксной болезни и изучение показателей тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода до и после комплексной терапии», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

#### **Актуальность темы выполненной работы**

Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) составляет около 70% всех случаев гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и характеризуется стойкими симптомами, снижающими качество жизни, при отсутствии эрозивных изменений слизистой оболочки пищевода. До 40% пациентов не отвечают на стандартную антисекреторную терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП), что диктует необходимость поиска новых патогенетически обоснованных подходов. В последние годы всё большее внимание уделяется нарушению тканевой резистентности — снижению барьерной функции слизисто-эпителиального барьера. Однако комплексных работ, объединяющих клиническую, функциональную, морфологическую и иммуногистохимическую оценку состояния пищевода у пациентов с НЭРБ и функциональными заболеваниями пищевода, до настоящего времени не проводилось. В этой связи диссертационное исследование Макушиной А.А. является своевременным и актуальным.

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Макушиной Анастасии Алексеевны выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В.

Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тематика работы соответствует приоритетным направлениям научных исследований в области гастроэнтерологии.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Диссертационная работа Макушиной Анастасии Алексеевны открывает перспективу для дальнейших как фундаментальных, так и прикладных исследований в этой области. Впервые проведено комплексное проспективное рандомизированное исследование, в котором одновременно оценены клинические проявления, функциональные показатели (рН-импедансометрия, манометрия высокого разрешения), гистологические изменения и экспрессия трёх ключевых белков плотных контактов (клаудин-1, клаудин-4, окклюдин) у пациентов с НЭРБ, гиперчувствительным пищеводом (ГП) и функциональной изжогой (ФИ).

Впервые показано, что у пациентов с НЭРБ исходно регистрируется снижение экспрессии всех трёх белков плотных контактов (средний балл менее 2 из 6) и уменьшение среднего ночного базального импеданса (СНБИ), что объективно доказывает нарушение целостности слизисто-эпителиального барьера.

Впервые доказано, что 4-недельный курс комбинированной кислотосупрессивной и эпителиопротективной терапии у пациентов с НЭРБ не только эффективнее купирует симптомы, но и приводит к достоверному повышению экспрессии клаудина-1, клаудина-4 и окклюдина, а также к нормализации показателей кислотного воздействия (время с  $\text{pH} < 4$  и индекс DeMeester), чего не наблюдается при монотерапии ИПП.

Впервые дана детальная характеристика пациентов с ГП и ФИ: у них экспрессия белков плотных контактов и значения СНБИ находятся в пределах нормы, что подтверждает отсутствие структурного повреждения барьера и обосновывает ведущую роль висцеральной гиперчувствительности.

Это, безусловно, подчеркивает прикладную значимость диссертации. Несомненным достоинством работы является то, как автор применяет различные методы статистической обработки полученного материала, учитывая ограничения исследования.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Теоретическая значимость работы заключается в углублении представлений о патогенезе НЭРБ: доказано, что снижение тканевой резистентности является ключевым звеном, а не сопутствующим феноменом. Для функциональных заболеваний пищевода впервые на молекулярном уровне показано сохранение барьерной функции, что разграничивает их с НЭРБ.

Практическая значимость: обосновано включение эпителиопротектора в схему лечения НЭРБ для повышения эффективности терапии и восстановления барьерной функции пищевода.

Пациентам с гиперчувствительным пищеводом рекомендовано назначение ИПП в стандартной дозе как первой линии симптоматической терапии, что уже внедрено в клиническую практику.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведён анализ литературы, разработаны дизайн исследования и критерии включения/исключения. Лично осуществлён набор и клиническое наблюдение всех 60 пациентов, интерпретация эндоскопических и функциональных исследований, гистологических и иммуногистохимических данных. Автором создана электронная база данных, проведена статистическая обработка, сформулированы выводы и практические рекомендации. Подготовлены к публикации все основные научные работы по теме диссертации.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Рекомендации диссертационной работы внедрены в практическую деятельность Университетской клинической больницы № 2, Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ИКМ имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Характеристика публикаций автора по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 иная публикация по результатам исследования, 1 публикация в сборниках материалов всероссийской научной конференции.

### **Содержание диссертации и ее завершенность**

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», двух глав собственных результатов, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 22 рисунками. Библиография включает 155 источников (38 отечественных, 117 зарубежных). Структура работы логична, материал изложен последовательно. Во «Введении» автором обоснована актуальность работы, степень разработанности темы, сформулирована цель диссертационного исследования и задачи. В «Обзоре литературы» приведены данные

отечественных и зарубежных работ по исследуемой проблеме. Материал хорошо отобран, строго и логично изложен, что свидетельствует о его глубоком осмыслении.

Во второй главе диссертации подробно отражены материалы и методы, описаны общая структура исследования, методы статистической обработки материала. Используемые в диссертации методы исследования адекватны поставленной цели и задачам работы.

Глава 3 содержит анализ клинических, функциональных, морфологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, а также результаты сравнительной оценки монотерапии ингибитором протонной помпы и комбинированной терапии с добавлением эпителиопротективного препарата.

Глава 4 посвящена аналогичной характеристике пациентов с гиперчувствительным пищеводом и функциональной изжогой, а также оценке эффективности стандартной кислотосупрессивной терапии у данной категории больных. Заключение содержит сопоставление полученных данных с литературными. Выводы и практические рекомендации аргументированы и соответствуют поставленным задачам.

Материал изложен последовательно и логично. В разделе «Обсуждение результатов» Макушина Анастасия Алексеевна обобщает наиболее значимые результаты, полученные в ходе исследования, проводит их сравнение с результатами современных исследований. Полученные автором результаты, выводы и практические рекомендации соответствуют цели, поставленным задачам исследования, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертации ГОСТ Р 7.0.11-2011, выполнена на высоком научно-методическом уровне в строгом соответствии с принципами проведения научных исследований.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Макушиной Анастасии Алексеевны на тему «Оценка клинического течения неэрозивной рефлюксной болезни и изучение показателей тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода до и после комплексной терапии» нет. Отмечены единичные стилистические погрешности и опечатки, не влияющие на общую положительную оценку работы.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Макушиной Анастасии Алексеевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Оценка клинического течения неэрозивной рефлюксной болезни и изучение показателей тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода до и после комплексной терапии», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Трухманова Александра Сергеевича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи

