

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора Лоранской Ирины Дмитриевны на диссертационную работу Макушиной Анастасии Алексеевны на тему: «Оценка клинического течения неэрозивной рефлюксной болезни и изучение показателей тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода до и после комплексной терапии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки)

Актуальность диссертационного исследования

Актуальность темы диссертационного исследования А.А.Макушиной обусловлена высокой распространенностью неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), значительным снижением качества жизни пациентов, повышенным риском развития аденокарциномы пищевода, а также растущей частотой рефрактерности к проводимой терапии – до 40% пациентов не достигают желаемого клинического улучшения на фоне регулярного приёма ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Особый интерес представляет изучение механизмов резистентности слизистой оболочки пищевода путём оценки как функциональных характеристик органа, так и структурных изменений слизисто-эпителиального барьера. Понимание роли эпителиальной резистентности в развитии НЭРБ открывает перспективы для её коррекции с помощью эпителиопротективной терапии, что может повысить эффективность лечения и предотвратить развитие осложнений. Однако большинство существующих работ посвящено изучению отдельных аспектов; комплексный анализ, включающий оценку клинического течения НЭРБ, функциональных

показателей пищевода и структурных изменений его слизистой оболочки (в том числе на молекулярном уровне – с оценкой экспрессии белков плотных контактов – клаудина-1, клаудина-4 и окклюдина), до настоящего времени не проводился.

Диссертация А.А. Макушиной посвящена комплексному изучению клинической картины, функционального состояния пищевода, морфологических и иммуногистохимических особенностей слизисто-эпителиального барьера у пациентов с НЭРБ, а также совершенствованию эффективности лечебной тактики ведения пациентов. Все это свидетельствует о высокой актуальности работы и имеет высокую научную и практическую ценность, способствуя улучшению существующих подходов к ведению пациентов с данной патологией.

Достоверность и научная новизна полученных результатов

Представленное диссертационное исследование характеризуется высокой степенью достоверности, что обусловлено применением комплексного методологического подхода, включающего клинические, лабораторно-инструментальные (ЭГДС с биопсией, рН-импедансометрия, манометрия высокого разрешения), гистологические и иммуногистохимические методы, а также надлежащей корректной статистической обработкой полученных результатов. Все основные характеристики пациентов описаны в тексте диссертации и отражены в таблицах. В исследование включено 60 пациентов, из них 39 с НЭРБ, 8 с гиперчувствительным пищеводом, 13 с функциональной изжогой. Группу сравнения составили 17 человек.

В диссертационной работе впервые проведена комплексная оценка и дана полная характеристика клинических проявлений, функционального состояния пищевода и структурных изменений СО, включая гистологические признаки рефлюкс-эзофагита, а также уровень экспрессии белков плотных контактов (окклюдина, клаудина-1, клаудина-4) у пациентов с НЭРБ.

Продемонстрировано, что у пациентов с НЭРБ исходно отмечается снижение экспрессии указанных белков (средний балл менее 2 из 6) и снижение среднего ночного базального импеданса (СНБИ = $2,33 \pm 1,55$ кОм при норме >2500 Ом), что объективно подтверждает нарушение целостности слизисто-эпителиального барьера.

Впервые изучена эффективность комплексной кислотосупрессивной и эпителиопротективной терапии (омепразол 20 мг/сут + ребамипид 300 мг/сут) у пациентов с НЭРБ. Доказано, что включение ребамипида приводит к достоверному снижению интенсивности изжоги на 58,1% ($p < 0,01$) и отрыжки на 37,1% ($p < 0,05$), в то время как в группе монотерапии ИПП снижение изжоги составило 47,9% ($p < 0,01$), а динамика отрыжки была недостоверной. В основной группе зафиксировано значимое снижение времени с $pH < 4$ (с 8,62% до 4,5%, $p < 0,05$) и индекса DeMeester (почти вдвое, $p < 0,05$), что не наблюдалось в группе сравнения. Кроме того, только в основной группе отмечено достоверное повышение экспрессии клаудина-1, клаудина-4 и окклюдина ($p < 0,05$), а также уменьшение эозинофильной инфильтрации СО.

Автором представлена детальная характеристика клинических проявлений, параметров функционального состояния пищевода и маркеров слизисто-эпителиального барьера у пациентов с функциональной изжогой (ФИ) и гиперчувствительным пищеводом (ГП). Показано, что у этих пациентов экспрессия белков плотных контактов и значения СНБИ находятся в пределах нормы, это свидетельствует о сохранности барьерной функции и обосновывает ведущую роль висцеральной гиперчувствительности, а не структурных повреждений слизистой оболочки пищевода.

Из анализа диссертационного исследования следует, что диссертанту удалось реализовать поставленную цель и получить результаты, отличающиеся научной новизной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа А.А.Макушиной представляет собой грамотно спланированное рандомизированное проспективное исследование. Отбор 60 пациентов (39 с НЭРБ, 8 с гиперчувствительным пищеводом, 13 с функциональной изжогой) был осуществлён в соответствии с установленными критериями включения и исключения, с использованием валидированных диагностических методов (суточная рН-импедансометрия пищевода, манометрия высокого разрешения, морфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода).

Анализ полученных данных проводился с использованием современных методологических подходов статистического анализа (критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, Фишера и др.), соответствующих поставленным исследовательским задачам и обеспечивающих высокую степень достоверности результатов. Работа выполнена в полном соответствии с этическими требованиями и одобрена Локальным этическим комитетом.

Автором четко сформулирована цель исследования и поставлены задачи, полностью соответствующие заявленной цели. Положения, выносимые на защиту, являются обоснованными и подтверждают полученные результаты работы. Выводы и практические рекомендации логичны, последовательны, согласуются с результатами исследования и соответствуют поставленным целям и задачам. Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Макушиной А.А., следует считать обоснованными и имеющими достаточную степень доказательности.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость работы заключается в комплексной оценке клинических проявлений, функционального состояния пищевода, структурных изменений слизистой оболочки при неэрозивном рефлюкс-

эзофагите, а также в изучении слизисто-эпителиального барьера пищевода. Результаты исследования расширяют представления о патогенезе НЭРБ, демонстрируя наличие нарушения проницаемости на эпителиальном уровне. Доказано, что включение в терапию НЭРБ ребамипида патогенетически обосновано и достоверно увеличивает эффективность лечения. Полученные данные внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава РФ, а также в работу отделения гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

Проведенное исследование углубляет понимание патогенеза функциональных заболеваний пищевода, демонстрируя отсутствие нарушений проницаемости слизисто-эпителиального барьера, минимальные гистологические изменения и сохранение нормальных функциональных показателей пищевода при выраженной клинической симптоматике. Эти данные подтверждают тезис об отсутствии серьезных структурных повреждений и патологического влияния рефлюктата у пациентов с функциональной изжогой и гиперчувствительным пищеводом, а также указывают на ведущую роль висцеральной гиперчувствительности. Практически значимым является рекомендация назначения ИПП в стандартной дозировке пациентам с гиперчувствительным пищеводом в качестве первой линии терапии для купирования изжоги.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, а именно: пункт 6 – диагностические методики при заболеваниях органов пищеварения; пункт 7 – лечебные и профилактические методы; пункт 8 – заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Публикации 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.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация оформлена в формате рукописи и имеет стандартную структуру. Текст изложен на 136 страницах машинописного текста и включает все необходимые разделы: введение, обзор литературы, главу с характеристикой пациентов и методов исследования, две главы собственных результатов, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложение. Библиографический указатель содержит 155 источников (38 отечественных, 117 зарубежных), что свидетельствует о глубокой проработке автором современного состояния вопроса. Работа иллюстрирована 22 рисунками (включая наглядные графики, диаграммы, микрофотографии и иммуногистохимические изображения) и 22 таблицами.

Введение содержит информацию об актуальности проведенного исследования, цель и задачи, а также основные положения, выносимые на защиту. Отражена научная новизна и практическая значимость исследования.

Первая глава (обзор литературы) содержит подробный анализ отечественных и зарубежных данных по эпидемиологии, современным представлениям о патогенезе неэрозивной рефлюксной болезни, функциональных заболеваний пищевода, роли белков плотных контактов и методам лечения.

Глава, посвященная материалам и методам, детально описывает дизайн проспективного рандомизированного исследования, критерии

включения/невключения/исключения, объём и последовательность проводимых обследований. Подробно изложены протоколы лечения. Приведено описание статистических методов, что подтверждает методологическую корректность работы.

В главах собственных результатов автор последовательно раскрывает полученные данные. Глава 3 посвящена клинической, функциональной, морфологической и иммуногистохимической характеристике пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. В ней представлены результаты сравнительного анализа двух терапевтических схем: монотерапии ингибитором протонной помпы и комбинированной терапии с добавлением эпителиопротективного препарата. Подробно описана динамика клинических симптомов, функциональных показателей пищевода, гистологических изменений и экспрессии белков плотных контактов на фоне лечения.

Глава 4 содержит аналогичную характеристику пациентов с функциональными заболеваниями пищевода (гиперчувствительный пищевод и функциональная изжога). В этой главе проведён анализ влияния стандартной кислотосупрессивной терапии на клиническую картину и состояние слизисто-эпителиального барьера у данной категории больных. Обе главы построены логично, результаты иллюстрированы наглядными таблицами и рисунками, что облегчает восприятие материала.

В разделе «Заключение» автор проводит анализ собственных результатов в сопоставлении с данными других исследователей, определяет научную и практическую значимость полученных результатов, а также намечает перспективные направления дальнейших исследований в данной области.

Выводы логически вытекают из полученных автором данных и полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Практические рекомендации актуальны, обоснованы и убедительны, могут быть применимы в клинической медицине.

Диссертационное исследование Макушиной А.А. представляет собой завершённый научный труд, посвящённый оценке клинического течения неэрозивной рефлюксной болезни и изучению показателей тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода до и после комплексной терапии. Работа методически грамотно структурирована, иллюстрирована необходимым количеством информативных страниц и рисунков. Принципиальных недостатков в структуре и оформлении не выявлено. Автором чётко обоснованы перспективы дальнейшей разработки темы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, отражает суть проведенной автором исследовательской работы, выполнен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к представленной диссертационной работе нет. Следует отметить слишком большое количество задач, перегруженность текста аббревиатурами, а также ограниченное количество отечественных источников литературы.

Но данные замечания не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Макушиной Анастасии Алексеевны на тему: «Оценка клинического течения неэрозивной рефлюксной болезни и изучение показателей тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода до и после комплексной терапии», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по совершенствованию персонализированной тактики ведения пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, что имеет существенное значение для специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология и соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении

ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденным приказом ректора № 0692 /Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни, медицинские науки), профессор, декан терапевтического факультета, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

Подпись  / Лоранская Ирина Дмитриевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Лоранской Ирины Дмитриевны заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), доктор медицинских наук, доцент

Подпись  / Шестакова Екатерина Алексеевна

2026 г.



Адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1,
стр. 1

Телефон: +7 (499) 252-00-65

E-mail: Uch-совет@rmapo.ru

Сайт: <https://rmapo.ru/>