

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, доцент
В.В.Тарасов

«18» _____ 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания учебно-методической конференции кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Оценка клинического течения неэрозивной рефлюксной болезни и изучение показателей тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода до и после комплексной терапии» на соискание степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Макушина Анастасия Алексеевна, 1996 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый Московский

государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2020 году по специальности «Лечебное дело».

В 2022 году зачислена в число аспирантов 1-го курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования – программе подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология. Отчислена из аспирантуры в 2025 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №2132/Ао выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В настоящее время не трудоустроена.

Научный руководитель:

Трухманов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор 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).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Оценка клинического течения неэрозивной рефлюксной болезни и изучение показателей тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода до и после комплексной терапии», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация «Оценка клинического течения неэрозивной рефлюксной болезни и изучение показателей тканевой резистентности слизистой оболочки

пищевода до и после комплексной терапии» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая по своему научному уровню, актуальности, новизне результатов, их достоверности, обоснованности выводов, научной и практической значимости отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Работа посвящена решению одной из актуальных проблем современной клинической медицины по повышению эффективности лечения больных неэрозивной рефлюксной болезнью. Полученные результаты диссертационного исследования позволяют предложить внедрение нового подхода к терапии неэрозивной рефлюксной болезни, направленного на достижение полного клинического ответа и повышение показателей тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода. Также автором была дана полная характеристика клинического течения, показателей функционального состояния пищевода, гистологических и иммуногистохимических маркеров слизисто-эпителиального барьера пищевода у пациентов с гиперчувствительным пищеводом и функциональной изжогой, что позволяет углубить понимание патогенеза данных заболеваний. Диссертационная работа может быть оценена как полноценное, хорошо выполненное исследование.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

На сегодняшний день актуальность проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в клинической практике связана как с высокой заболеваемостью, значительным снижением качества жизни пациентов и повышенным риском развития аденокарциномы пищевода, так и с ростом рефрактерных к проводимой антисекреторной терапии случаев заболевания.

По последним оценкам общемировая распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни составляет около 13,3%. Неэрозивная рефлюксная болезнь – фенотип гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, характеризующийся наличием вызванных рефлюксом и снижающих качество жизни симптомов без эрозий слизистой оболочки пищевода,

выявляемых при проведении обычного эндоскопического исследования, и в отсутствие антисекреторной терапии на момент исследования.

Согласно данным литературы, в структуре заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – около 70% случаев приходится на неэрозивную форму заболевания. Ингибиторы протонной помпы представляют собой золотой стандарт терапии неэрозивной рефлюксной болезни, тем не менее современные исследования показывают, что до 40% пациентов не достигают желаемого клинического улучшения даже на фоне регулярного приема данной группы препаратов.

Значительное влияние симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на качество жизни и работоспособность пациентов представляет собой важную медико-социальную проблему, что подчеркивает актуальность изучения комплексной терапии и возможности воздействия на ключевые патогенетические факторы заболевания.

Одним из ведущих механизмов развития заболевания служит нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода, повышение эпителиальной проницаемости вследствие нарушения межклеточного сопротивления за счет дисфункции белков плотных межклеточных контактов. К основным белкам межклеточной адгезии относятся клаудин-1, клаудин-4, окклюдин, основная цитопротективная роль которых заключается в предотвращении диффузии ионов H^+ и иных активных внутрипросветных субстанций в слизистую оболочку пищевода.

Изучение способов повышения тканевой резистентности и цитопротекции путем воздействия на барьерную функцию слизистой оболочки пищевода – в совокупности с применением стандартной кислотосупрессивной терапии представляет собой перспективное направление в терапии неэрозивной рефлюксной болезни, в том числе при рефрактерных формах заболевания.

Таким образом, представляется актуальным изучение роли комплексной кислотосупрессивной и эпителиопротективной терапии в изменении клинического течения заболевания и показателей тканевого сопротивления

слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор лично осуществил анализ современных отечественных и зарубежных публикаций по изучаемой проблеме и опубликовал серию научных работ по теме. Ведущая роль автора проявилась в разработке дизайна исследования, формировании методологической базы, а также в организации набора пациентов и проведении их динамического клинического наблюдения. Также под руководством автора сформирована электронная база пациентов в программе Excel, содержащая клинические (жалобы, анамнез жизни и заболевания), лабораторные (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, гистологическое и иммуногистохимическое исследования) и инструментальные (результаты суточной рН-импедансометрии пищевода, манометрии пищевода высокого разрешения, эзофагогастродуоденоскопии) данные. Статистическая обработка материала, построение графиков проводились с использованием программного обеспечения R (версия 4.5.0) R Core Team (2025). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Диссертант провел статистическую обработку полученных результатов, проанализировал их, написал все разделы диссертации, сформулировал основные положения, выводы и практические рекомендации, подготовил материалы для публикации.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов исследования обеспечена репрезентативным объемом выборки (60 пациентов), оценкой контрольных точек до начала и после окончания лечения, применением современных стандартизированных методов диагностики (суточная рН-импедансометрия пищевода, манометрия пищевода высокого разрешения, эзофагогастродуоденоскопия с биопсией, гистологическое и иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки пищевода), а также использованием актуальных статистических

подходов (использование встроенных функций расчёта критериев χ^2 Пирсона и Фишера для таблиц сопряженности произвольной размерности $R \times C$, непараметрических тестов Краскела-Уоллиса, U-критерия Манна-Уитни и теста Вилкоксона для зависимых (парных) данных, по ряду параметров выполнен корреляционный анализ).

В главе материалы и методы подробно описаны характеристики изучаемых пациентов в группах, понятно оформлен дизайн исследования, описаны используемые статистические методы анализа и программного обеспечения.

В главе результаты полностью отражена динамика клинической картины, функциональных показателей и структурных изменений пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, функциональной изжогой и гиперчувствительным пищеводом на фоне терапии, проведена сравнительная оценка режимов лечения. Результаты иллюстрированы 22 таблицами и 21 рисунком.

Установлено статистически значимое улучшение не только клинической картины, но и структурных показателей слизистой оболочки пищевода (гистологических, иммуногистохимических) у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью на фоне приема комплексной кислотосупрессивной и эпителиопротективной терапии, превосходящее стандартную кислотосупрессивную терапию. Подобный комплексный анализ клинических, функциональных и структурных изменений на фоне данной схемы терапии у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью ранее не изучался, хотя улучшение клинической симптоматики при различных режимах терапии описано в ряде исследований.

Практические рекомендации обоснованы и отражают причинно-следственные связи, выявленные в ходе анализа. Основные положения исследования опубликованы в рецензируемых научных изданиях.

Проведена проверка первичной документации (индивидуальные регистрационные карты пациентов, электронная база данных, протоколы исследований).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В настоящей работе впервые проведена комплексная оценка клинических проявлений, функционального состояния пищевода и структурных изменений слизистой оболочки, включая гистологические признаки рефлюкс-эзофагита, а также уровень экспрессии белков плотных контактов (окклюдина, клаудина-1, клаудина-4), отражающих состояние слизисто-эпителиального барьера и резистентность слизистой оболочки пищевода у пациентов с НЭРБ. Выполнена сравнительная оценка эффективности применения стандартной антисекреторной терапии и терапии с включением в схему лечения эпителиопротективного препарата. Установлено, что включение в схему терапии препарата, восстанавливающего проницаемость слизисто-эпителиального барьера, приводит к достоверному снижению интенсивности клинических симптомов, улучшению функциональных показателей пищевода, уменьшению выраженности воспаления в слизистой оболочке и повышению ее резистентности. Впервые проведено комплексное исследование, включающее детальную характеристику клинических проявлений, параметров функционального состояния пищевода и маркеров слизисто-эпителиального барьера у пациентов с функциональной изжогой и гиперчувствительным пищеводом. Проведена оценка влияния антисекреторной терапии на клиническое течение и показатели тканевой резистентности у пациентов с функциональной изжогой и гиперчувствительным пищеводом.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Результаты диссертационного исследования расширяют представления о патогенезе НЭРБ, демонстрируя наличие нарушения проницаемости на эпителиальном уровне слизисто-эпителиального барьера пищевода.

Выполнена сравнительная оценка эффективности применения стандартной антисекреторной терапии и терапии с включением в схему лечения

препарата, обладающего способностью к восстановлению целостности слизисто-эпителиального барьера пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. Установлено, что включение в схему терапии препарата, восстанавливающего проницаемость слизисто-эпителиального барьера, приводит к достоверному снижению интенсивности клинических симптомов, улучшению функциональных показателей пищевода, уменьшению выраженности воспаления в слизистой оболочке и повышению ее резистентности и демонстрирует более выраженный эффект, чем в группе сравнения. Полученные результаты могут быть интегрированы в клиническую практику для повышения эффективности терапии неэрозивной рефлюксной болезни.

Проведенное исследование углубляет понимание патогенеза функциональных заболеваний пищевода, демонстрируя отсутствие нарушений проницаемости слизисто-эпителиального барьера пищевода, минимальные гистологические изменения, сохранение нормальных функциональных показателей пищевода — при выраженной клинической симптоматике. Полученные результаты подтверждают тезис об отсутствии структурных повреждений и патологического влияния рефлюктата у пациентов с функциональной изжогой и гиперчувствительным пищеводом.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Научные работы опубликованы в журналах ВАК и отражают результаты проведенного диссертационного исследования. Публикации по теме диссертации вносят вклад в понимание патогенеза неэрозивной рефлюксной болезни. Впервые проведен комплексный анализ клинического течения заболевания, функционального состояния пищевода и параметров слизисто-эпителиального барьера его слизистой оболочки, в том числе на молекулярном уровне, что позволило расширить представления о патогенезе НЭРБ. Изучена и доказана эффективность комплексной терапии, сочетающей кислотосупрессивные и эпителиопротективные средства, в достижении полного клинического ответа и повышении тканевой резистентности слизистой

оболочки пищевода. Полученные результаты имеют важное значение для оптимизации лечения пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации 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) при изучении дисциплины «Пропедевтика внутренних болезней», читаемой студентам по направлениям подготовки 31.05.01. Лечебное дело, 31.05.02. Педиатрия, клиническим ординаторам по направлениям подготовки 31.08.49. Терапия и 31.08.28. Гастроэнтерология. Акт о внедрении № 626 от 10.04.2025.

Полученные выводы и рекомендации были внедрены в лечебный процесс отделения гастроэнтерологии Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт о внедрении № 615 от 10.04.2025.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Оценка клинического течения неэрозивной рефлюксной болезни и изучение показателей тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода до и после комплексной терапии». Выписка из протокола № 03-23 очередного заседания Локального этического Комитета от 16.02.2023 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Макушиной А.А. соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, пунктам направлений исследований 6- диагностические методики при заболеваниях органов пищеварения, 7 - лечебные и профилактические методы при заболеваниях органов пищеварения, 8 - заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

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 сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России:

1. Изменение показателей функционального состояния пищевода на фоне комплексной кислотосупрессивной и эпителиопротективной терапии у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью / А. А. Макушина, А. С. Трухманов, О. А. Сторонова, А. В. Параскевова, П. Г. Ермишина, В. А. Миронова, В. Т. Ивашкин // Вопросы детской диетологии. – 2025. – Т. 23 – № 1. – С. 61–68.

2. Влияние комплексной терапии ингибитором протонной помпы и ребамипидом на клиническое течение и морфофункциональные изменения слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью / А. А. Макушина, А. С. Трухманов, А. Б. Пономарев, О. А. Сторонова, А. В. Параскевова, П. Г. Ермишина, В. А. Миронова, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2025. – Т. 35. – № 2. – С. 69-82.

3. Рефрактерная форма неэрозивной рефлюксной болезни: особенности патогенеза, диагностики и лечения / А. А. Макушина, А. С. Трухманов, О. А. Сторонова, А. В. Параскевова, В. Т. Ивашкин // Вопросы детской диетологии. -2024. – Т. 22. – № 1. – С. 40–50.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. Роль дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от эзофагита до аденокарциномы/ О. А. Сторонова, А. В. Параскевова, А. А. Макушина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2024. - Т. 34. - № 3. - С. 90-98.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1. Значение среднего ночного базального импеданса и показателей манометрии высокого разрешения в определении прогноза течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. А. Макушина, О. А. Сторонова, А. В. Параскевова, А. С. Трухманов, В. Т. Ивашкин // Материалы 29-й Объединенной российской гастроэнтерологической недели (Москва, 26–28 сентября 2023 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. - Т. 33. - № 5. Приложение № 62. - С. 5.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Макушиной Анастасии Алексеевны «Оценка клинического течения неэрозивной рефлюксной болезни и изучение показателей тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода до и после комплексной терапии» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Заключение принято на заседании учебно-методической конференции 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).

Присутствовало на заседании 24 чел.

Результаты голосования: «за» – 24 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 18 от 21.05.2025.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,
заведующий кафедрой пропедевтики внутренних
болезней, гастроэнтерологии и гепатологии
Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)



_____ В.Т. Ивашкин