

УТВЕРЖДАЮ

Директор Медицинской академии

им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ

им. В.И. Вернадского»

профессор

Крутиков Е.С.

« 11 »

структурное
подразделение

06

2019 г.

ВЫПИСКА

из протокола № 6

проблемной комиссии по терапии и внутренней медицине
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ИМ. С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО
ФЕДЕРАЛЬНОГО АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»

от 29 июня 2018 г.

Председатель: проф. Белоглазов В.А.

Члены комиссии: проф. Гришин М.Н., проф. Килесса В.В., проф. Кляритская И.Л., проф. Кошукова Г.Н., проф. Крадинов А.И., проф. Крутиков Е.С., проф. Крючкова О.Н., проф. Керимов И.З., проф. Петров А.В., проф. Третьякова О.С., проф. Хренов А.А., доц. Соколова Л.В., доц. Мошко Ю.А.

Секретарь: ассист. Шадчнева Н.А.

ПОВЕСТКА ДНЯ:

Апробация диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук докторанта кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Балабанцевой Анны Павловны по теме «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями» по специальностям: 14.01.22 –

ревматология; 14.01.04 – внутренние болезни, выполненной на базе Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

Научный руководитель:

Каратеев Андрей Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторий гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, специальность ревматология

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», специальность 14.01.04 – внутренние болезни

Официальные рецензенты:

Петров Андрей Владимирович – д.мед.н., профессор кафедры внутренней медицины №2 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»;

Григоренко Елена Ивановна – к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

СЛУШАЛИ:

1. Доклад Балабанцевой Анны Павловны по теме диссертационной работы – текст доклада прилагается.

2. Вопросы к диссертанту и ответы.

Вопрос 1. д.мед.н., профессор, зав. кафедрой внутренней медицины №2 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.

Вернадского» Белоглазов В.А.: «В чем собственно состоит научная новизна и практическая значимость вашей работы??»

Ответ диссертанта: «Глубокоуважаемый Владимир Алексеевич, благодарю за вопрос. Впервые на большом клиническом материале было проведено комплексное изучение негативного влияния НПВП на все отделы ЖКТ у больных РЗ. 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.

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*.

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.»

Вопрос 2. д.мед.н., профессор, зав. кафедрой внутренней медицины №2 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Белоглазов В.А.: «Зачем Вы изучали моторно-эвакуаторную функцию желудка, какая привязка и клиническое значение ее к НПВП гастропатии? Почему именно ее? Какое клиническое значение и какая была идеология изучения этого?»

Ответ диссертанта: «Глубокоуважаемый Владимир Алексеевич, благодарю за вопрос. Эвакуаторно-моторная функция при НПВП-

гастропатиях ранее в мире не изучалась и нам было интересно посмотреть, как прием НПВП влияет на нее. Установление того, что она замедленная, может свидетельствовать о том, что это возможный новый фактор патогенеза».

Вопрос 3. к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Кривой В.В: «Общепризнанной стратегией профилактики и лечения НПВП-гастропатий является применения ИПП, которые являются безопасными препаратами даже при длительном применении. Зачем же Вы тогда изучали эффективность ребамипида?»

Ответ диссертанта: «Глубокоуважаемый Валерий Валентинович, благодарю за вопрос. К сожалению, как показали проспективные исследования последних 5-7 лет, проведенные в разных странах, длительное применение ИПП не является абсолютно безопасным и они могут оказывать негативные влияния на многие органы и системы, вплоть до провоцирования инфарктов и увеличения риска внезапной смерти. У ребамипида такие ПЭ не описаны и он может применяться длительно.

Вопрос 4. к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Мошко Ю.А.: «Можно ли генетический полиморфизм изоферментов цитохромной системы рассматривать как дополнительный фактор риска развития НПВП-гастропатий?»

Ответ диссертанта: «Глубокоуважаемый Юрий Александрович, благодарю за вопрос. Да, безусловно. Именно с этой целью мы и проводили молекулярно-генетические исследования».

Вопрос 5. к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Жукова Н.В.: «Каков механизм развития НПВП-энтеропатии

по Вашему мнению? Какие ключевые факторы патогенеза играют здесь роль? Зачем Вы изучали наличие СИБРа при НПВП-энтеропатиях?»

Ответ диссертанта: «Глубокоуважаемая Наталья Валерьевна, благодарю за вопрос. Этот вопрос очень мало изучен, но тем не менее считается, что СИБР является одним из важнейших патогенетических факторов развития НПВП-энтеропатий и при его наличии всегда целесообразно проводить его эрадикацию.»

Задавшие вопросы члены комиссии и аудитория ответами диссертанта удовлетворены.

3. Выступления официальных рецензентов: .

3.1. Петров Андрей Владимирович – д.мед.н., профессор кафедры внутренней медицины №2 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (рецензия прилагается);

3.2. Григоренко Елена Ивановна – к.мед.н., доцент терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (рецензия прилагается).

4. Дискуссия:

Выступление д.мед.н. профессора кафедры внутренней медицины №2 Медицинской академии им.С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Петрова А.В.: «Уважаемые коллеги! Считаю, что представленная работа методологически выполнена правильно, является актуальной как в аспекте внутренней медицины, так и ревматологии. Цель работы отвечает современным направлениям изучения проблемы безопасности длительного приема НПВП и разработки методов снижения их токсичности. Работа проведена с использованием современных методик, аппаратуры и реактивов. Подводя итог, с уверенностью могу сказать, что проведенное исследование является актуальным, структура доклада соответствует диссертационному докладу на соискание ученой степени

доктора медицинских наук и достойна рекомендации к официальной публичной защите».

Выступление к.мед.н., доцента кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Григоренко Е.И.: «Полностью соглашаюсь с речью Андрея Владимировича, хочется отметить, что диссертант полностью владеет представленным материалом и готов к официальному представлению своего доклада в профильном диссертационном совете».

5. Заключительное слово диссертанта: «Глубокоуважаемый Владимир Алексеевич, члены проблемной комиссии и присутствующие, благодарю вас за возможность выступить на данном заседании комиссии. Уважаемые рецензенты, благодарю вас за тщательный анализ исследования и его положительную оценку. Все выявленные вами замечания и рекомендации будут нами приняты во внимание и исправлены к моменту официального представления диссертации к защите. Также хочу поблагодарить научных консультантов: д.мед.н Каратеева А.Е. и д.м.н, профессора Кляритскую И.Л. без их руководства, контроля, поддержки данное исследование не состоялось бы. Выражаю Вам огромную благодарность и уважение».

6. Заключительное слово председателя комиссии: д.мед.н, профессора, заведующего кафедрой внутренней медицины №2 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Белоглазова В.А.: «Глубокоуважаемые коллеги! Сегодня мы присутствуем на апробации интересной и перспективной научной работы, актуальность которой не вызывает сомнения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов в клинике внутренней медицины, которые принимают приблизительно 20% стационарных больных, страдающих различными заболеваниями внутренних органов. НПВП являются очень эффективными

препаратами, но их применение ассоциируется с широким спектром побочных реакций.

Гастроинтестинальные побочные эффекты являются наиболее частыми и могут проявляться широким спектром симптомов. Поэтому перед клиницистами, назначающими НПВП, всегда стоит важная в практическом отношении задача – каким образом использовать их противовоспалительные и анальгезирующие преимущества, не увеличивая или предупреждая риск возникновения нежелательных гастроинтестинальных ПЭ. Я полностью согласен с рецензентами в оценке диссертационной работы: работа высокоинформативная, выполненная на международном уровне. В целом, принципиальных замечаний у членов комиссии не возникло, работа достойна рекомендации к подаче в диссертационный совет Д001.018.01 на базе ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой.

Зачитан проект заключения.

ПОСТАНОВИЛИ: рекомендовать к подаче в диссертационный совет Д001.018.01 на базе ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой диссертацию докторанта кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Балабанцевой Анны Павловны на тему «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями» и утвердить следующие заключения:

Актуальность темы исследования

Ревматические заболевания (РЗ) - широко распространенная патология, вызывающая снижение качества жизни и потерю трудоспособности миллионов людей. Больные РЗ нуждаются в комплексной терапии, направленной на предотвращение прогрессирования заболевания, снижение активности и частоты обострений, эффективный контроль основных симптомов и максимально полную реабилитацию. НПВП используются в клинической практике очень широко, о чем можно судить по объему реализации этих препаратов. За 2017 г. в России было продано 125 млн

упаковок различных НПВП, среди которых 91,7 млн пришлось на таблетки и капсулы, а 22,7 млн на инъекционные формы.

В то же время применение НПВП способно вызывать широкий спектр нежелательных реакций (НР), вовлекающих желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему, почки и печень. Наиболее частые нежелательные реакции проявляют себя со стороны ЖКТ. Наиболее изученными НПВП-индуцированной НР со стороны ЖКТ являются поражения желудка и двенадцати-перстной кишки (ДПК), получившая международное название НПВП-гастропатии. Гастродуоденальная токсичность НПВП объясняется блокадой ЦОГ-1 и снижением синтеза цитопротективных ПГ, таких как простагландин E₂ и простациклин. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 вызывают менее выраженные повреждения ЖКТ, чем неселективные НПВП, которые блокируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2, однако полностью проблему гастротоксичности не решают.

Поэтому перед клиницистами, назначающими НПВП при РЗ, всегда стоит важная в практическом отношении задача - каким образом максимально полно использовать анальгетический и противовоспалительный потенциал этих препаратов, предупреждая при этом риск возникновения гастроинтестинальных НР.

Диссертационная работа Балабанцевой Анны Павловны выполнялась в соответствии с научным планом Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» и связана с плановой научно-исследовательской темой кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины): «Диагностика и лечение коморбидной патологии в клинике внутренних болезней» (Регистрационный номер АААА-А17-117041850164-8).

**Личное участие автора в получении научных результатов,
изложенных в диссертации.**

Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, проанализированы отечественные и зарубежные источники литературы по теме научной работы, написан обзор литературы. Самостоятельно разработан дизайн обследования больных, сформулированы цель и задачи исследования, научно обоснованы подходы к ведению больных. При непосредственном участии автора проводилось клиническое, эндоскопическое, инструментальное обследование больных. Самостоятельно проведены накопление первичной документации, анализ полученных результатов, оформлены разделы диссертационной работы, сформулированы выводы и обоснованы практические рекомендации. Автор самостоятельно подготовила основные публикации по теме исследования и представила результаты работы на научно-практических конференциях. Личный вклад автора в написание научных работ по теме диссертации составляет 85 %. Все соавторы указаны в публикациях.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций.

О достоверности полученных результатов и обоснованности выводов свидетельствует достаточное количество обследованных лиц (353 больных с различными ревматическими заболеваниями); достаточный объем функциональных и лабораторных исследований, выполненных с применением современных методик; адекватный статистический анализ численных данных. Для анализа результатов исследования использовались методы вариационной статистики с расчетом частотных характеристик исследуемых показателей, средних величин и оценки их вариабельности. Для оценки статистической значимости разницы между сравниваемыми группами использовались: критерий Пирсона χ^2 для сравнения частотных характеристик, t-критерий для сравнения частотных характеристик и средних величин, а также критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. В случае малого числа пациентов в подгруппах по некоторым клиническим параметрам (5 и меньше) оценка значимости межгрупповой разницы по частотным

характеристикам проведена по критерию Фишера. Результаты исследования научно обоснованы.

Учитывая вышесказанное, можно считать, что полученные научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются достаточно обоснованными и достоверными.

Научно-практическая значимость

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 дегидрата, которые могут быть альтернативой ингибиторам протонной помпы. 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).

По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, из них 15 в периодических изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, утвержденных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени, 2 полнотекстовые статьи, опубликована в рецензируемом зарубежном научном издании и цитируемая в базе Scopus, PubMed, Web of Science.

Внедрение результатов диссертации в практику

Основные результаты исследования внедрены в практическую работу терапевтического отделения ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ №7», гастроэнтерологическое и ревматологическое отделение ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко». Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке студентов кафедры Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный Университет имени В.И. Вернадского».

Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендуется к защите

Материалы и положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальностям: 14.01.22- ревматология, 14.01.04 – внутренние болезни, а именно формуле специальности и области исследований, на том основании, что диссертационная работа посвящена изучению актуальной проблемы, совершенствование профилактики, диагностики и лечения НПВП-индуцированных поражений проксимальных и дистальных отделов ЖКТ у больных ревматическими заболеваниями.

Место выполнения диссертации

Диссертация выполнена на базе кафедры гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины)

Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация ассистента Балабанцевой Анны Павловны по теме «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями» по специальностям: 14.01.22- ревматология, 14.01.04 – внутренние болезни соответствует требованиям п. 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 и Положению об особенностях присуждения ученых степеней и присвоения ученых званий лицам, признанным гражданами Российской Федерации в связи с принятием в Российскую Федерацию Республики Крым и образованием в составе Российской Федерации новых субъектов – республики Крым и города федерального значения Севастополя, утверждённое постановлением Правительства РФ №723 от 30.07.2014 г. и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Балабанцевой Анны Павловны по теме «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями» рекомендуется к апробации в диссертационном совете Д001.018.01 на базе ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой, 14.01.22 – ревматология, 14.01.04 – внутренние болезни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ГОЛОСОВАНИЯ по вопросу рекомендации представления обсуждаемой диссертации к официальной подаче в диссертационный совет и публичной защите:

«за» – 14 человек,

«против» – 0 человек,

«воздержалось» – 0 человек,

«не голосовало» – 1 человек (научный руководитель диссертанта, проф.
Кляритская И.Л.).

Председатель
проблемной комиссии
по терапии и внутренней медицине
д.мед.н., профессор

Белоглазов В.А.

Секретарь
к.мед.н., ассистент

Шадчнева Н.А.