

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д.001.018.01

На базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 18 октября 2019 г. № 27

О присуждении Балабанцевой Анне Павловне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями» по специальности 14.01.22 – «Ревматология» и по специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни» принята к защите 02.07.2019 года, протокол № 23 диссертационным советом Д.001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (115522, г.Москва, Каширское шоссе, д. 34а). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Балабанцева Анна Павловна, 1984 года рождения, в 2007 г. окончила Крымский Медицинский университет им. С.И.Георгиевского (ныне - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского») по специальности «Лечебное дело».

Диссертацию «Ларингофарингеальные и пульмонологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: оптимизация диагностических и терапевтических стратегий» по специальности 14.01.04

«внутренние болезни» на соискание степени кандидата медицинских наук защитила в 2013г. в диссертационном совете Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского (ныне - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»). Присуждена ученая степень кандидата медицинских наук.

В 2018г окончила очную докторантуру на кафедре терапии и общей врачебной практики (семейная медицина) по направлению подготовки 31.06.01 Клиническая медицина, специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Работает доцентом кафедры Внутренней медицины № 2, Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Федерального Государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», главный внештатный терапевт Министерства здравоохранения Республики Крым.

Диссертация выполнена на кафедре терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского») (295000 г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, д.4).

Научный консультант – доктор медицинских наук Каратеев Андрей Евгеньевич, заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний, Федерального государственного

бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 Москва, Каширское шоссе, дом 34 А);

Научный консультант — доктор медицинских наук, профессор Кляритская Ирина Львовна, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Федерального Государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского») (295000 г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, д.4).

Официальные оппоненты:

Абдулганиева Диана Ильдаровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ребров Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России.

Верткин Аркадий Львович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России дали положительные отзывы.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России в своем положительном заключении, подписанном Барановым Андреем

Анатольевичем, доктором медицинских наук, профессором, проректором по научно-исследовательской работе указала, что диссертация Балабанцевой Анны Павловны «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями» является законченной научно-квалификационной работой. На основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение современной ревматологии, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие современной медицины.

В данной работе впервые на большом клиническом материале было проведено комплексное изучение негативного влияния НПВП на все отделы желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями. Проведен анализ клинических проявлений и эндоскопической картины в желудке, тонкой и толстой кишке, дана оценка нарушений микробиоты и функции желудочно-кишечного тракта. Определено значение различных факторов риска (включая генетическую предрасположенность), а также определено взаимодействие 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 факторов риска.

Впервые проведено одномоментное сравнение различных методик лечения и профилактики НПВП-гастропатии у больных ревматическими

заболеваниями: применение 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 рифаксими́на 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.

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 присуждении ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 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 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 – Внутренние болезни.

Соискатель имеет 29 печатных работ по теме диссертации, в том числе 15 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, 2 публикации в международных научных изданиях. Опубликована монография «Неотложная гастроэнтерология» и «НПВП-индуцированные поражения ЖКТ».

Ссылки на опубликованные работы достоверны, в них достаточно полно представлены основные результаты диссертационного исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* как эффективная стратегия лечения и профилактики НПВП-гастропатий / *А.П.Балабанцева*, И.Л.Кляритская, В.П. Шипулин // Крымский терапевтический журнал. ГУ «КГМУ имени С. И. Георгиевского». - 2013. - №2(21). - С.49-56

2. Современные подходы к первичной профилактике НПВП-индуцированных гастропатий и энтеропатий / *А.П.Балабанцева*, И.Л.Кляритская, Т.А. Цапьяк, Е.И. Григоренко// Крымский терапевтический журнал. ГУ «КГМУ имени С. И. Георгиевского». - 2015. - №3(26). - С.31-39

3. Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений / *А.П.Балабанцева*, А.Е.Каратеев // Современная ревматология .-2018.-№4(18) – с.95–101.

4. НПВП-колопатии: частота, клинические и эндоскопические проявления, возможности медикаментозной терапии / *А.П.Балабанцева*, А.Е.Каратеев // Научно-практическая ревматология.-2018.-№5(2018), том 56 - с.564-568

На автореферат диссертации поступило 5 положительных отзывов от:

Бабаевой Аиды Руфатовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Корочанской Натальи Всеволодовны, доктора медицинских наук, профессора кафедры хирургии №3 ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководителя гастроэнтерологического центра Краевой клинической больницы №2, главного внештатного гастроэнтеролога Министерства здравоохранения Краснодарского края и Южного Федерального округа.

Чесниковой Анны Ивановны, доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней №1 Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тарасовой Галины Николаевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сороцкой Валентины Николаевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет».

Все отзывы положительные, замечаний не содержат. В отзывах подчеркивается научная новизна, практическая значимость работы, ее высокий методический уровень исполнения.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью в вопросах, изучаемых автором диссертационного исследования, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования, согласием на работу по оппонированию, на подготовку отзывов, на участие в заседании диссертационного совета по защите диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

— на большом клиническом материале было проведено комплексное изучение негативного влияния НПВП на все отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных ревматическими заболеваниями (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).

— показана взаимосвязь между развитием НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии.

— проведено при НПВП-гастропатии генотипирование и установление полиморфизма изоферментов цитохромной системы CYP2C19 и CYP2C9. Впервые 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.

— предложена модель прогнозирования риска развития НПВП-гастропатии и НПВП-индуцированного ЖКТ-кровотечения на основе оценки наличия ряда факторов риска.

— проведено одномоментное сравнение различных методик лечения и профилактики НПВП-гастропатии у больных РЗ: применения ингибиторов протонной помпы (ИПП), цитопротекторов ребамипида и висмута трикалия дицитрата, а также эрадикации *H.pylori*. Показано, что эффективность цитопротекторов (ребамипид, коллоидный висмут) в профилактике и лечении НПВП-гастропатий сопоставима с эффективностью ИПП.

— 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.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что работа позволила:

— Оптимизировать применение НПВП при лечении РЗ путем ранней диагностики, профилактики и своевременной терапии осложнений со стороны ЖКТ, связанных с этими препаратами.

— Обосновать необходимость комплексной оценки состояния ЖКТ у больных РЗ, получающих лечение НПВП.

— Установить, 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*.

— Установить, что дополнительным фактором риска развития НПВП-индуцируемой энтеропатии является наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

— Продемонстрировать, что эрадикация *H.pylori* является эффективным методом профилактики НПВП-гастропатии.

— Показать, что применение цитопротекторов (ребамипид и коллоидный висмут), как метод профилактики и лечения НПВП-гастропатии, по своей эффективности сопоставим с применением ИПП.

— Установить, что эффективным методом профилактики и лечения НПВП-энтеропатии является эрадикация избыточного бактериального роста, в частности, путем применения рифаксимины, а также применение цитопротекторов (ребамипида).

— Продемонстрировать, что эффективным методом лечения НПВП-колопатии является применение сульфасалазина.

Значение полученных соискателем результатов исследований для практики подтверждается тем, что:

— Обосновано внедрение в практику выявление таких факторов риска НПВП-гастропатии, как инфицированность *H.pylori* и полиморфизм изоферментов цитохромной системы *CYP2C19* и *CYP2C9*.

— Обосновано внедрение в практику исследование у больных, принимающих НПВП, на наличие дисбиоза и синдрома избыточного бактериального роста (по H_2 -ЛДТ) как важных факторов развития лекарственного поражения тонкой и толстой кишки.

— Разработаны 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 ингибиторам протонной помпы.

— Показаны возможности применения новых методов лечения и профилактики НПВП-энтеропатии и синдрома избыточного бактериального роста путем назначения рифаксими́на (по 400 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней), а при отсутствии синдрома избыточного бактериального роста - путем применения ребамипида (по 100 мг 3 раза в сутки в течение 1 месяца).

— Показаны возможности применения новых методов лечения и профилактики НПВП-колопатии путем применения 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).

Результаты диссертации могут быть рекомендованы к внедрению в практическую работу отделений ревматологии, терапии, оказывающих медицинскую помощь больным ревматическими заболеваниями, а также при обучении студентов на кафедрах внутренних болезней, семейной медицины, ревматологии медицинских высших учебных заведений и на кафедрах повышения квалификации специалистов здравоохранения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

Комплекс используемых автором методов исследования соответствует цели и задачам исследования. Достаточное количество включенных пациентов, подробная клиническая характеристика больных, а также использование современных лабораторных, инструментальных и микробиологических методов исследования, позволяют высоко оценить достоверность полученных результатов. Результаты исследования и выводы основываются на статистическом анализе, выполненном с использованием современных пакетов программ с полноценным математическим анализом и корректным применением статистических критериев. Научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными. Используются корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Диссертационная работа Балабанцевой А.П. выполнена по плану научно-исследовательской работы Крымского медицинского университета им. С.И.Георгиевского (ныне - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского») (№ госрегистрации 0107U007504). Проведенное исследование одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Медицинской академии им.С.И. Георгиевского (структурное подразделение) протокол №11 от 21.06.2017 года. Первичная экспертиза диссертации состоялась в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» 27 июня 2018 года на заседании межкафедральной конференции.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования, формировании цели и задач исследования, получении и анализе исходных данных. В соответствии с поставленной целью автор изучила и проанализировала научную литературу, посвященную НПВП-индуцированным поражениям ЖКТ больных ревматическими заболеваниями. Диссертантом на основе обзора данных литературы определены существующее состояние проблемы, цель и задачи научной работы, разработан алгоритм проведения исследования, персонифицированный план обследования и лечения пациентов, что получило отражение в разработанном протоколе исследования, сформированной и использованной электронной базе данных больных ревматическими заболеваниями.

Диссертантом самостоятельно осуществлялись физикальный осмотр и наблюдение пациентов, анализ клинико-лабораторных данных, результатов инструментального исследования, забор материала при эндоскопическом исследовании. При личном участии автора выполнены ^{13}C -дыхательные тесты, H_2 -дыхательные тесты, интрагастральная рН-метрия, видеокапсульная эндоскопия. Полученные результаты автором систематизированы и внесены в

электронную базу данных, самостоятельно выполнена статистическая обработка материала. Результаты диссертационного исследования проанализированы, обсуждены, сопоставлены с данными литературы, на основании чего написан текст диссертации, сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения. Автор проводил самостоятельно подготовку научных статей и докладов.

Диссертация охватывает основные аспекты поставленной научной задачи и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования. В результате проведенного исследования автором решены все поставленные задачи, что получило отражение в выводах. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы достаточным объемом исследуемого материала, проведением тщательного статистического анализа. Информация, полученная в данном исследовании, может послужить отправной точкой для совершенствования профилактики, диагностики и лечения НПВП-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта путем уточнения факторов риска, генетических особенностей и патогенетических механизмов их развития и изучения эффективности новых персонализированных стратегий ведения больных.

На заседании 18.10.2019 г. диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями» представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным в 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 г. № 1168 в части требований, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология» и по специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни», а ее

автор заслуживает присуждения искомой ученой степени. Диссертационный совет принял решение присудить Балабанцевой Анне Павловне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология» и по специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 16 докторов наук по специальности 14.01.22 – ревматология, 5 докторов наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15, против – 7, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета,
д.м.н., профессор, академик РАН

Насонов Евгений Львович

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.м.н.

Дыдыкина Ирина Степановна

18.10.2019