

ОТЗЫВ

**Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Бельмера Сергея Викторовича**

**на диссертацию Буториной Натальи Владимировны на тему
«Клинико-патогенетические подходы к комплексному
медикаментозному и немедикаментозному лечению гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни у детей», представленную на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 –
Педиатрия**

Актуальность проблемы, представленной в диссертации, очевидна и обусловлена чрезвычайно высокой частотой заболеваний органов пищеварения у детей и особенно, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Распространенность ГЭРБ увеличивается с каждым годом, как у детей, так и у взрослых пациентов. Среди известных патогенетических аспектов ГЭРБ, методов диагностики остается много противоречивых и нерешенных вопросов. Вместе с тем, в лечении больных значение должно уделяться не только традиционным, но и нетрадиционным методам терапии, с использованием санаторно-курортных факторов.

Автором диссертации представлена цель - разработать клинико-патогенетическую концепцию механизма развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей для обоснования и оценки эффективности комплексного лечения. Выбранные задачи лаконичны, точны, в достаточном объеме отражают замысел представленной работы.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Научная новизна. Автором получены новые научные данные, о механизмах развития ГЭРБ у детей, которые включают доказанное изменение моторной функции желудка в зависимости от возраста ребенка.

Представлены особенности моторики, которые зависят от уровня исследованных гастроинтестинальных гормонов гастрина и соматостатина, разнонаправленно управляющие деятельностью верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Выявлено, что уровень кислотообразования в желудке, влияющий на рН среды пищевода, способствует дезорганизации коллагена слизистой оболочки, в результате чего повышается уровень фракций гидроксипролина и сиаловых кислот в желудочном содержимом у детей с ГЭРБ. Происходящие изменения связаны с нарушением координационного влияния гормонов кортизола и инсулина. Впервые проведены исследования по оценке эффективности при ГЭРБ у детей лечебной, минеральной воды низкой минерализации курорта «Варзи-Ятчи».

Практическая значимость работы. Представленные данные вносят существенный вклад в углубление представлений о механизмах развития ГЭРБ у детей. Сочетанное поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки в детском возрасте, способствует неспецифическим клиническим проявлениям. В лечении ГЭРБ рекомендуются оптимальные дозы различных ингибиторов протонной помпы. Важное значение имеют рекомендации по применению в лечении детей с ГЭРБ минеральной воды «Варзи-Ятчи».

Общая оценка диссертационной работы

Объем исследований вполне достаточный (группа наблюдения составила 382 ребенка с ГЭРБ, в группу сравнения вошло 180 человек) для получения достоверных результатов. Статистическая обработка материала проведена с помощью стандартных методов параметрической и непараметрической статистики, включая корреляционный анализ, регрессионный анализ, бинарную логистическую регрессию, использовался инструмент ROC-анализа и сомнений не вызывает.

Диссертационная работа изложена на 220 страницах, состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. В списке литературы 284 отечественных и 205 зарубежных литературных источников.

В первой главе дан обзор современных литературных данных о распространенности ГЭРБ как у взрослых, так и в детском возрасте, представлены разнообразные взгляды на этиологию и патогенез, классификацию заболевания, много уделено внимания подходам к лечению ГЭРБ в разных странах.

Вторая глава «Объем и методы исследования» посвящена подробному описанию использованных автором инструментальных и лабораторных методов. Интересным представляются оригинальные методы исследований фракций гидроксипролина, сиаловых кислот и α -маннозидазы в желудочном соке, а также исследования уровня гастроинтестинальных гормонов методом иммуноферментного анализа.

Третья глава посвящена подробной клинической характеристике обследованных больных – представлен анамнез жизни, история развития заболевания, автором тщательно проанализированы жалобы детей, что в последующем, с помощью дополнительных методов исследования, позволило систематизировать пищеводные, а также внепищеводные проявления ГЭРБ.

Четвертая глава раскрывает исследование моторной-эвакуаторной функции желудка у детей с ГЭРБ. В ней изложены результаты, полученные в ходе исследований, в соответствии с задачами представленной работы. Автором обнаружены существенные отличия в моторике желудка при ГЭРБ в зависимости от возраста ребенка. Наибольший интерес представляют полученные автором результаты по сопоставлению моторной деятельности и вегетативным статусом детей, также в зависимости от возраста. Они четко показывают, что у детей с ГЭРБ в препубертатном возрасте выявляется тахигастрия и преимущественно гиперкинетический тип ЭГГ, что связано с

дисфункцией вегетативной нервной системы за счет преобладания симпатического отдела. Напротив, в пубертатном возрасте доминирование «ваготонии» у детей с ГЭРБ формирует брадикастрию и гипокинетической тип сокращения желудка. Таким образом, автором показано, что моторные нарушения желудка и клинические проявления ГЭРБ у детей находятся в тесной зависимости от состояния вегетативной нервной системы.

В пятой главе изучены показатели обмена соединительной ткани и слизеобразовательной функции желудка; значение кислотности среды в патогенезе ГЭРБ. Проведенные автором исследования, статистически достоверно показали, что у детей с ГЭРБ наблюдаются признаки распада коллагена, в результате которого свободный гидроксипролин, пептидосвязанный гидроксипролин, гликозаминогликаны, как составляющие компоненты соединительной ткани, накапливаются в желудочном соке. Выявленное повышенное содержание фермента α -маннозидазы, разрушающего целостность ГАГ, рассматривается диссертантом, как важное патогенетическое звено в развитии ГЭРБ. В процессе проведенных исследований выявлено высокое содержание продуктов распада компонентов слизи в желудочном соке, что, возможно, дает автору право говорить о несостоятельности слизисто-бикарбонатного барьера у детей с ГЭРБ.

Влияние кислотности среды желудка и пищевода на слизисто-бикарбонатный барьер, рассматривается диссертантом в следующей подглаве. Пристеночная эндоскопическая рН-метрией была проведена 83 детей с ГЭРБ, который составили группу наблюдения и у 77 детей группы контроля. Представленные данные иллюстрируют у большинства детей с ГЭРБ выраженное гиперацидное состояние, особенно в пищеводе, «озерце» желудка и теле желудка, а также и кислые и слабокислые значения, в меньшем проценте случаев.

Шестая глава - «Гормональный статус у детей при ГЭРБ» посвящена наиболее интересным данным, раскрывающим глубокие механизмы развития

ГЭРБ в детском возрасте. Представленные исследования могут вызвать дискуссию, поскольку роль гормонов, особенно интестинальных, трактуется неоднозначно в научных исследованиях. Полученные результаты свидетельствуют, что в возрасте 9-12 лет наблюдается повышение секреции соматостатина и снижение секреции гастрина, а в 13-17 лет, напротив, снижается уровень соматостатина и повышается содержание в крови гастрина у детей с ГЭРБ. На фоне нарушения взаимоотношений соматостатина и гастрина наступает расстройство моторной функции желудка, снижается тонус гладкой мускулатуры нижнего пищеводного и пилорического сфинктеров. Автором представлена сильная положительная корреляция между уровнем соматостатина и показателями сокращений желудка в возрасте 9-12 лет. В возрасте 13-17 лет установлена обратная сильная связь между уровнем гастрина и моторной функцией желудка.

Подглава 6.2 посвящена исследованию гормонов кортизола и инсулина у детей с ГЭРБ. При исследовании кортизола отмечено достоверное повышение его уровня у детей группы наблюдения. Диссертантом доказано, что его повышенная концентрация в крови приводит у детей с ГЭРБ к нарушению динамического равновесия агрессивно-протективных факторов гастродуоденальной области, наблюдается деградация коллагена. Кроме того, иммуносупрессивные свойства кортизола делают этот процесс длительным. Автором показана прямая сильная связь между уровнем кортизола и фракциями гидроксипролина. Выявленное повышение уровня инсулина у детей с ГЭРБ также выводит на дискуссию, поскольку, с одной стороны, гиперинсулинизм свидетельствует о стимуляции защитных, адаптационно-приспособительных механизмов при ГЭРБ у детей, с другой стороны автором выявлена прямая сильная корреляция между уровнем инсулина и фракциями сиаловых кислот в желудочном соке.

Глава седьмая посвящена различным способам терапии ГЭРБ у детей. Представлен достаточный объем исследований (дети с ГЭРБ были разделены

на 4 группы в зависимости от проводимого лечения). Для оценки эффективности терапии использовались клинические данные, эндоскопические, показатели рН-метрии. Медикаментозное лечение, включало в себя препараты группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) (омепразол и эзомепразол) и антихеликобактерную терапию. Немедикаментозное лечение проводилось с использованием минеральной воды «Варзи-Ятчи». Автором доказано, что у детей с ГЭРБ I степени тяжести ИПП в дозе 0,5 мг/кг и 1 мг/кг являются эффективными, однако при меньшей дозе увеличивается продолжительность курса лечения. При ГЭРБ II степени тяжести ИПП в дозе 1 мг/кг в более короткие сроки способствует купированию клинических и эндоскопических проявлений ГЭРБ. При ГЭРБ I степени препаратами выбора может быть омепразол или эзомепразол, однако при ГЭРБ II степени предпочтение следует отдать эзомепразолу. Антихеликобактерная терапия при лечении ГЭРБ оказывает более значимый эффект на динамику клинических проявлений и особенно эндоскопических признаков поражения пищевода. Дети 4 группы (60 человек) кроме медикаментозной терапии (антацидный препарат и прокинетики), получали минеральную воду «Варзи-Ятчи». Наряду с улучшением клинических показателей в конце курса лечения минеральной водой приближалась к нормальным показателям уровень кислотности, как в пищеводе, теле желудка, так и в антральном отделе желудка. Минеральная вода при приеме внутрь воздействует на многочисленные рецепторы слизистой оболочки желудка своим особым химическим составом. Таким образом, в диссертации доказано, что в процессе курсового лечения минеральной водой «Варзи-Ятчи» исчезает изжога у детей с ГЭРБ, нормализуется кислотообразующая функция желудка.

В разделе «**Заключение**» ссылки на научные работы подкрепляют концепцию работы.

Выводы (9 пунктов) логично вытекают из содержания диссертации, отражают основные закономерности, выявленные в работе и соответствуют поставленным автором задачам исследования.

Практические рекомендации представляют значительный интерес в лечении ГЭРБ у детей, особенно бальнеотерапия минеральной водой «Варзи-Ятчи».

Диссертация изложена хорошим литературным языком, иллюстрирована достаточны количеством таблиц и рисунками.

Автореферат и публикации (50 печатных работ, в том числе 12 журнальных статей, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК) достаточно полно отражают содержание и основные положения представленной работы.

Вопросы и замечания. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Буториной Н.В. нет, однако в порядке обсуждения результатов хотелось бы поставить несколько вопросов.

1. Каким образом моно объяснить разнонаправленность изменений уровня соматостатина и инсулина в крови в различных возрастных группах?

2. Были ли выявлены особенности показателей углеводного обмена у детей с различным уровнем соматостатина и инсулина в крови?

Поставленные вопросы не имеют принципиального значения и не влияют на общую оценку диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Диссертационной работа Буториной Натальи Владимировны «Клинико-патогенетические подходы к комплексному медикаментозному и немедикаментозному лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 - «Педиатрия» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научно-практическая

проблема, имеющая важное значение для педиатрии: на основании выполненных исследований и полученных новых знаний о патогенезе ГЭРБ автором разработана новая методология, которая позволяет повысить эффективность лечение ГЭРБ у детей. Полученные автором результаты, научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы и достоверны, обладают высоким уровнем новизны и имеют как фундаментальное, так и практическое значение.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, методологии исследования и уровню внедрения диссертация соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а её автор Буторина Наталья Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Официальный оппонент

Профессор кафедры госпитальной педиатрии №2
педиатрического факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

 С.В.Бельмер

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Телефон: 8 (495) 936 9474
Электронный адрес: belmersv@mail.ru
Официальный сайт: <http://rsmu.ru>

