

ОТЗЫВ

официального оппонента - заведующего кафедрой госпитальной терапии
лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России,
доктора медицинских наук профессора РЕБРОВА Андрея Петровича на
диссертацию Балабанцевой Анны Павловны на тему: «НПВП-
индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов
желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук в
диссертационном совете Д 001.018.01 при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
по специальности 14.01.22 – ревматология и по специальности 14.01.04 –
терапия

Актуальность избранной темы. Нестероидные
противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее
часто назначаемых препаратов в клинической практике, что объясняется их
значительным противовоспалительным и анальгетическим эффектами при
различных острых и хронических костно-мышечных нарушениях. Хотя
НПВП являются очень эффективными препаратами, но их применение
ассоциируется с широким спектром побочных реакций, вовлекающих ЖКТ
(наиболее часто), печень, почки, сердечно-сосудистую систему и кожу. В
последние годы появляется все большее число работ, свидетельствующих о
том, что НПВП негативно влияют не только на слизистую
гастродуоденальной зоны, но и способны повреждать практически любой
отдел пищевого канала – от пищевода до прямой кишки. К сожалению, на
сегодняшний день проблема поражения дистальных отделов ЖКТ на фоне
приема НПВП изучена явно недостаточно, публикации по этому вопросу в
отечественной и зарубежной медицинской литературе немногочисленны, и в
отличие от НПВП-гастропатий до настоящего времени нет каких-либо
официально рекомендуемых стратегий ведения больных. Таким образом,

имеющиеся данные относительно негативных и позитивных эффектов НПВП на ЖКТ до сих пор являются неполными или противоречивыми, в связи с чем, стратегии профилактики и лечения этих побочных эффектов до конца не разработаны. Учитывая чрезвычайно большие масштабы изучаемой проблемы, избранная тема диссертационной работы, безусловно, является актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Основная цель работы определена как совершенствование профилактики, диагностики и лечения НПВП-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта путем уточнения факторов риска, генетических особенностей и патогенетических механизмов их развития и изучения эффективности новых персонафицированных стратегий ведения больных. В соответствие с поставленной целью определены задачи исследования, которые сформулированы четко, соответствуют изучаемой проблеме и содержанию работы. Основные научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертационной работе, теоретически обоснованы и подтверждены результатами большого числа исследований, проведенных у большого числа больных (353 пациента) с ревматическими заболеваниями. При этом автором применялись современные и наиболее информативные методы диагностики, включая инновационные методики, такие как видеокапсульная эндоскопия, углеродные и водородные дыхательные тесты, молекулярно-генетические методы, современные методы статистической обработки полученных результатов. На основе полученных данных автором сделаны основные выводы о том, что у большей части пациентов, принимающих НПВП, развиваются асимптомные или малосимптомные сочетанные поражения различных отделов ЖКТ, а дополнительными факторами риска развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ являются генетический полиморфизм некоторых изоферментов системы

CYP2C19 и наличие кишечного дисбиоза, включая синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. Автором предложены усовершенствованные и новые методы профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, которые изучены в сравнении с традиционными методами.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность результатов подтверждается достаточным количеством клинического материала, всесторонним и комплексным подходом к обследованию больных, проспективными наблюдениями за пациентами, применением информативных методов диагностики. Впервые уточнены частота и сроки возникновения побочных эффектов НПВП на верхние, средние и нижние отделы ЖКТ, изучены особенности возникновения побочных эффектов на ЖКТ в зависимости от демографических показателей (возраст, пол, индекс массы тела и др.), характера ревматологической патологии, наличия сопутствующих заболеваний ЖКТ (включая инфицирование *H.pylori*) и сердечно-сосудистой патологии, секреторной и моторной функции желудка, нарушений кишечной микробиоты. Впервые при НПВП-гастропатиях проведено генотипирование и установление полиморфизма изоферментов цитохромной системы *CYP2C19* и *CYP2C9*, отвечающих за метаболизм многих лекарственных средств, включая НПВП и ингибиторы протонной помпы (ИПП). Впервые сделан вывод, что дополнительным фактором риска развития НПВП-гастропатий является генетический полиморфизм изоферментов *CYP2C19*, в частности, наличие аллеля *CYP2C19*17*1/*17*, а фактором риска НПВП-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений - генотипы *CYP2C9*2*1/*2, CYP2C19*2*1/*2* и *CYP2C19*2*1/*3*. Впервые в отечественной практике в диагностике НПВП-индуцированных поражений ЖКТ применены ¹³С-дыхательный мочевиновый и ¹³С-дыхательный

октановый тесты для определения, соответственно, *Hp*-инфекции и скорости опорожнения желудка, H₂-лактозный дыхательный тест для выявления СИБР. Автором сделан вывод, что вероятными факторами развития НПВП-энтеропатий являются длительный прием ИПП и развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Для диагностики и оценки эффективности профилактики и лечения НПВП-энтеропатий применена видеокапсульная эндоскопия.

Основные результаты диссертации опубликованы в достаточном количестве научных работ, а сами результаты работы неоднократно обсуждались на различных конференциях, симпозиумах и конгрессах, включая международные.

Оценка содержания диссертации. Диссертация построена по классическому принципу, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 271 источник (из них 6 отечественных и 265 иностранных), причем большинство научных работ изданы в последние 5-7 лет. Диссертация изложена на 211 страницах машинописного текста, иллюстрирована 43 таблицами и 37 рисунками. Текст диссертации и автореферат в полном объеме отражают содержание выполненных исследований.

Во введении рассмотрена актуальность темы, сформулированы цель и основные задачи исследования, обозначены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В обзоре литературы представлены современные данные относительно эпидемиологии НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, современные взгляды на патогенез НПВП-индуцированных поражений гастродуоденальной зоны и кишечника, роль инфекции *Helicobacter pylori* в патогенезе НПВП-гастропатий, современные стратегии профилактики и

лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, включая существующие и перспективные методы профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений кишечника.

Во 2-й главе диссертации представлены материал и методы исследования больных. Обследовано достаточное число больных (353 пациента), у которых проводилась целенаправленная диагностика НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, при этом использованы современные эндоскопические методы, включая видеокапсульную эндоскопию, ^{13}C - и H_2 -дыхательные тесты, молекулярно-генетические исследования.

В 3-й главе диссертации представлены результаты изучения частоты развития различных НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от демографических показателей, вида НПВП, факторов риска, характера основного и сопутствующих заболеваний.

Четвертая глава диссертации посвящена клинико-эндоскопическим, функциональным и генетическим особенностям НПВП-гастропатий, включая частоту инфицирования *Helicobacter pylori* больных с НПВП-гастропатиями, нарушения моторно-эвакуаторной и секреторной функции желудка, генетический полиморфизм изоферментов *CYP2C19* и *CYP2C9* как фактор риска НПВП-гастропатий и их осложнений, прогнозирование развития эндоскопических изменений и риска развития кровотечения у больных с НПВП-гастропатиями.

В 5-й главе диссертации рассмотрены клинико-эндоскопические, функциональные и микробиологические особенности НПВП-индуцированных поражений дистальных отделов ЖКТ, в частности, изучена частота и особенности возникновения НПВП-индуцированных поражений кишечника в зависимости от применения неселективных НПВП или ингибиторов ЦОГ-2, наличия синдрома избыточного бактериального роста и других нарушений кишечной микробиоты.

В шестой главе диссертации впервые представлены данные относительно частоты сочетанных поражений разных отделов ЖКТ, возникающих на фоне приема НПВП.

Седьмая глава посвящена профилактике НПВП-индуцированных поражений ЖКТ. В сравнительном ключе рассмотрены эффективность ИПП и цитопротекторов в профилактике НПВП-гастропатий, эффективность селективных ингибиторов ЦОГ-2 в профилактике НПВП-гастропатий в группах высокого и низкого риска, эффективность эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* в профилактике НПВП-гастропатий.

Восьмая глава посвящена эффективности различных методов лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ. В частности, рассмотрены эффективность и безопасность ИПП и цитопротекторов в лечении НПВП-гастропатий, эффективность цитопротекторов, пробиотиков и эубиотиков в лечении НПВП-энтеропатий, эффективность препаратов аminosалициловой кислоты в лечении НПВП-колопатий.

В заключении диссертации проведен анализ и обобщение результатов проведенных исследований, далее сделаны выводы и даны практические рекомендации, а также представлен список литературы.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики. В диссертационной работе приведены теоретическое обобщение и новое научное решение актуальной проблемы внутренней медицины, касающейся совершенствования диагностики, профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, уточнены некоторые патогенетические механизмы их развития, изучена эффективность новых стратегий профилактики и лечения, предложен персонафицированный подход к ведению больных. С целью профилактики развития НПВП-гастропатий и их осложнений научно обоснована необходимость проведения генотипирования и установления полиморфизма изоферментов цитохромной системы *CYP2C19* и *CYP2C9*, необходимость более активных стратегий

профилактики и лечения в группах повышенного риска. На основании полученных результатов внесены дополнения к диагностическим, профилактическим и терапевтическим подходам у больных с НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ у больных, длительно принимающих НПВП. На основании изучения клинико-эндоскопической картины и функционального состояния ЖКТ усовершенствованы подходы к прогнозированию возникновения НПВП-гастропатий, НПВП-энтеро- и колопатий, повышена эффективность профилактики и лечения токсических эффектов НПВП-терапии на ЖКТ, что позволило снизить количество осложнений. Установлено, что эрадикацию *Нр*-инфекции с целью профилактики развития НПВП-гастропатий целесообразно проводить только у первичных пользователей НПВП, поскольку у хронических пользователей НПВП она дополнительных преимуществ не несет. С целью профилактики НПВП-энтеропатий научно обоснована необходимость применения ребамипида, целенаправленная диагностика СИБР и его излечение при помощи селективного кишечного антибиотика рифаксимиона. На основании проведенных исследований и изучения новых дифференцированных подходов к ведению больных в зависимости от конкретных патогенетических механизмов разработаны практические алгоритмы оптимальной персонализированной профилактики и лечения побочных гастроинтестинальных эффектов и их осложнений у больных, длительно принимающих НПВП.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Всем первичным пользователям НПВП при наличии факторов риска рекомендовано проводить целенаправленную диагностику НПВП-гастропатий (ЭГДС с биопсией и определением *Нр*-инфекции при помощи быстрого уреазного теста). Всем пользователям НПВП при наличии признаков желудочно-кишечного кровотечения и отрицательных результатах верхней и нижней эндоскопии желательна проведение видеокапсульной

эндоскопии. Всем хроническим пользователям НПВП с кишечной симптоматикой, а также принимающим ингибиторы протонной помпы, рекомендуется проводить H₂-лактозный дыхательный тест на наличие синдрома избыточного бактериального роста. Перед длительным применением НПВП, метаболизирующихся при участии *CYP2C19* и *CYP2C9*, в группах высокого риска целесообразно проводить генотипирование для выявления лиц-носителей *CYP2C19*17*1/*17*, *CYP2C19*2*1/*2*, *CYP2C19*2*1/*3*, *CYP2C9*2*1/*2*, у которых риск развития НПВП-гастропатий и ЖКК повышен. У первичных пользователей НПВП рекомендуется проводить предварительную эрадикацию *Hp*-инфекции при ее наличии. С целью профилактики НПВП-гастропатий у пациентов высокого и умеренного риска рекомендуется дополнительно назначать ингибиторы протонной помпы (пантопразол 40 мг 1 раз в сутки) либо ребамипид (100 мг 3 раза в сутки), у пациентов низкого риска допустима монотерапия селективным ингибитором ЦОГ-2. При наличии НПВП-гастропатии и необходимости продолжения приема НПВП рекомендуется использовать селективный ингибитор ЦОГ-2 (целекоксиб) в сочетании с ингибиторами протонной помпы (пантопразол). При подозрении на НПВП-энтеропатию и наличии синдрома избыточного бактериального роста рекомендуется назначать рифаксимин (400 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней), при отсутствии синдрома избыточного бактериального роста рекомендуется прием ребамипида (100 мг 3 раза в сутки в течение 1 мес.). При подозрении на наличие НПВП-колопатии рекомендуется прием сульфасалазина (по 1,0 г 3-4 раза в сутки в течение 1 мес.) под контролем общего и биохимического анализов крови (1 раз/2 нед.).

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, однако при знакомстве с диссертацией возникают вопросы, которые не умаляют достоинство и значимость работы, но на которые хотелось бы получить ответы автора:

1. В своем исследовании Вы показали, что одним из совершенно новых факторов риска развития НПВП-гастропатии является генетический полиморфизм некоторых изоферментов CYP2C19. А может ли, по Вашему мнению, указанный полиморфизм иметь какое-либо другое значение при НПВП-гастропатии, в частности, при определении мер профилактики и тактики лечения?
2. В Ваших исследованиях, как и во многих других, показано, что наиболее эффективным методом профилактики НПВП-гастропатий является длительный прием ИПП. В то же время, имеются данные о том, что ИПП при длительном применении способны провоцировать развитие СИБР, который, согласно полученным Вами данным, является фактором риска развития НПВП-энтеропатии. Какой же тактики тогда следует придерживаться?

Заключение.

Диссертация Балабанцевой Анны Павловны «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании самостоятельно выполненных автором исследований решена актуальная научная проблема, имеющая важное медицинское значение, и изложены научно-обоснованные решения, внедрение которых вносит значительный вклад в совершенствование профилактики, диагностики и лечения НПВП-индуцированных поражений проксимальных и дистальных отделов ЖКТ у больных ревматическими заболеваниями. По объему выполненного исследования, его актуальности, методическому обеспечению, новизне, научной и практической значимости данная работа полностью отвечает всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №

842 от 24.09.2013 г., в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология и по специальности 14.01.04 – терапия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой госпитальной терапии
лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского»

Минздрава России

профессор, д.м.н. (14.01.04 – внутренние болезни)

А.П. Ребров

«28» 08 2019 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России), 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, телефон: (845-2)-27-33-70, (845-2)-66-97-00, e-mail meduniv@sgmu.ru, официальный сайт: <http://www.sgmur.ru>

Подпись д.м.н. Реброва Андрея Петровича «ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского»

Минздрава России

доктор медицинских наук



Т.Е. Липатова