

УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России

Д.М.Н. Соколов

« 26 »



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Буториной Натальи Владимировны на тему «Клинико-патогенетические подходы к комплексному медикаментозному и немедикаментозному лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

### Актуальность темы выполненной работы

Актуальность выбранной автором темы для научного исследования обусловлена как высокой распространенностью заболевания у детей, так и особенностями диагностики, неспецифичностью клинических проявлений. Основными критериями диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) являются жалобы пациента, что приводит к значительным трудностям при постановке диагноза именно у детей. Тем более, что ГЭРБ, как правило, сочетается с другой патологией желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, недостаточно изучен патогенез данного заболевания у детей разного возраста, в частности, нарушения моторно-эвакуационной функции желудка, влияние вегетативной нервной системы и гормонального фона. Исследование роли гастроинтестинальных гормонов, гастрин и соматостатин, представляет особый интерес, поскольку данные об их значении в развитии ГЭРБ в настоящее время крайне противоречивы.

Подходы к терапии ГЭРБ у детей продолжают разрабатываться. Наиболее широко применяются прокинетики и ингибиторы протонной помпы. Однако, дозы препаратов, продолжительность их применения, зависимость курса терапии от выраженности клинических и эндоскопических проявлений нуждаются в дальнейшем изучении. Применение минеральных вод в стадии стихания обострения в составе комплексной терапии является перспективным методом немедикаментозной терапии данного заболевания.

С учетом сказанного, актуальность темы данного диссертационного исследования не вызывает сомнений.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

На большой выборке детей возрастом от 9 до 17 лет проведено комплексное исследование, включающее в себя достаточно полный спектр клинических, лабораторных и инструментальных исследований, результатом чего стало создание клинико-патогенетической концепции механизмов развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

Показано отсутствие корреляции между клиническими проявлениями заболевания у детей и эндоскопически диагностируемой степени эзофагита, а также выраженности морфологических изменений в слизистой оболочке пищевода.

Определена зависимость степени тяжести эзофагита от пола и возраста детей.

Установлены различные типы нарушений моторной деятельности желудка при ГЭРБ у детей в зависимости от возраста (анализировались группы 9-12 и 13-17 лет), для этих же возрастных групп показано различное влияние вегетативного статуса на моторную функцию желудка и разнонаправленные изменения концентрации гастроинтестинальных гормонов в крови.

Подробно изучены вопросы влияния уровня кислотообразования в желудке на рН среды пищевода и процессы деградации коллагена слизистой оболочки пищевода и желудка, а также на активность воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода.

Проанализировано состояние слизисто-бикарбонатного барьера по содержанию продуктов распада компонентов слизи в желудочном соке. Показано нарушение координационного влияния гормонов катаболического действия (кортизола) и анаболического действия (инсулина) у детей с ГЭРБ.

На основе предложенной схемы патогенеза разработаны и предложены подходы к медикаментозной и немедикаментозной терапии, проведена оценка ее клинической эффективности.

### **Научно-практическая значимость полученных результатов исследования**

В ходе исследования научно обоснован патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей, на основании чего разработана комплексная терапия заболевания.

Обоснованы и внедрены оптимальные дозы препаратов ингибиторов протонной помпы (омепразол и эзомепразол), в зависимости от степени тяжести ГЭРБ у детей.

Разработана методика комплексной терапии ГЭРБ у детей маломинерализованной минеральной водой в период стихающего обострения и в период ремиссии заболевания, как в амбулаторно-поликлинических условиях, так и в санаторно-курортных условиях. Проведена оценка ее клинической эффективности.

Предложен алгоритм тактики лечения ГЭРБ в детском возрасте.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность результатов диссертационной работы основана на достаточной выборке пациентов, обоснована современными методами исследования и имеющейся доказательной базой. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в исследовании, подкреплены фактическими данными, которые представлены в таблицах и рисунках.

В соответствии с поставленной целью и задачами, интерпретация полученных результатов проводилась с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Диссертационная работа Буториной Н.В. выполнена в традиционном стиле, изложена на 220 листах машинописного текста. Диссертация включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы (глава 1), объем и методы исследования (глава 2), клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей (глава 3 с Приложением А Морфологические варианты эзофагита при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни), моторно-эвакуационная функция желудка у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (глава 4), показатели обмена соединительной ткани и слизеобразовательной функции желудка, значение кислотности среды в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей (глава 5), гормональный статус у детей при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (глава 6), сравнительная оценка различных способов терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (глава 7), заключение, выводы, практические рекомендации и библиографический список, который включает 489 источников, из них 284 отечественных и 205 – зарубежных. Работа иллюстрирована 44 рисунками, содержит 42 таблицы.

Для решения актуальной проблемы, представленной во введении диссертации, автором четко сформулирована цель работы, достигнутая путем поэтапного решения комплекса взаимосвязанных задач с использованием

современных лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования.

В обзоре литературы автором проведен анализ современных научных работ, посвященных изучаемой проблеме. Обзор построен логично, хорошо структурирован. Автор делает вывод о том, что проблема ГЭРБ у детей далека от разрешения. Основными проблемными моментами являются отсутствие или неспецифичность клинических проявлений в начальной стадии заболевания, отсутствие воздействия на воспалительно-деструктивный процесс в слизистой оболочке пищевода при назначении медикаментозной терапии, недостаточная информированность специалистов о возможностях немедикаментозных подходов.

Во второй главе автор представляет дизайн исследования, приводит критерии включения, не включения и исключения в исследование, расчет необходимого объема исследования, что позволяет констатировать репрезентативность выборки клинического материала (обследованы 562 ребенка: 382 пациента – основная группа и 180 – группа сравнения). Использованные клинические, лабораторные и инструментальные методы современны. Представлено подробное описание методики клинического, лабораторного и инструментального обследования, включающего в себя эндоскопическое исследование верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, морфологическое исследование слизистой желудка и пищевода, исследование кислотности среды пищевода и желудка, исследование моторной функции желудка, исследование сердечного ритма и вегетативного статуса, электроэнцефалографию и реоэнцефалографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, исследование фракций сиаловых кислот и метаболитов коллагена в желудочном соке, исследование гормонального статуса, исследование инфицированности *Helicobacter pylori* и общеклинические лабораторные исследования. Детально представлены статистические методы, с помощью которых качественно проведен анализ полученных результатов.

В главе 3 подробно представлены клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей, проанализированы жалобы детей в зависимости от возраста, приведены данные эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В приложении А представлен иллюстративный материал – морфологические варианты эзофагита при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Установлено, что дети с ГЭРБ имели разнообразную клиническую симптоматику, которая зависела от возраста, степени поражения пищевода и гастродуоденальной зоны, наличия моторных нарушений. При этом существовало несоответствие между

выраженностью клинических проявлений и эндоскопической и морфологической картиной. Отдельно подробно проанализировано состояние сердечно-сосудистой системы у детей с ГЭРБ. Особое внимание уделялось исследованию вегетативной регуляции в зависимости от возраста. Было выявлено преобладание симпатикотонии у детей 9-12 лет и ваготонии у детей 13-17 лет.

В 4 главе анализируется моторно-эвакуационная функция желудка у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Так же, как и при исследовании состояния вегетативной нервной системы в целом, по результатам электрогастрографии была получена разница в двух возрастных группах: у детей 9-12 лет преобладали высокоамплитудные и частые сокращения желудка, в возрасте 13-17 лет – редкие и низкоамплитудные сокращения желудка.

Пятая глава посвящена исследованию показателей обмена соединительной ткани и слизеобразовательной функции желудка, значению кислотности среды в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Показано, что у детей с ГЭРБ наблюдается деградация коллагена слизистой и подслизистой основы пищевода и желудка. Подтверждено влияние высокого уровня кислотности среды желудка и пищевода на распад соединительной ткани. Также отмечено влияние на деградацию коллагена наличие инфицированности *H. pylori*. Выявлена несостоятельность слизистого барьера у детей с ГЭРБ, которая проявлялась высокими концентрациями продуктов распада компонентов слизи. Проведенный анализ питания детей с ГЭРБ подтвердил роль нарушений питания в развитии и поддержании воспалительного процесса.

В шестой главе анализируется гормональный статус у детей при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Показана зависимость уровня соматостатина и гастрина в крови зависит от возраста детей, выявлена повышенная концентрация кортизола и инсулина в крови.

На основании проведенных исследований предложена схема патогенеза ГЭРБ у детей.

Седьмая глава посвящена сравнительной оценке различных способов терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Изучалось влияние различных доз ингибиторов протонной помпы, антихеликобактерной терапии и комплексной терапии с применением минеральной воды.

В результате проведенных исследований предложен алгоритм тактики лечения детей с ГЭРБ.

Заключение содержит описание полученных результатов, которые обоснованы, доказательны. Автор делает 9 выводов по 7 поставленным задачам. В работе даются рекомендации практическому здравоохранению.

Основное содержание диссертационной работы отражено в публикациях результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 50 работ, из них 12 в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Издано информационное письмо, учебное пособие, на которое получено свидетельство о регистрации интеллектуальной собственности (№13.17 от 11.12.2017), зарегистрировано рационализаторское предложение (№ 15.08 от 19.03.2018). Основные положения, выносимые на защиту и выводы, полностью нашли отражение в имеющихся публикациях. Материалы диссертации представлены в ведущих научных изданиях, представляющих интерес для целевой аудитории, апробированы на многочисленных Всероссийских и международных конференциях.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Автором было издано информационное письмо «Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей» (2011 год), учебное пособие «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: современные подходы к диагностике и лечению» (2017 год); оформлено свидетельство о регистрации рационализаторского предложения «Способ применения маломинерализованной минеральной воды санатория «Варзи-Ягчи» в комплексном лечении детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью» (2018 г.).

Результаты работы могут быть использованы в учебном процессе с клиническими ординаторами, врачами – педиатрами, а также студентами старших курсов педиатрического факультета медицинских ВУЗов.

### **Вопросы и замечания**

Вопросов и замечаний нет.


### **Заключение**

Диссертация Буториной Натальи Владимировны на тему: «Клинико-патогенетические подходы к комплексному медикаментозному и немедикаментозному лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей», является законченным научным квалификационным исследованием, содержащим решение актуальной проблемы педиатрии – уточнения механизмов развития, лечения и реабилитации гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни у детей, что имеет важное теоретическое и практическое значение для здравоохранения.

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».

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 1 от 26 августа 2021 года).

Профессор кафедры  
факультетской и поликлинической педиатрии  
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,  
декан педиатрического факультета  
доктор медицинских наук (14.01.08, «Педиатрия»)  Е.М. Козлова

Подпись доктора медицинских наук Козловой Е.М. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО  
«ПИМУ» Минздрава России,  
доктор биологических наук



 Н.Н. Андреева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)

Минина и Пожарского пл., 10/1, г. Нижний Новгород, 603950, БОКС-470

тел.: (831) 422-12-50; факс: (831) 439-01-84

<http://pimunn.ru/>

e-mail: [rector@pimunn.ru](mailto:rector@pimunn.ru)