ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора,
заведующей кафедрой факультетской терапии
ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России
Джулай Галины Семеновны
на диссертационную работу Денисенко Натальи Павловны
«Оптимизация фармакотерапии больных с язвенной болезнью на основе фармакогенетического тестирования», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям
14.01.04 – внутренние болезни, 14.03.06 − фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертации

Поиск эффективных методов фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки остается по-прежнему актуальной проблемой современной медицины в связи с широкой распространенностью заболевания, его рецидивирующим течением и нередкими осложнениями. И хотя повсеместное применение ингибиторов протонной помпы практически революционно изменило ход терапии заболевания в отношении сроков и полноты рубцевания язвенных дефектов, а также субъективного благополучия пациентов, тем не менее, в ряде случаев возникает проблема недостаточной эффективности антисекреторной терапии больных с язвенной болезнью и, соответственно, успеха эрадикации H. pylori. В диссертационном исследовании Н.П. Денисенко предпринята попытка обосновать индивидуализацию выбора терапии ингибиторами протонной помпы и прогнозирования ее эффективности на основе фармакогенетического тестирования больных язвенной болезнью.

Диссертант исходит из сложившихся представлений об участии ферментов системы цитохрома Р-450 в метаболизме ингибиторов протонной помпы, наибольшее значение имеет CYP2C19, а также белок-переносчик гликопротеина Р, активность которых имеет генетическую обусловленность. Полиморфизмы генов системы цитохрома Р-450 CYP2C19 и гликопротеина Р ABCB1 определяют высокую вариабельность фармакокинетики и фармакодинамики ингибиторов протонной помпы у пациентов-носителей данных полиморфизмов. При применении ингибиторов протонной помпы в стандартной дозе у носителей отдельных генетических полиморфизмов, как показано в многочисленных исследованиях, возможен неудовлетворительный ответ на терапию. Соответственно, изучение генетических особенностей, обеспечивающих фармакологический ответ на ингибиторы протонной помпы, у пациентов с язвенной болезнью является перспективным инструментом повышения эффективности терапии.

Тем не менее, результаты исследований и мета-анализов достаточно противоречивы, некоторые из них отрицают существование связи между фармакогенетическими особенностями пациентов и ответом на терапию ингибиторами протонной помпы, что обусловливает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Открытым остается и вопрос о роли фармакогенетических маркеров (CYP2C19, ABCB1) в прогнозировании особенностей клинического течения язвенной болезни, а также о возможности использовании других фармакогенетических маркеров (определение активности CYP2C19 по отношению 5-гидроксиомепразола к омепразолу в моче) для прогнозирования эффективности терапии ингибиторами протонной помпы.

В исследовании Н.П. Денисенко изучалась взаимосвязь результатов фенотипирования CYP2C19 с генотипами по CYP2C19 у пациентов с язвенной болезнью, принимающих омепразол; исследовалась связь клинических особенностей пациентов с генотипами по CYP2C19 и ABCB1; проводился мета-анализ исследований, изучавших связь генетических полиморфизмов цитохрома P-450 и эффективность эрадикации H. pylori с применением ингибиторов протонной помпы, а также изучалась распространенность генетических полиморфизмов CYP2C19 среди больных язвенной болезнью в Московском регионе. Таким образом, комплекс сформулированных выше проблем определил актуальность темы настоящего исследования.

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

Диссертационное исследование состоит из трёх частей: клинической части, мета-анализа и популяционного исследования. В клиническую часть исследования было включено 68 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих омепразол. Для мета-анализа отобрано 4 работы, отражающие результаты обследования 622 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, получавших эрадикационную терапию с одним из ингибиторов протонной помпы (омепразол, лансопразол, пантопразол или эзомепразол). Популяционная часть работы оценивала 971 заключение фармакогенетического тестирования по CYP2C19, выполненного больным язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, обратившимся за медицинской помощью в Москве в период 2011-2013 гг.

Были установлены важные факты о связи генетических особенностей пациентов с активностью фермента CYP2C19 по результатам фенотипирования и оценки клинических данных больных, выявлена связь эффективности эрадикационной терапии и генотипов пациентов по CYP2C19, а также определена распространенность генетических полиморфизмов по CYP2C19 среди больных язвенной болезнью желудка и

двенадцатиперстной кишки Московского региона.

Исследование проведено на достаточном клиническом материале. Автором был проведен подробный анализ литературы для сопоставления полученных результатов с российским и зарубежным опытом. Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Таким образом, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Денисенко Н.П., сомнений не вызывает.

Достоверность и новизна исследования и полученных результатов

Результаты диссертационной работы Денисенко Н.П. получены на достаточных по объёму выборках, изученных с применением сертифицированного оборудования для проведения генотипирования и фенотипирования. Носительство полиморфизмов CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17, C3435T ABCB1 определялось с помощью детектирующего амплификатора DTlite (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия); определение концентраций омепразола и 5-гидроксиомепразола проводилось с использованием хроматографа Agilent 1290 Infinity (Agilent Technologies, США). В работе использовались современные методики сбора первичной информации, а также адекватные методы статистической обработки данных.

Статистический анализ данных, полученных в клинической и популяционной частях работы, проводился с помощью пакета SPSS Statistics 22 (IBM, США), для мета-анализа использована программа Review Manager версии 5.3. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации основаны на результатах исследования, достоверность которых подтверждена актом проверки первичного материала (от 26.07.2017).

В диссертационном исследовании впервые изучена связь генотипа по CYP2C19 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки с фенотипом, то есть активностью фермента CYP2C19, определенной на основе исследования омепразола и его метаболита 5-гидроксиомепразола в моче. Установлена связь между генотипом по CYP2C19 и метаболическим отношением 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих омепразол. Методику определения метаболического отношения по омепразолу в моче можно рассматривать как перспективный метод фенотипирования CYP2C19.

Впервые была исследована связь клинических особенностей течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов (локализация язвы, наличие

обострений и осложнений язвенной болезни в анамнезе) с их генотипами по CYP2C19 и ABCB1. Показано отсутствие зависимости между клиническими данными пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и генотипами пациентов по CYP2C19 и ABCB1.

Впервые была изучена связь качества жизни пациентов до и после лечения омепразолом с генотипами по CYP2C19 и ABCB1 пациентов с язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием опросника GSRS. Получены достоверные различия выраженности (в баллах) по диарейному, диспептическому и рефлюксному синдромам у пациентов с язвенной болезнью до начала лечения и через 1,5 месяца после него без учета носительства генетических полиморфизмов по CYP2C19 и ABCB1. При этом не установлено связи между величиной общего балла по опроснику GSRS до и после лечения и генотипами по CYP2C19 и ABCB1 пациентов с язвенной болезнью.

Несомненным достоинством работы является проведенный впервые мета-анализ исследований, изучавших влияние полиморфизмов CYP2C19 на эффективность тройной эрадикационной терапии на основе ингибиторов протонной помпы (омепразола, лансопразола, пантопразола или эзомепразола) у пациентов-славян с язвенной болезнью. Выявлено, что пациенты, являющиеся нормальными метаболизаторами по CYP2C19, имеют вдвое меньше шансов на успех эрадикации H. pylori по сравнению с объединенной группой промежуточных и медленных метаболизаторов по CYP2C19. Достоверно более высокие шансы (в 5,5 раз) на эффективную эрадикационную терапию получены у медленных метаболизаторов по сравнению с объединенной группой нормальных и промежуточных метаболизаторов по CYP2C19.

Впервые были проанализированы данные о частоте аллельного варианта CYP2C19*17 среди пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки Московского региона России на крупной выборке. Установлена высокая распространенность CYP2C19*17, составившая 27,4%, а также широкая представленность быстрых метаболизаторов по CYP2C19 (39,75%) в российской популяции пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, что говорит об актуальности внедрения фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации терапии ингибиторами протонной помпы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в результате исследования данные о связи клинических показателей пациентов с полиморфизмами CYP2C19 и ABCB1, а также о частоте полиморфизмов гена CYP2C19 позволят прогнозировать ответ на ингибиторы протонной помпы и тем самым повысить эффективность антисекреторной и эрадикационной терапии больных язвенной

болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Методика фенотипирования CYP2C19 по омепразолу и его метаболиту 5-гидроксиомепразолу в моче, впервые апробированная в данном исследовании, может найти применение в клинической практике и научных исследованиях.

Результаты мета-анализа исследований, изучавших влияние полиморфизмов CYP2C19 на эффективность тройной эрадикационной терапии на основе ингибиторов протонной помпы у пациентов-славян с язвенной болезнью, позволят определить значение фармакогенетического тестирования у пациентов-славян и возможность экстраполяции результатов крупных мета-анализов на данную этноязыковую общность. Обнаруженная на крупной выборке распространенность аллельных вариантов CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 среди пациентов Московского региона России может быть сопоставлена с данными по другим странам и регионам мира, населенным европеоидами, что внесет вклад в популяционные фармакогенетические исследования.

Результаты изучения распространенности генотипов по CYP2C19 в Московском регионе, мета-анализов исследований, оценивающих влияние полиморфизмов CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии у пациентов-славян с язвенной болезнью, а также оценка взаимосвязи клинических и фармакогенетических особенностей данной категории пациентов могут быть использованы в виде практических рекомендаций для врачей терапевтов, гастроэнтерологов и клинических фармакологов с целью оптимизации терапии ингибиторами протонной помпы. В их основу должен быть положен разработанный автором алгоритм выбора и коррекции доз ингибиторов протонной помпы с учетом выделения по результатам фармакогенетического тестирования по CYP2C19 больных с разной скоростью ответа на антисекреторные препараты.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах текста и состоит из введения, трех глав, включая обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций.

Во введении сформулированы актуальность темы диссертации, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, соответствие паспорту специальности, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов.

Денисенко Н.П. был проведен подробный анализ литературы для сопоставления полученных результатов с российским и зарубежным опытом.

В обзоре литературы автор представляет глубокий критический анализ проблемы недостаточной эффективности терапии ингибиторами протонной помпы у больных

язвенной болезнью, анализирует имеющиеся в литературе данные по генотипированию пациентов по CYP2C19 и ABCB1 и связи носительства генотипов по CYP2C19 и ABCB1 с эффективностью лечения ингибиторами протонной помпы, рекомендации по коррекции дозы ингибиторов протонной помпы у носителей полиморфизмов CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17, а также рассматривает вопрос определения активности и методики фенотипирования CYP2C19, оценивает результаты мета-анализов по проблеме и данные по распространенности полиморфизмов CYP2C19 в мире, формулирует спорные и нерешенные вопросы.

В главе 2 «Материалы и методы» описан дизайн исследования клинической части работы, критерии включения и исключения, клиническая характеристика пациентов, рассмотрены методы, использованные в работе, а также сформулированы критерии включения исследований в мета-анализ и характеристика пациентов из популяционной части диссертационного исследования. Число больных и дизайн исследования соответствуют целям и задачам исследования. При статистическом анализе использованы адекватные задачам исследования методы обработки данных.

Результаты собственных исследований последовательно изложены в соответствии с поставленными задачами. В заключении обобщены и проанализированы результаты собственного исследования. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Список литературы включает 97 источников, из них 20 отечественных, 73 зарубежных и 4 ссылки на электронные ресурсы. В работе содержится 47 таблиц и 12 рисунков.

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией, и 2 статьи в зарубежных изданиях.

Принципиальных замечаний по работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Денисенко Натальи Павловны «Оптимизация фармакотерапии больных с язвенной болезнью на основе фармакогенетического тестирования» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни, 14.03.06 − фармакология, клиническая фармакология является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для внутренних болезней и клинической фармакологии научной задачи – предложены подходы к прогнозированию эффективности терапии ингибиторами

тестирования» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для внутренних болезней и клинической фармакологии научной задачи – предложены подходы к прогнозированию эффективности терапии ингибиторами протонной помпы на основе определения полиморфизмов CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17, C3435T ABCB1 у больных язвенной болезнью. Данная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Денисенко Н.П. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:
Д.м.н. (14.01.04 – внутренние болезни),
профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Тверской
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации Галина Семеновна Джулай

Адрес: 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4
Телефон: +7 (4822) 32-17-79
E-mail: info@tvergma.ru, djoulai@mail.ru
https://tvgmu.ru
26 февраля 2018 года

Подпись Джулай Г.С.
Удостоверяю
Начальник управления кадров
И.Б. Болгашова