

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни, медицинские науки), доцента кафедры гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации Масловского Леонида Витальевича на диссертацию 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 избранной темы**

Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) является наиболее частой формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, общемировая распространенность ее составляет около 10%. Отсутствие эндоскопических изменений при типичных симптомах рефлюкса, высокая рефрактерность к терапии ингибиторами протонной помпы приводят к гипердиагностике функциональных расстройств, а с другой стороны – к необоснованно агрессивному и длительному назначению блокаторов секреции. Это диктует необходимость поиска новых патогенетических мишеней, среди которых особое место занимает нарушение тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода, и изучения места и роли лекарственных препаратов, способных воздействовать на них.

В последние годы активно изучается роль белков плотных контактов (клаудинов, окклюдина) в формировании эпителиального барьера. Существующие данные по этому вопросу в основном получены эксперименте. Клинических исследований, позволяющих понять реальное место протективной терапии удручающе мало. Учитывая это, необходимо проведение исследований, направленных на определение роли эпителиопротективной терапии и основанных на динамической оценке совокупности клинических и функционально-морфологических параметров. В связи с этим, диссертационное исследование Макушиной А.А., направленное на комплексную оценку тканевой резистентности и обоснование применения эпителиопротективной терапии, является актуальным для гастроэнтерологии и клинической практики.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, обладают высокой степенью обоснованности благодаря правильно спланированному дизайну исследования, использованию современных и высокоинформативных методов диагностики: суточной рН-импедансометрии, манометрии высокого разрешения, гистологического и иммуногистохимического исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода с оценкой экспрессии клаудина-1, клаудина-4 и окклюдина. Достоверность полученных результатов обуславливается адекватной статистической обработкой. Выводы диссертации логично вытекают из представленных результатов и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации аргументированы и могут быть внедрены в клиническую работу.

**Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность результатов обеспечена достаточным объёмом выборки, использованием стандартизированных протоколов обследования и также тщательным контролем их выполнения. Научная новизна работы заключается в следующем:

Впервые у пациентов с НЭРБ проведена комплексная оценка, объединяющая клиническую картину, функциональные параметры, гистологические маркеры воспаления и экспрессию трёх ключевых белков плотных контактов (клаудин-1, клаудин-4, окклюдин). Автором получены данные о снижении экспрессии белков плотных контактов, а также о характерных клинических и функциональных нарушениях при НЭРБ. Доказано, что добавление ребамипида к стандартной кислотосупрессивной терапии улучшает клинический ответ и восстанавливает экспрессию белков плотных контактов, что подтверждает патогенетическую направленность такого подхода. Впервые показано, что у пациентов с гиперчувствительным пищеводом и функциональной изжогой нарушение тканевой резистентности не является механизмом развития этих состояний, а ведущую роль играет висцеральная гиперчувствительность. Установлено отсутствие влияния стандартной кислотосупрессивной терапия на гистологические и иммуногистохимические маркеры, что подтверждает её симптом-модифицирующий, а не патогенетический характер.

Таким образом, диссертантом получены результаты, обладающие несомненной научной новизной и расширяющие современные представления о патогенезе НЭРБ и функциональных заболеваний пищевода.

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

Теоретическая значимость работы определяется тем, что она вносит существенный вклад в понимание роли эпителиального барьера в патогенезе НЭРБ. Доказанное снижение экспрессии белков плотных контактов при НЭРБ и её восстановление на фоне комбинированной

терапии с ребамипидом открывает новые направления для изучения механизмов цитопротекции. Показанное различие НЭРБ и функциональных заболеваний пищевода по показателям тканевой резистентности имеет важное значение в понимании патофизиологии рефлюксных и функциональных расстройств.

Практическая значимость состоит в обосновании целесообразности включения ребамипида в схему лечения пациентов НЭРБ наряду с ингибиторами протонной помпы, что позволяет повысить эффективность терапии. Показано, что у пациентов с гиперчувствительным пищеводом назначение ИПП в стандартной дозировке эффективно для контроля изжоги. Эти данные могут быть использованы для разработки клинических рекомендаций по персонализированному подходу к лечению НЭРБ с учётом состояния тканевой резистентности.

#### **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.

#### **Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

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.

#### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, иллюстрирована 22 рисунками и 22 таблицами. Библиография содержит 155 источников, из которых 117 зарубежных и 38 отечественных.

Введение убедительно обосновывает актуальность, чётко формулирует цель и задачи, отражает научную новизну и практическую значимость.

Обзор литературы написан критически, с анализом данных различных исследований. Особое внимание уделено роли белков плотных контактов и среднего ночного базального импеданса как маркеров целостности слизистой оболочки.

В главе, посвященной материалам и методам, подробно описан дизайн рандомизированного исследования, критерии включения/невключения, методики проведения рН-импедансометрии, манометрии высокого разрешения, морфологического и иммуногистохимического исследований. Приведено обоснование выбора статистических методов.

Результаты собственных исследований изложены в двух главах. В главе 3 детально представлена характеристика пациентов с НЭРБ, дана сравнительная оценка двух схем терапии. В главе 4 впервые подробно описаны клинико-функциональные и морфологические особенности пациентов с гиперчувствительным пищеводом и функциональной изжогой. Обе главы хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками, включая микрофотографии и иммуногистохимические изображения.

Обсуждение построено в виде сопоставления собственных данных с литературными, что позволило автору аргументированно интерпретировать полученные результаты.

Заключение подводит итоги работы, формулирует перспективы дальнейших исследований (оптимизация длительности комбинированной терапии, оценка отдалённых исходов).

Выводы конкретны, доказательны и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации логично вытекают из результатов и могут быть использованы в клинической практике.

Диссертация написана грамотным научным языком, стиль изложения соответствует требованиям к кандидатским диссертациям. Принципиальных недостатков структуры и оформления не выявлено.

### **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.

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

Комплексный характер исследования является несомненным достоинством данной работы. Работу отличает использование современных методов диагностики, достаточный объем выборки. Полученные результаты подтверждают актуальность настоящего исследования и имеют широкое практическое применение. Принципиальных замечаний к представленной диссертационной работе нет. Вместе с тем, при прочтении данной работы возникли следующие вопросы:

1. Какой процент эффективности плацебо при ФЗ пищевода?
2. С чем связано уменьшение отрыжки и кашля в основной группе?

### **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», на соискание учёной степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по совершенствованию лечебных подходов у пациентов с НЭРБ, что имеет существенное значение для специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, что 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), доцент кафедры гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Подпись  / Масловский Леонид

Витальевич

Подпись доктора медицинских наук, доцента Масловского Леонида

Витальевича заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кандидат медицинских наук



Подпись  / Сычев Андрей Владимирович

\_\_\_\_\_ 2026 г.

Адрес: Российская Федерация, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21, стр. 1 Телефон: +7 (499) 149-00-15  
E-mail: [info@cgma.su](mailto:info@cgma.su) Сайт: <https://cgma.su>