

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор А.А. Баранов



ОТЗЫВ

ведущей организации - Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 по специальности 14.01.22 – ревматология и по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Актуальность диссертционной работы не вызывает сомнений ввиду крайне широкого применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике, обширного спектра вызываемых ими нежелательных реакций (НР), вовлекающих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), сердечно-сосудистую систему (ССС), почки и печень, неуклонного ежегодного роста числа госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, а также экономических затрат на лечение НПВП-гастропатий. Кроме того, огромное значение для своевременной диагностики НПВП-индуцированных осложнений имеет определение факторов риска, однако исследования, посвященные этому вопросу, носят неполный или противоречивый характер. Особенно это касается ревматологических больных, нередко имеющих коморбидные заболевания

ССС и ЖКТ (в частности, ассоциированные с инфекцией *H. pylori*). До конца не изучены сроки возникновения различных НР, их связь с фармакокинетическими особенностями применяемых НПВП, частота возникновения НР при различных ревматических заболеваниях (РЗ). Не исследована зависимость между частотой и характером НПВП-индуцированного поражения ЖКТ и полиморфизмом различных изоферментов системы цитохрома Р450 (СУР2С9, СУР2С19), определяющих метаболизм НПВП. Хотя на сегодняшний день установлено, что НПВП могут индуцировать возникновение самых разнообразных поражений толстой кишки — от острого воспаления и эрозивно-язвенных поражений до хронических состояний, характеризующихся развитием фиброза и стриктур кишки, ни распространенность, ни факторы риска НПВП-колопатии в полной мере не изучены. Имеются лишь единичные публикации в отечественной медицинской литературе, посвященные данной проблеме, что определяет необходимость ее дальнейшего, более углубленного изучения.

Научная новизна и практическая ценность исследования

В данной работе впервые на большом клиническом материале было проведено комплексное изучение негативного влияния НПВП на все отделы ЖКТ у больных 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 СУР2С19 и СУР2С9. Сделан вывод, что дополнительным фактором риска развития НПВП-гастропатии является генетический полиморфизм изоферментов СУР2С19, в частности наличие аллеля СУР2С19*17*1/*17, а фактором риска НПВП-индуцированных ЖКК — генотипы СУР2С9*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 больных РЗ: 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 рифаксимина 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.

Все больные 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 (H_2 -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-энтеро- и 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 висмута трикалия дицитрат. При развитии НПВП-энтеропатии и синдрома избыточного бактериального роста рекомендуется назначать рифаксимин (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).

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. Диссертация написана грамотно, текст отредактирован.

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 большого числа источников отечественной и зарубежной литературы, посвященной данной проблеме. Автором сделан обоснованный вывод, что НПВП негативно влияют не только на слизистую гастродуоденальной зоны, но и способны повреждать практически любой отдел пищевого канала – от пищевода до прямой кишки, причем количество побочных эффектов со стороны НПВП на дистальные отделы тонкого

кишечника могут даже превышать таковые на гастродуоденальную зону. К сожалению, в отличие от НПВП-гастропатий, средств медикаментозного воздействия на НПВП-индуцированное повреждение кишечника с доказанной эффективностью на сегодняшний день нет. Дальнейших исследований требует изучение эффективности при НПВП-энтероколопатиях сульфасалазина, метронидазола и новых селективных кишечных антибиотиков (рифаксимин), пробиотиков, селективных ингибиторов ЦОГ-2, синтетических аналогов простагландинов.

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 октаноевый 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-гастропатиями 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-гастропатий. При этом наиболее частыми эндоскопическими находками при НПВП-гастропатиях 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-гастропатиям 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 эндоскопически подтвержденных поражений разных отделов ЖКТ, возникающих на фоне приема НПВП. Данное исследование явилось первым в отечественной практике, поскольку в доступной российской медицинской литературе не удалось найти публикаций российских авторов, посвященных данной проблеме. Наиболее частым НПВП-индуцированным повреждением ЖКТ были НПВП-гастропатии, наблюдавшиеся у 43,8% всех НПВП-пользователей. У 68,6% больных с НПВП-гастропатиями при проведении ВКЭ дополнительно выявлялись НПВП-энтеропатии, а у 8% больных с НПВП-гастропатиями также диагностировались и НПВП-колопатии, причем они достоверно чаще встречались у пациентов, получавших нс-НПВП.

В последующих 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 дополнительное применение ингибиторов протонной помпы (пантопразол) и цитопротекторов (ребамипид), эффективность которых между собой достоверно не отличается. Эрадикация Нр-инфекции снижает риск развития НПВП-

гастропатий у первичных пользователей НПВП. Эффективность ребамипида и коллоидного висмута в лечении НПВП-гастропатии сопоставима с эффективностью ингибиторов протонной помпы и их применение может рассматриваться как альтернативная терапия. У больных с НПВП-энтеропатиями прием рифаксимины 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-энтеропатиях 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-колопатий, особенно у больных ревматоидным артритом.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки

Результаты диссертации Балабанцевой А.П. «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями» вносят существенный вклад в развитие медицины. В результате систематизации и обобщения полученных результатов автором сформулирован принципиально новый научно-обоснованный подход, который позволяет 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 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). 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 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).

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

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, теоретически обоснованы и подтверждены результатами проспективных исследований. Весь комплекс научно-исследовательских работ проведен на системной основе. Автор глубоко изучил различные современные методы диагностики, профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, провел их сравнительный анализ, выявил их преимущества и недостатки. С учетом этого сформулированы цель и задачи работы. Автор убедительно показал, что у большей части пациентов, принимающих НПВП, развиваются асимптомные или малосимптомные сочетанные поражения различных отделов ЖКТ. Дополнительным фактором риска развития НПВП-гастропатии является генетический полиморфизм изоферментов CYP2C19, в частности наличие аллеля CYP2C19*17*1/*17, а фактором риска НПВП-индуцированных ЖКТ-кровотечений - генотипы CYP2C9*2*1/*2, CYP2C19*2*1/*2 и CYP2C19*2*1/*3. Дополнительным фактором риска развития НПВП-энтеропатии является наличие СИБР в тонкой кишке. Эрадикация *H. pylori* эффективна в качестве профилактики НПВП-гастропатии только у первичных пользователей НПВП, в то время как у хронических пользователей НПВП она дополнительных преимуществ не несет. Применение цитопротекторов (ребамипид и коллоидный висмут) как метода профилактики и лечения НПВП-гастропатий по своей эффективности сопоставимо с применением ИПП. Эффективным методом профилактики и лечения НПВП-энтеропатии является эрадикация СИБР, в частности путем применения рифаксимины, а также применение цитопротекторов (ребамипида). Эффективным методом лечения НПВП-колопатии является применение сульфосалазина.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертации Балабанцевой А.П. рекомендовано использовать в клинической работе при ведении пациентов с различными

ревматическими заболеваниями, а также с другими нозологическими формами, получающих НПВП. Помимо внедрения в клиническую практику, результаты исследования рекомендовано внедрить в процесс обучения студентов на кафедрах ревматологии, терапии, общей врачебной практики медицинских высших учебных заведений, а также на кафедрах повышения квалификации специалистов здравоохранения. В настоящее время результаты работы активно используются ревматологами в клинике и научно-консультативном отделении ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в процессе диагностики, обследования и лечения пациентов, а также на кафедре терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. Георгиевского С.И. ФГАОУ ВО КФУ им. В.И.Вернадского.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

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. Основные результаты полностью отражены в тексте диссертации и в автореферате. Авторский вклад составляет не менее 70%.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний и вопросов по диссертационной работе нет. Следует отметить, что раздел «Материал и методы исследования» несколько перегружен информацией о применявшихся методах исследования. Прямая оценка состояния кишечной микробиоты у обследуемых проводилось только на основании бактериологического исследования кала, что не в полной мере отражает микробный пейзаж кишечника. В то же время микробный состав на уровне основных микробных флотипов путем идентификации общего количества бактериальной ДНК, а

также ДНК *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени не проводился. В главе 3 «Частота развития и факторы риска НПВП-индуцированных поражений ЖКТ» детально проанализированы все потенциальные факторы риска развития НПВП-гастропатий, в то время как аналогичные факторы риска в отношении НПВП-энтероколитов рассмотрены в меньшей степени, а исследование их генетических особенностей не проведено. В работе имеются отдельные грамматические ошибки и стилистические неточности.

Отмеченные недостатки не снижают качество исследований и не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Балабанцевой Анны Павловны «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук Каратеева А.Е. и доктора медицинских наук, профессора Клярской И.Л., является законченной научно-квалификационной работой. В ней, на основании проведенных автором исследований, разработаны теоретические положения, совокупность которых можно рассматривать как научное достижение современной ревматологии, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие современной медицины. Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

По актуальности, методологическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Балабанцевой Анны Павловны «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями», соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 №1168

предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.01.22 «Ревматология» и 14.01.04 «Внутренние болезни»

Отзыв о диссертационной работе Балабанцевой А.П. обсужден и утвержден на заседании кафедры госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава РФ

Протокол №1 от 10 сентября 2019 года.

Диссертация рекомендуется к защите по специальностям 14.01.22 «Ревматология» и 14.01.04 «Внутренние болезни»

Отзыв составлен доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава РФ Носковым Сергеем Михаловичем

Заведующий кафедрой госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава РФ

доктор медицинских наук,

профессор

Носков Сергей Михайлович

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

Г. Ярославль, ул. Революционная, дом 5

+7(4852) 30-56-41, e-mail: rector@ysmu.ru

Подпись д.м.н., профессора Носкова С.М. заверяю:

Ученый секретарь, доцент

ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ



М.П.Потапов