

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

Диссертационная работа Балабанцевой Анны Павловны «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями» посвящена совершенствованию профилактики, диагностики и лечения поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Актуальность диссертационной работы определяется тем, что НПВП крайне широко применяются в клинической практике, но, несмотря на высокую эффективность, вызывают обширный спектр нежелательных реакций (НР), вовлекающих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), сердечно-сосудистую систему (ССС), почки и печень. К сожалению, отмечается ежегодный рост числа госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, а также экономических затрат на лечение НПВП-гастропатий. При этом, несмотря на успехи клинической фармакологии и появление более совершенного класса НПВП очевидно, что проблема НПВП-ассоциированных ЖКТ-осложнений еще далека от своего решения.

Огромное значение для своевременной диагностики НПВП-индуцированных осложнений со стороны ЖКТ имеет своевременное определение факторов их риска у ревматологических больных, нередко имеющих коморбидные заболевания ССС и ЖКТ, однако исследования, посвященные этому вопросу, носят неполный (фрагментарный) или неоднозначный характер. До настоящего времени не исследована зависимость между частотой и характером НПВП-индуцированного поражения ЖКТ и полиморфизмом различных изоферментов системы цитохрома P450 (CYP2C9, CYP2C19), определяющих метаболизм НПВП. Несмотря на то, что НПВП могут индуцировать возникновение разнообразных поражений тонкой и толстой кишки - от острого воспаления и эрозивно-язвенных поражений до хронических состояний, характеризующихся развитием фиброза и стриктур кишки, ни распространенность, ни факторы риска НПВП-энтероколопатий в

полной мере не изучены. Таким образом, актуальность данной проблемы не вызывает сомнений.

Представляемая диссертация имеет несомненную научную новизну, поскольку в данной работе впервые на большом клиническом материале проведено комплексное изучение негативного влияния НПВП на все отделы ЖКТ у больных РЗ – желудка, тонкой и толстой кишки, включающее анализ клинических проявлений, эндоскопической картины, значения различных факторов риска (включая генетическую предрасположенность), оценку изменений микробиоты и функционального состояния ЖКТ, а также определение взаимосвязи между развитием НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии. Впервые при НПВП-гастропатии проведено генотипирование и установление полиморфизма изоферментов цитохромной системы CYP2C19 и CYP2C9. Впервые была предложена модель прогнозирования риска развития НПВП-гастропатии и НПВП-индуцированного ЖКТ-кровотечения на основе оценки наличия ряда факторов риска. Впервые проведено одномоментное сравнение различных стратегий лечения и профилактики НПВП-гастропатии у больных РЗ: применения ИПП, цитопротекторов ребамипида и висмута трикалия дицитрата, а также эрадикации *H.pylori*. Показано, что эффективность названных цитопротекторов 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 РЗ.

Проведенная работа имеет также большую практическую ценность, поскольку обосновывает, для больных РЗ, нуждающихся в приеме НПВП и имеющих факторы риска развития патологии ЖКТ, комплексное обследование с целью выявления поражения верхних отделов пищеварительной трубки, инфицированности *H. pylori*, наличия признаков кишечного кровотечения и нарушения микробиоты (в частности, H_2 -лактолозный дыхательный тест для диагностики синдрома избыточного бактериального роста). У лиц, нуждающихся в длительном приеме НПВП или в случае развития НПВП-гастропатии, показано тестирование на *H.pylori* и, по показаниям, проведение курса эрадикационной терапии. При наличии признаков ЖКТ-кровотечения или выраженных симптомов, указывающих на поражение кишечника (метеоризм, диарея, боли в животе) и

отсутствии явного источника кровотечения в желудке и двенадцатиперстной кишке, показано проведение видеокапсульной эндоскопии и колоноскопии для исключения НПВП-энтеро- и колопатии. С целью профилактики НПВП-гастропатии у пациентов с высоким и умеренным риском рекомендуется назначение ИПП или препаратов с цитопротективным действием (ребамипид или висмута трикалия дицитрат). При развитии НПВП-энтеропатии и синдрома избыточного бактериального роста рекомендуется назначение рифаксимины (по 400 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней), при отсутствии синдрома избыточного бактериального роста рекомендуется использование ребамипида (по 100 мг 3 раза в сутки в течение 1 месяца). При развитии НПВП-колопатии рекомендуется использование сульфасалазина (по 1,0 г 3–4 раза в сутки в течение 1 месяца) под контролем общего и биохимического анализов крови (1 раз в 2 недели).

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, теоретически обоснованы и подтверждены результатами проспективных исследований. Весь комплекс научно-исследовательских работ проведен на системной основе и достаточном клиническом материале. 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 Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, они неоднократно обсуждались на различных конференциях и симпозиумах и получили одобрение ведущих специалистов-экспертов по заявленной проблеме. Основные результаты полностью отражены в тексте диссертации и в автореферате. Принципиальных замечаний по основным положениям и оформлению автореферата нет.

Из замечаний к диссертационной работе можно отметить следующее. Глава «Материал и методы исследования» получилась слишком объемной из-за детального описания некоторых методик, затрудняющих восприятие материала. Для оценки состояния кишечной микробиоты не проводилось молекулярно-генетическое исследование, дающее наиболее точные результаты. По сравнению с НПВП-гастропатиями менее детально изучены факторы риска развития энтеро- и колопатий. Указанное не снижает качество исследований и не влияет на главные теоретические и практические результаты и выводы диссертации.

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 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 гюд №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 пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Г.Н. Тарасова

Подпись Г.Н. Тарасовой заверяю:

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет» доктор медицинских наук, доцент

Н.Г. Сапронова



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Телефон: 7(863) 250-42-00

Адрес электронной почты: okt@rostgmu.ru