

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Абдулганиевой Дианы Ильдаровны 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 на диссертационном совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) по специальности 14.01.22 – ревматология и по специальности 14.01.04 – терапия

Актуальность темы исследования

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов при заболеваниях внутренних органов. Ежедневно во всем мире НПВП применяют около 30 миллионов людей. Широкое использование этих препаратов объясняется их значительным противовоспалительным эффектом, используемым для облегчения боли при артритах и других острых и хронических костно-мышечных нарушениях. Хотя НПВП являются очень эффективными и быстродействующими препаратами, к сожалению, их применение ассоциируется с широким спектром побочных эффектов (ПЭ), вовлекающим многие органы и системы, наиболее частым является поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Перед клиницистами, назначающими НПВП, всегда стоит важная в практическом отношении дилемма – каким образом использовать противовоспалительные и анальгезирующие преимущества препаратов, не увеличивая или предупреждая риск возникновения нежелательных гастроинтестинальных реакций.

Следует отметить, что основные факторы риска, которые могут влиять на риск возникновения НПВП-гастропатий, изучены достаточно, однако остаются клинические ситуации, при которых еще не получены убедительные алгоритмы действия. В частности, это касается ревматологических пациентов с разными нозологическими заболеваниями, имеющих сопутствующую патологию - кардиальную или гастроэнтерологическую; пациентов, принимающих высокие дозы НПВП, два и более НПВП, одновременно принимающих стероиды, антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты, инфицированных *H. pylori*. До конца не изучены сроки возникновения различных лекарственных осложнений, фармакокинетические особенности применяемых НПВП, их преимущественное негативное действие на верхние или нижележащие отделы ЖКТ, частота возникновения побочных эффектов при различной

ревматической патологии, последствия приема НПВП с длительным периодом полувыведения (ретардных форм).

Негативное воздействие НПВП на пищевод и различные отделы кишечника начало изучаться в последнее десятилетие. В частности, было показано, что токсическое воздействие НПВП на тонкую кишку (НПВП-индуцированная энтеропатия), может даже превышать воздействие на гастродуоденальную зону, а основная причина интестинальных перфораций или кровотечений связана именно с приемом НПВП. НПВП-индуцированные поражения толстой кишки, так называемые НПВП-колопатии, также являются предметом пристального изучения в последние годы.

Таким образом, проблема поражения проксимальных и дистальных отделов ЖКТ при приеме НПВП у ревматических пациентов далека от решения, чем и обусловлена актуальность выбранного А.П. Балабанцевой научного исследования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Выбор цели исследования является убедительно обоснованным. Задачи диссертационного исследования сформулированы корректно, методы исследования, предназначенные для их решения, современны, обладают достаточной информативностью и надежностью.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту, обоснованы достаточным объемом проведенных исследований и адекватными поставленным задачам методами статистической обработки.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом клинического материала: 353 пациента с различными ревматическими заболеваниями – остеоартроз, ревматоидный артрит, подагрический артрит, псориатический артрит и реактивный артрит.

Научное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне. Кроме традиционных методов обследования пациентов, автор применила углубленное исследование гастроинтестинального тракта современными методами: видеокапсульная эндоскопия тонкой кишки, суточный внутрипищеводный рН-мониторинг, интрагастральная рН-метрия, определение скорости опорожнения желудка (¹³С-октановый дыхательный тест), диагностика синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке (Н₂-лактозный водородный тест). Определение генетического полиморфизма изоферментов системы P450 (CYP2C9, CYP2C19) проводили методом мультиплексной ПЦР.

В качестве основных положений, выносимых на защиту, автор рассматривает развитие у большей части пациентов, имеющих

ревматические заболевания и принимающих НПВП, асимптомных или малосимптомных сочетанных поражений различных отделов ЖКТ. Дополнительным фактором риска развития НПВП-гастропатий автор выявила генетический полиморфизм определенных изоферментов системы *CYP2C19*, а дополнительным фактором риска развития НПВП-индуцируемых поражений кишечника - наличие СИБР в тонкой кишке. Автор обосновывает, доказывает и предлагает усовершенствованные и новые методы профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, включая применение цитопротекторов, антибактериальных средств, эубиотиков, сульфасалазина.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации подтверждается современным уровнем статистической обработки материала. Кроме общепринятых методов описательной и сравнительной статистики автор определяла диагностическую (прогностическая) значимость отдельных диагностических методов по их основным параметрам. При этом оценивались чувствительность, специфичность, диагностическая точность (эффективность), прогностическая значимость, высчитывалось отношение шансов.

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

А.П. Балабанцева на большом клиническом материале пациентов с различными ревматическими заболеваниями, а именно 5 нозологий, впервые провела комплексное изучение токсического действия НПВП на все отделы ЖКТ – пищевод, желудок, тонкая и толстая кишка. При этом проведен как анализ клинических проявлений и эндоскопической картины, так и оценка нарушений микробиоты и функции ЖКТ, а также определен вклад различных факторов риска.

Впервые была показана взаимосвязь между развитием НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии и их частота: сочетание НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии у 68,6%, НПВП-гастропатии и НПВП-колопатии у 28,6%, НПВП-гастропатии с НПВП-индуцированным поражением тонкой и толстой кишки — у 20,8% пациентов.

Впервые на основе генотипирования было выявлено, 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 кровотечений — генотипы *CYP2C9*2*1/*2*, *CYP2C19*2*1/*2* и *CYP2C19*2*1/*3*.

Впервые проведена сравнительная оценка эффективности препаратов, способных модифицировать кишечную микробиоту, в частности, невсасывающегося кишечного антибиотика рифаксимина и комплексного пробиотика, а также эффективности цитопротектора ребамипида при

энтеропатии и сульфасалазина при колопатии, возникших на фоне приема НПВП у больных с различной ревматической патологией.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертация А.П. Балабанцевой является законченным научно квалификационным трудом, написанным в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 271 источник (из них 6 отечественных и 265 иностранных). Работа изложена на 211 страницах машинописного текста, иллюстрирована 43 таблицами и 37 рисунками.

Во введении рассмотрена актуальность темы, сформулированы цель и основные задачи исследования. Раскрыта научная новизна, практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту. Указаны сведения об апробации и личный вклад автора.

Первая глава представляет собой обзор 271 источника литературы по данной проблеме, причем абсолютное большинство источников – это работы последних лет. На основе анализа современной литературы сделан вывод, что количество ПЭ при приеме НПВП на дистальные отделы тонкого кишечника может превышать таковые на гастродуоденальную зону. Автор анализируя литературу, делает заключение, что эффективность препаратов (сульфасалазин, рифаксимин, пробиотики, селективные ингибиторы ЦОГ-2, синтетические аналоги простагландинов) в лечении НПВП-индуцированных повреждений кишечника изучена недостаточно и требует дальнейших исследований.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования. Следует отметить, что кроме традиционных методов, таких как общеклинические, биохимические и эндоскопические, проводилось морфологическое исследование биоптатов, применение ¹³С-дыхательного мочевинового и октаноевого тестов, водородный дыхательный тест с лактулозой, генетические и микробиологические исследования.

Третья глава посвящена изучению частоты развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от демографических показателей, характера ревматической патологии, факторов риска, вида НПВП, характера сопутствующих заболеваний.

В четвертой главе рассмотрены клиничко-эндоскопические, функциональные и генетические особенности НПВП-гастропатий. Особый интерес при этом представляет впервые проведенное изучение пяти различных генетических полиморфизмов изофермента *CYP2C* в качестве

факторов риска развития НПВП-гастропатий и предикторов развития желудочно-кишечных кровотечений.

Пятая глава полностью посвящена НПВП-индуцированным поражениям кишечника, представлены результаты изучения клинико-эндоскопических, функциональных и микробиологических особенностей этой патологии. Сделан вывод, что СИБР может играть существенную роль в патогенезе НПВП-индуцированных поражений кишечника и требуют своевременной диагностики и коррекции.

В шестой главе представлены результаты исследования по изучению частоты и клинико-эндоскопических особенностей сочетанных поражений разных отделов ЖКТ, возникающих на фоне приема НПВП. Показано, что у почти у 70% больных с НПВП-гастропатиями дополнительно выявляются НПВП-энтеропатии, а у 8% больных с НПВП-гастропатиями также имеют место и НПВП-индуцированное поражение толстой кишки.

Седьмая и восьмая главы освещают результаты исследований, касающихся изучению эффективности различных лекарственных методов и режимов профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ.

Материал диссертационного исследования А.П. Балабанцевой изложен 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 исследования неоднократно обсуждались на российских и международных конференциях, получив при этом одобрение ведущих специалистов в области ревматологии и терапии. Все вошедшие в исследование данные в полной мере отражены в печатных работах. Автореферат написан четко и отражает все основные положения диссертации.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Всем больным с ревматической патологией и факторами риска развития гастроинтестинальной патологии, длительно применяющим НПВП, желателно проводить комплексное обследование для выявления поражения ЖКТ, включая эндоскопическое обследование (гастроскопия, колоноскопия, при возможности – капсульная эндоскопия), установление инфицированности *H. pylori* и нарушений кишечной микробиоты (H_2 -лактолозный дыхательный тест на наличие СИБР). У пациентов, нуждающихся в длительном приеме НПВП и инфицированных *H. pylori*, перед назначением НПВП показано проведение курса эрадикационной терапии.

У пациентов ревматическими заболеваниями наличие НПВП-гастропатии (эрозий и язв) следует рассматривать как фактор, существенно повышающий риск развития НПВП-индуцированной патологии тонкой и толстой кишки. При развитии НПВП-энтеропатии и при наличии сопутствующего СИБР рекомендуется 10-дневное применение рифаксимина. При развитии НПВП-колопатии рекомендуется использование сульфасалазина.

В целом, результаты работы представляет несомненную ценность для практических терапевтов и ревматологов в решении сложных вопросов профилактики, диагностики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ при ревматических заболеваниях.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Однако, в ходе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы:

1. Имеются ли различия в частоте и характере возникновения НПВП-индуцированного поражения ЖКТ в зависимости от характера ревматического заболевания?

2. Имелись ли отличия в ответе на предлагаемую Вами коррекцию НПВП-энтеропатий и НПВП-колопатий при различных ревматических заболеваниях?

Заданные вопросы носят уточняющий характер и не умаляют достоинств диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Балабанцевой Анны Павловны на тему «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение актуальной научной проблемы – у пациентов с ревматическими заболеваниями и НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ предложено персонафицированное совершенствование профилактики, диагностики и лечения гастроинтестинальных осложнений лекарственной терапии.

По актуальности темы исследования, новизне полученных результатов, научной и практической значимости, методическому уровню, объему материала, диссертация соответствует критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (пп.9 -14), утвержденного Постановлением Правительства

Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология и по специальности 14.01.04 – терапия.

Официальный оппонент

Заведующая кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (научная специальность 14.01.04 – Внутренние болезни), доктор медицинских наук, профессор

« 06 » 09 2019г.



Абдулганиева Диана Ильдаровна

Подпись заведующей кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора (14.01.04 – внутренние болезни) Абдулганиевой Дианы Ильдаровны «Заверяю»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Приволжский федеральный округ, РТ, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49. Тел. (843) 236-03-93, e-mail: rector@kgmu.kcn.ru. Адрес официального сайта организации: <http://www.kgmu.kcn.ru>



Подпись проф. Д.И.
Абдулганиевой заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент О.Р. Радченко
« 06 » сентября 2019 г.