

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 дальнейшей разработке актуальной проблемы внутренней медицины - профилактике, диагностике и лечению поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

НПВП являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов в клинике внутренней медицины, что объясняется их значительным противовоспалительным и противоболевым эффектом. Как известно, боль является наиболее частой причиной обращения к семейным врачам, а по мере старения населения и увеличения распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся болевым синдромом, число больных, нуждающихся в применении противовоспалительных и обезболивающих препаратов, в частности, НПВП, будет только возрастать. Так, подсчитано, что к 2030 году число пожилых больных, страдающих мышечно-скелетными болями, по сравнению с 2000 г. удвоится. В Великобритании, например, ежегодно на НПВП выписывается более 17 миллионов рецептов. Кроме того, огромное количество пациентов употребляет безрецептурные анальгетики, а около 45% пациентов потребляют их в дозах, больших, чем рекомендуемые в инструкции по применению. Назначение НПВП препаратов такому большому числу нуждающихся в них требует от врачей специальных знаний относительно применения этих средств и умения длительно вести эту гетерогенную группу больных.

Несмотря на то, что НПВП являются очень эффективными препаратами, их применение ассоциируется с широким спектром побочных реакций (ПР), вовлекающих ЖКТ, печень, почки, кардиоваскулярную

систему и кожу. При этом гастроинтестинальные ПР являются наиболее частыми и могут проявляться широким спектром симптомов, начиная от сравнительно неопасных диспепсии, изжоги и абдоминального дискомфорта до более серьезных ПР, включающих развитие пептических язв и угрожающих для жизни осложнений, таких как кровотечения и перфорации. Перед клиницистами, назначающими НПВП, всегда стоит важная в практическом отношении дилемма – каким образом использовать их противовоспалительные и анальгезирующие преимущества, не увеличивая или предупреждая риск возникновения нежелательных гастроинтестинальных ПР. 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, литературные 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 вышеизложенное, а также чрезвычайно большие масштабы изучаемой проблемы, избранная тема диссертационной работы, безусловно, является актуальной.

Основную цель работы автор сформулировала 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 персонализированных стратегий ведения больных. В соответствие с поставленной целью, определены задачи исследования, такие как уточнение частоты, сроков возникновения, характера, клинко-эндоскопический и функциональных особенностей НПВП-индуцированных поражений ЖКТ тракта в зависимости от демографических показателей, вида НПВП, характера ревматологической патологии, факторов риска; изучение частоты и особенностей возникновения и течения НПВП-гастропатий в зависимости от инфицирования *H. pylori*, состояния секреторной функции желудка и скорости опорожнения желудка; изучение частоты и особенностей

возникновения и течения НПВП-гастропатий и их осложнений в зависимости от генетического полиморфизма некоторых изоферментов системы цитохрома P450 (*CYP2C9*, *CYP2C19*); изучение частоты и особенностей возникновения НПВП-индуцированных поражений кишечника в зависимости от наличия синдрома избыточного бактериального роста и других нарушений кишечной микробиоты; изучение частоты и клинико-эндоскопических особенностей сочетанного поражения проксимальных и дистальных отделов ЖКТ у больных с ревматическими заболеваниями; изучение эффективности и недостатков различных стратегий профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений пищевого канала.

Основные научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертационной работе, теоретически обоснованы и подтверждены результатами большого числа исследований, проведенным 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.

В результате проведенных исследований поставленная цель достигнута и основные задачи в целом выполнены. Исследование имеет несомненную научную новизну и практическую ценность. Так, 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 кардиоваскулярной 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 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 персонифицированных стратегий превенции 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.).

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 клинко-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. С целью профилактики НПВП-энтеропатий научно обоснована необходимость применения ребамипида, а также целенаправленная диагностика СИБР и его излечение при помощи селективного кишечного антибиотика рифаксимина. На основании проведенных исследований и изучения новых дифференцированных подходов к ведению больных в зависимости от конкретных патогенетических механизмов разработаны практические алгоритмы оптимальной персонифицированной превенции и лечения побочных гастроинтестинальных эффектов и их осложнений у больных, длительно принимающих НПВП.

Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Основные результаты диссертации опубликованы в 29 научных работах, в том числе, в 15 статьях в журналах, соответствующих критериям и перечню рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Кроме того, результаты работы неоднократно обсуждались на различных конференциях и симпозиумах, получив при этом одобрение ведущих специалистов в области ревматологии и гастроэнтерологии.

Работу следует оценивать, безусловно, позитивно. Имеются несущественные недостатки, среди которых можно отметить большое количество групп, получавших разные виды профилактики и лечения при сравнительно небольшом количестве больных в отдельных группах, 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.

доктор медицинских наук,
профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС
федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
руководитель гастроэнтерологического центра
Краевой клинической больницы № 2,
главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения
Краснодарского края и Южного Федерального округа
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4 (Центральный
микрорайон);
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
тел.: 8 (861) 268-36-84, e-mail: nvk-gastro@mail.ru

профессор _____ Корочанская Наталья Всеволодовна
« 2 » _____ 2019 г.

Подпись д.м.н., профессора Корочанской Н.В. заверяю,
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ
д.ф.н., профессор



Т.А. Ковелина