

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации БАЛАБАНЦЕВОЙ Анны Павловны «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология и по специальности 14.01.04 – терапия

Диссертация БАЛАБАНЦЕВОЙ Анны Павловны «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями» посвящена проблеме совершенствования профилактики, диагностики и лечения НПВП-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Избранную тему и саму диссертационную работу следует считать актуальной, в первую очередь, ввиду крайне больших масштабов изучаемой проблемы. Известно, что НПВП являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов в клинике внутренней медицины, что связано с их значительным противовоспалительным эффектом, используемым для облегчения боли при артритах и других острых и хронических костно-мышечных нарушениях. Хотя НПВП являются очень эффективными препаратами, к сожалению, их применение ассоциируется с широким спектром побочных эффектов (ПЭ), вовлекающих многие органы и системы. Гастроинтестинальные ПЭ, наиболее частыми из которых являются НПВП-гастропатии, могут проявляться широким спектром симптомов, вплоть до развития серьезных ПЭ, включающих развитие пептических язв и угрожающих для жизни осложнений, таких как кровотечения и перфорации.

Данная проблема в настоящее время интенсивно изучается во всем мире, однако все-таки остаются некоторые вопросы, которые носят неполный или противоречивый характер. В частности, это касается изучения новых факторов риска, частоты и выраженности побочных эффектов применения НПВП и эффективность их лечения в зависимости от полиморфизма различных изоферментов системы цитохрома P450 (*CYP2C9*, *CYP2C19*), частоты, механизмов развития и методов лечения НПВП-индуцированных поражений дистальных отделов кишечника, что требует дальнейшего более углубленного изучения.

В диссертационной работе впервые уточнены частота и сроки возникновения побочных эффектов НПВП на верхние, средние и нижние отделы ЖКТ, изучена зависимость и 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 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 ЖКК - 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 ¹³C-дыхательный мочевиновый и ¹³C-дыхательный октаноевый тесты для определения, соответственно, *Hp*-инфекции и скорости опорожнения желудка, а также H₂-лактолозный дыхательный тест для выявления СИБР. Впервые сделан вывод, что вероятными факторами развития НПВП-энтеропатий являются длительный прием ИПП и развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Впервые для диагностики и оценки эффективности профилактики и лечения НПВП-энтеропатий применена видеокапсульная эндоскопия. Впервые изучена частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанного поражения проксимальных и дистальных отделов ЖКТ у больных с ревматическими заболеваниями. Впервые в сравнительном аспекте изучена эффективность различных персонализированных стратегий профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта (эрадикация *H. pylori*, прием ИПП и других гастропротективных агентов, применение антибиотиков и пробиотиков, назначение колопротекторов и др.). Установлено, что эрадикация *Hp*-инфекции эффективна в качестве профилактики НПВП-гастропатий только у первичных пользователей НПВП, в то время как у хронических пользователей НПВП она дополнительных преимуществ не несет. Впервые показано, что эффективность цитопротекторов (ребамипид, коллоидный висмут) в профилактике и лечении НПВП-гастропатий сопоставима с эффективностью ИПП. Впервые продемонстрировано, что эффективным методом лечения НПВП-энтеропатий является применение рифаксимина и

ребамипида, а сульфосалазин эффективен в лечении НПВП-колопатий. Таким образом, проведенная работа обладает несомненной научной новизной.

Практическая значимость работы заключается в том, что с целью профилактики развития НПВП-гастропатий и их осложнений научно обоснованы необходимость проведения генотипирования и установления полиморфизма изоферментов цитохромной системы *CYP2C19* и *CYP2C9*, а также 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, а также целенаправленная диагностика СИБР и его излечение при помощи селективного кишечного антибиотика рифаксими́на. На основании проведенных исследований и изучения новых дифференцированных подходов к ведению больных в зависимости от конкретных патогенетических механизмов разработаны практические алгоритмы оптимальной персонафицированной превенции и лечения побочных гастроинтестинальных эффектов и их осложнений у больных, длительно принимающих НПВП.

Основные результаты диссертации отражены в 29 научных работах, в том числе, в 15 статьях в журналах, соответствующих критериям и перечню рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Кроме того, результаты работы неоднократно обсуждались на различных конференциях и симпозиумах, получив при этом одобрение ведущих специалистов в области ревматологии и гастроэнтерологии.

Из несущественных недостатков диссертационной работы можно отметить небольшое количество больных, которым проводилась видеокапсульная эндоскопия, а также сравнительно небольшие группы больных, получавших разные виды профилактики и лечения, что затрудняет интерпретацию результатов. В работе имеются отдельные грамматические ошибки и стилистические неточности. Тем не менее, отмеченные недостатки не снижают качество исследований и не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации.

Таким образом, диссертация Балабанцевой Анны Павловны «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук соответствует всем критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, установленным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утверждённом постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 с дополнениями от 21 апреля 2016 год № 335, а сама Балабанцева Анна Павловна, заслуживает присуждения ей ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология и по специальности 14.01.04 – терапия.

**Заведующая кафедрой факультетской терапии
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет Минздрава России,
Доктор мед. наук профессор**

**400131 г. Волгоград, пл.Павших борцов, 1
ВолгГМУ, тел. +7(905)3929400
Эл. адрес arbabaeva@list.ru**

А.Р.Бабаева

