

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Балабанцевой Анны Павловны

«НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационном совете Д 001.018.01 при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой по специальностям:

14.01.22 – ревматология

14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность избранной темы.

Многие ревматические заболевания (РЗ) и синдромы поражения опорно-двигательного аппарата, такие как остеоартрит, ревматоидный артрит, хроническая неспецифическая боль в спине и др. составляют существенную часть обращений населения за медицинской помощью в первичное звено здравоохранения. Они занимают одну из ведущих позиций в структуре инвалидизации современной популяции, а также причиной огромных финансовых потерь, связанных с необходимостью дорогостоящего лечения и реабилитации таких пациентов. Все это обуславливает необходимость внедрения новых и совершенствования имеющихся в настоящее время методов терапии РЗ.

Среди главных задач в этом направлении является повышение эффективности и безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые являются одним из главных средств, используемых для купирования основных симптомов РЗ – боли, воспаления, лихорадки. Кроме этого, НПВП являются препаратами «первой линии» для длительной патогенетической терапии спондилоартритов,

применение которых направлено на замедление прогрессирования поражения аксиального скелета и развития заболевания в целом.

Хорошо известно, что НПВП могут вызывать разнообразные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Вместе с тем рост числа пациентов РЗ, связанный со старением популяции и, как следствие, накоплением различных хронических заболеваний, приводит к неуклонному увеличению количеству нуждающихся в приеме НПВП больных. Этим в значительной степени обусловлен рост числа госпитализаций, нередко заканчивающимися летальными исходами вследствие осложнений приема НПВП. Большая часть из них определяется поражением ЖКТ, что требует целенаправленной разработки методов их профилактики.

Своевременная диагностика и эффективная профилактика НПВП-индуцированных осложнений основывается на выделении факторов риска. К сожалению, исследования, посвященные этому вопросу, носят неполный и, зачастую, противоречивый характер. Особенно серьезный пробел отмечается в национальных российских исследованиях. Так, до конца не изучены сроки возникновения различных осложнений, их связь с фармакокинетическими особенностями применяемых НПВП, инфекцией *H. Pylori* и различными РЗ. Не исследована зависимость между частотой и характером НПВП-индуцированного поражения ЖКТ и полиморфизмом различных изоферментов системы цитохрома P450 (CYP2C9, CYP2C19), определяющих метаболизм НПВП.

Как известно, НПВП могут вызывать поражение всех отделов ЖКТ, начиная от пищевода и заканчивая прямой кишкой. В то же время проблема НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии изучена относительно мало. Нет четкого представления о распространенности этой патологии, факторах риска, методах

данной проблеме, что определяет необходимость ее дальнейшего, более тщательного изучения.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, теоретически обоснованы и подтверждены результатами проспективных исследований. Автор глубоко изучил имеющиеся литературные данные, оценил различные современные методы профилактики, диагностики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, провел их сравнительный анализ, выявил их преимущества и недостатки. С учетом этого сформулированы цель и задачи работы.

Работа выполнена на большом клиническом материале. Исследуемую группу составили 353 пациента с различными РЗ, которые прошли тщательное, многоплановое обследование для выявления характера НПВП-индуцированного поражения желудка, тонкой и толстой кишки. Автор оценил влияние на развития НПВП-индуцированной патологии различных факторов риска, коморбидных заболеваний и состояний. Пациенты, прошедшие первичное обследование, в дальнейшем стали участниками серии проспективных исследований, в рамках которых оценивались различные методы лечения и профилактики НПВП-индуцированного поражения ЖКТ.

Большой объем выборки и современные методы диагностики (включая капсульную эндоскопию, оценку синдрома избыточного бактериального роста, ¹³С-дыхательные мочевиновый и октаноевый тесты, водородный дыхательный тест с лактулозой, генетический анализ и др.) делает полученные результаты обоснованными и значимыми.

Автор убедительно продемонстрировал, что у большей части пациентов, принимающих НПВП, развиваются асимптомные или малосимптомные

сочетанные поражения различных отделов ЖКТ. Подтвердив значение уже известных факторов риска НПВП-гастропатии, диссертант выделил новый – генетический полиморфизм изоферментов *CYP2C19*, в частности наличие аллеля *CYP2C19*17*1/*17*. Также был выделен новый фактор риска НПВП-индуцированных ЖКТ-кровотечений – генотипы *CYP2C9*2*1/*2*, *CYP2C19*2*1/*2* и *CYP2C19*2*1/*3*. Автор определил значение фактора риска НПВП-энтеропатии – синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Была доказана роль эрадикации *H. pylori* как метода профилактики НПВП-гастропатии. Было показано, что применение цитопротекторов (ребамипид и висмута трикалия дицитрата, ВТД) в качестве метода профилактики и лечения НПВП-гастропатий по своей эффективности сопоставимо с эффектом ИПП. Автор доказал, что действенным способом профилактики и лечения НПВП-энтеропатии является подавление СИБР, в частности путем применения рифаксимины, а также применение цитопротекторов (ребамипида). Также была показана эффективность применения сульфасалазина как метода лечения НПВП-колопатии.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Впервые на большом клиническом материале было проведено комплексное изучение негативного влияния НПВП на все отделы ЖКТ у пациентов с РЗ: желудка, тонкой и толстой кишки, включающее анализ клинических проявлений и эндоскопической картины, оценку нарушений микробиоты и функции ЖКТ, оценку значения различных факторов риска (включая генетическую предрасположенность), а также определение взаимосвязи между поражением разных отделов ЖКТ. Показана взаимосвязь между развитием НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии.

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 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 методик лечения и профилактики НПВП-гастропатии у пациентов с РЗ: применения ИПП, цитопротекторов ребамипида и ВТД, а также эрадикации *H. pylori*. Показано, что эффективность цитопротекторов (ребамипид, ВТД) 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.

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.

Оценка содержания диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 211

страницах машинописного текста, иллюстрирована 43 таблицами и 37 рисунками. Список литературы содержит 271 источник, из них 6 отечественных и 265 иностранных. Материал диссертации изложен в целом логично, представляет собой единую, взаимоувязанную работу. Текст диссертации и автореферат достаточно полно отражают содержание выполненных исследований. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Во введении автором обоснована актуальность избранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, которые полностью реализованы в процессе выполнения работы. В первой главе автором проведен обзор 271 источника отечественной и зарубежной литературы, посвященной данной проблеме. Автором сделан вывод, что НПВП негативно влияют не только на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны, но и способны повреждать практически любой отдел ЖКТ – от пищевода до прямой кишки, причем частота и выраженность повреждений слизистой дистальных отделов кишечника может даже превышать таковые в гастродуоденальной зоне.

Во второй главе детально описаны материалы и методы исследования, такие как общеклинические, биохимические, эндоскопические (ЭГДС с биопсией, видеокапсульная эндоскопия, колоноскопия), морфологическое исследование биоптатов, интрагастральный рН-мониторинг, ¹³С-дыхательные мочевиновый и октановый тесты, водородный дыхательный тест с лактулозой, генетические и микробиологические исследования, методы статистического анализа.

В третьей главе представлены результаты изучения частоты развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от демографических показателей, базовой патологии, факторов риска, вида НПВП, характера сопутствующих заболеваний. Различные НПВП-индуцированные поражения ЖКТ или их сочетания всего были зафиксированы у 225 из 353 больных (64%), в том числе у 155 больных (43,9%) были диагностированы НПВП-гастропатии, у 88 (24,9%) – НПВП-энтеропатии и у 32 (9,1%) – НПВП-колопатии. Сочетанное поражение других отделов ЖКТ у больных с НПВП-гастропатией было

отмечено у 101 больного (65,2%): тонкой кишки - у 78 больного (50,3%), толстой кишки – у 23 больных (14,8%).

В четвертой главе рассмотрены клинико-эндоскопические, функциональные и генетические особенности НПВП-гастропатии. При этом наиболее частыми эндоскопическими находками при НПВП-гастропатии были эрозивные изменения СО гастродуоденальной зоны, которые были обнаружены у 118 больных (76,1%), из них эрозии желудка – у 72 больных (46,5%), эрозии 12-п.к. – у 46 больных (29,7%), эрозии желудка и 12-п.к. – у 26 больных (16,8%). При изучении пяти различных генетических полиморфизмов изофермента *CYP2C* в предрасположенности к НПВП-гастропатии показано, что только полиморфизм *2C19*17* (C4195T) имел связь с развитием НПВП-гастропатии ($\chi^2=26,8$; $p(\chi^2)<0,001$).

В пятой главе описаны НПВП-индуцированные поражения кишечника, в частности, представлены результаты изучения клинико-эндоскопических, функциональных и микробиологических особенностей этой патологии. Полученные данные подтверждают имеющиеся предположения о том, что кишечный дисбиоз, и, в частности, СИБР, могут играть существенную роль в патогенезе НПВП-индуцированных поражений кишечника. Это, в свою очередь, стало основанием для изучения в последующем целесообразности применения антибактериальных средств в лечении указанной патологии.

В шестой главе представлены результаты исследования по изучению частоты и клинико-эндоскопических особенностей сочетанных поражений разных отделов ЖКТ, возникающих на фоне приема НПВП. Данное исследование явилось первым в отечественной практике. Наиболее частым НПВП-индуцированным повреждением ЖКТ была НПВП-гастропатия, выявленная у 43,8% пациентов. У 68,6% больных с НПВП-гастропатией при проведении видеокапсульной эндоскопии были выявлены признаки НПВП-энтеропатии, а у 8% больных с НПВП-гастропатией также диагностировалась НПВП-колопатии.

В главах 7 и 8 представлены результаты исследований относительно профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ. Показано, что в качестве эффективных методов профилактики развития НПВП-гастропатий можно рассматривать применение ингибиторов протонной помпы (пантопразол) и цитопротекторов (ребамипид), эффективность которых между собой достоверно не отличается. Эрадикация *Hp*-инфекции снижает риск развития НПВП-гастропатий. Эффективность ребамипида и коллоидного висмута в лечении НПВП-гастропатии сопоставима с эффективностью ингибиторов протонной помпы. У больных с НПВП-энтеропатией прием рифаксимина приводит к эрадикации ИБР у подавляющего большинства больных (90%), а клиническое улучшение наблюдается у 80% пациентов, что достоверно выше, чем применение комплексного пробиотика. Применение ребамипида при НПВП-энтеропатии сопровождается клиническим улучшением в 73,3% случаев и способствует заживлению эрозивных изменений в тонкой кишке в 77,8% случаев. Сульфасалазин можно рассматривать как перспективный препарат для лечения НПВП-колопатии.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики.

Результаты настоящей работы позволяют оптимизировать применение НПВП при лечении РЗ путем ранней диагностики, профилактики и своевременной терапии осложнений со стороны ЖКТ, связанных с этими препаратами. Обоснована необходимость комплексной оценки состояния ЖКТ у больных РЗ, 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 больных, принимающих НПВП, тестов на наличие дисбиоза и синдрома избыточного бактериального

энтеропатии (видеокапсульная эндоскопия) и НПВП-колопатии (колоноскопия). Показаны возможности применения новых препаратов для лечения и профилактики НПВП-гастропатии, в том числе ребамипида и висмута трикалия дицитрата, которые могут выступать 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 рифаксимина.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

На основании полученных данных, автор обосновывает, что все пациенты с РЗ, нуждающиеся в приеме НПВП и имеющие факторы риска развития патологии ЖКТ, должны проходить комплексное обследование для выявления поражения верхних отделов ЖКТ, инфицированности *H. pylori*, наличия признаков кишечной кровопотери и нарушения микробиоты (H₂-лактозный дыхательный тест на наличие синдрома избыточного бактериального роста). У лиц, нуждающихся в длительном приеме НПВП или в случае развития НПВП-гастропатии, показано тестирование на *H. pylori* и (в случае его обнаружения) 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-энтеропатии и НПВП-колопатии. Выявление НПВП-гастропатии (эрозий и язв) в этом случае следует рассматривать как фактор, существенно повышающий риск развития НПВП-индуцированной патологии тонкой и толстой кишки. С целью профилактики НПВП-гастропатии у пациентов с высоким и умеренным риском рекомендуется назначать ИПП или ребамипид или ВТД. При развитии НПВП-энтеропатии и СИБР рекомендуется назначать рифаксимин (по 400 мг 3 раза в

сутки в течение 10 дней), при отсутствии СИБР 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).

Замечания по диссертационной работе. В методах не указаны критерии оценки степени риска (в то время как в выводах наличествует низкий, умеренный и высокий риск), а также критерии оценки эффективности лечения. Работа не дает однозначный ответ на вопрос, а о какой именно кардиоваскулярной патологии идет речь: ХСН или какая-то иная? Нет четкого указания, какой категории пациентов следует исследовать генотип, а также не обозначено место этого исследования у пациентов с РЗ, принимающих НПВП (замедленный метаболизм НПВП, неблагоприятное лекарственное взаимодействие с сартанами, бета-блокаторами, кордароном, статинами и т.д., быстрый метаболизм пантопразола, пациенты с тяжелой коморбидной патологией)? Вывод о том, что ребамипид и висмут в какой-то мере лучше ИПП следует считать пилотным исследованием (слишком мало пациентов) с хорошей перспективой. Следует обратить внимание на дозы пантопразола в группах по профилактике у пациентов без клинических проявлений, а также на применение ребамипида при НПВП-энтеропатии (отсутствует в показаниях – offlabel).

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 на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании самостоятельно выполненных автором исследований, решена научная проблема, имеющая важное медицинское и социально-экономическое значение, а также изложены научно-обоснованные решения, внедрение которых вносит значительный вклад в совершенствование профилактики, диагностики и лечения НПВП-индуцированных поражений проксимальных и дистальных отделов ЖКТ у

пациентов с ревматическими заболеваниями, что соответствует требованиям п. 7 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 30.01.2002 г. № 74 (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 20.06.2011 г. № 475), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Заведующий кафедрой терапии,
клинической фармакологии и
скорой медицинской помощи
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Министерства здравоохранения РФ
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Верткин А.Л.

Подпись д.м.н., профессора Верткина А.Л.

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Министерства здравоохранения РФ
д.м.н., профессор

Васюк Ю.А.