

ОТЗЫВ

**доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней
медицинского института Тульского государственного университета
Сороцкой Валентины Николаевны 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 актуальной проблеме - совершенствованию профилактики, диагностики и лечения поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Актуальность темы не вызывает сомнений, поскольку число госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, а также экономические затраты на лечение НПВП-гастропатий с каждым годом неуклонно растут. Хотя работ, посвященных изучению механизмов развития НПВП-гастропатий достаточно много, исследования, посвященные факторам риска их развития, носят неполный или противоречивый характер. Особенно это касается ревматологических больных, нередко имеющих коморбидные заболевания, особенно кардиоваскулярные или гастроэнтерологические, ассоциированные с инфекцией *H. pylori*. До конца не изучены сроки возникновения различных побочных эффектов НПВП, их связь с фармакокинетическими особенностями применяемых НПВП при различных ревматических заболеваниях. Практически не исследована зависимость между частотой и характером НПВП-индуцированного поражения ЖКТ и полиморфизмом различных изоферментов системы цитохрома P450 (CYP2C9, CYP2C19), определяющих метаболизм НПВП. Кроме того, на сегодняшний день установлено, что НПВП могут индуцировать возникновение не только НПВП-гастропатий, но и самых разнообразных поражений тонкой и толстой кишки — от острого воспаления и эрозивно-язвенных поражений до хронических состояний, характеризующихся развитием фиброза и стриктур кишки. Однако при этом ни

распространенность, ни факторы риска НПВП-энтероколопатий в полной мере не изучены. Имеются лишь единичные публикации в отечественной медицинской литературе, посвященные данной проблеме, что определяет необходимость ее дальнейшего, более углубленного изучения. Таким образом, актуальность данной проблемы не вызывает сомнений.

Научная новизна. Автором на большом клиническом материале впервые было проведено комплексное изучение негативного влияния НПВП на все отделы ЖКТ у больных ревматической патологией – желудка, тонкой и толстой кишки. Проведенная работа имеет несомненную научную новизну. В частности, впервые при НПВП-гастропатии проведено генотипирование и установление полиморфизма изоферментов цитохромной системы CYP2C19 и CYP2C9. Сделан вывод, что дополнительным фактором риска развития НПВП-гастропатии 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 предложена модель прогнозирования риска развития НПВП-гастропатии и НПВП-индуцированного ЖКТ-кровотечения на основе оценки наличия ряда факторов риска. Впервые проведено одномоментное сравнение различных методик лечения и профилактики НПВП-гастропатии у больных с различной ревматической патологией - применения ИПП, цитопротекторов ребамипида и висмута трикалия дицитрата, а также эрадикации *H. pylori*. Показано, что эффективность цитопротекторов (ребамипид, коллоидный висмут) в профилактике и лечении НПВП-гастропатии сопоставима с эффективностью ИПП. Впервые проведена сравнительная оценка эффективности невсасывающегося кишечного антибиотика рифаксимины и комплексного пробиотика для купирования клинических симптомов, связанных с поражением кишки и синдромом избыточного бактериального роста, а также эффективности ребамипида при энтеропатии и сульфасалазина при колопатии, возникших на фоне приема НПВП у больных ревматическими заболеваниями.

Практическая ценность. Результаты настоящей работы позволяют оптимизировать применение НПВП при лечении ревматических заболеваний путем ранней диагностики, профилактики и своевременной терапии осложнений со стороны ЖКТ, связанных с этими препаратами. Обоснована необходимость комплексной оценки состояния ЖКТ у больных с ревматическими заболеваниями, получающих лечение НПВП. Обосновано внедрение в практику выявления таких факторов риска НПВП-гастропатии, как инфицированность *H. pylori* и полиморфизм изоферментов цитохромной

системы CYP2C19 и CYP2C9. Обосновано внедрение в практику исследования у больных, принимающих НПВП, наличия дисбиоза и синдрома избыточного бактериального роста (по H₂-ЛДТ) как важных факторов развития лекарственного поражения тонкой и толстой кишки. Выработаны показания для проведения эндоскопических методов с целью ранней диагностики НПВП-энтеропатии (видеокапсульная эндоскопия) и НПВП-колопатии (колоноскопия). Показаны возможности применения новых методов лечения и профилактики НПВП-гастропатии, в том числе ребамипида и висмута трикалия дицитрата, которые могут быть альтернативой ИПП. Обосновано применение ребамипида и эрадикации *H. pylori* как важных методов профилактики НПВП-гастропатии. Подтверждена возможность эффективного медикаментозного лечения НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии путем использования ребамипида, сульфасалазина и рифаксимины (при развитии СИБР).

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, они неоднократно обсуждались на различных конференциях и симпозиумах и получили одобрение ведущих специалистов.

Из несущественных недостатков диссертационной работы можно отметить сравнительно небольшой объем выборки при оценке эффективности и безопасности применения ребамипида при НПВП-гастропатиях, отсутствие сравнения с плацебо, небольшой срок применения НПВП и ребамипида (1 месяц). 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.

Заключение. Таким образом, 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 соответствует всем критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, установленным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном 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.

Профессор кафедры внутренних болезней

Медицинского института

ФГБОУ ВО «ТулГУ»,

доктор медицинских наук

В.Н.Сороцкая

Подпись доктора медицинских наук, профессора Сороцкой В.Н.
заверяю



/ Л.В. Полтавец /
по кадровой работе
19.2019

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский Государственный Университет»

300012 Тульская область, г. Тула, проспект Ленина, д. 92;

+7(4872) 35-34-44; факс +7(4872) 35-81-81;

+7910 9447535; www.tsu.tula.ru

email: info@tsu.tula.ru

svnreum1@rambler.ru