

## ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры педиатрии и неонатологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, доктора медицинских наук, профессора, Гончар Натальи Васильевны по диссертации Буториной Натальи Владимировны соискателя 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

### *1. Актуальность выполненного исследования*

Как отражение очередного этапа развития гастроэнтерологии стало появление термина «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)» в конце 60-х годов, признание ее самостоятельной нозологической единицей на рубеже XXI века с внесением в классификацию МКБ-10. С этого времени ГЭРБ активно изучается и в педиатрии. Сегодня, наряду с отсутствием единого подхода к диагностике, единого определения, теории патогенеза и клинической классификации, существует широко известная эндоскопическая классификация ГЭРБ, адаптированная для педиатрии В.Ф. Приворотским с соавт. (2002).

Существующие методы медикаментозной терапии ГЭРБ, обусловленные ее принадлежностью к кислотозависимым заболеваниям, не всегда достаточно эффективны, в частности, по причине неопределенности длительности курсового использования антисекреторных препаратов группы ингибиторов протонной помпы (ИПП), а также прокинетиков, отсутствия подходов стимулирования защитных факторов слизистой оболочки. Не разработана методика противорецидивного лечения и реабилитации больных ГЭРБ. Поэтому изучение и поиск новых клинико-патогенетических подходов к комплексному медикаментозному и немедикаментозному лечению ГЭРБ у детей актуально в теоретическом и практическом отношении.

## ***2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность***

Диссертационная работа, выполненная Н.В. Буториной, представляет собой оригинальное научное исследование, в результате которого впервые у детей с рефлюкс-эзофагитом установлено повышение содержания продуктов распада слизи в желудочном соке – свободных и олигосвязанных сиаловых кислот, а также связанной с белком фукозы при снижении содержания белоксвязанных сиаловых кислот, что свидетельствует о несостоятельности защитного слизисто-бикарбонатного барьера. Впервые у детей с рефлюкс-эзофагитом обнаружено коррелирующее с кислотностью повышенное содержание в желудочном соке продуктов распада коллагена – свободного гидроксипролина, пептидсвязанного гидроксипролина, гликозаминогликанов и  $\alpha$ -маннозидазы, отражающих глубину поражения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта.

Автором впервые исследована и установлена связь видов нарушений моторной функции желудка у детей с рефлюкс-эзофагитом с уровнем кишечинальных гормонов гастрин и соматостатин в крови, зависящего от возраста пациентов.

Впервые установлена прямая корреляция уровня кортизола в крови с содержанием в желудочном соке свободного гидроксипролина, пептидсвязанного гидроксипролина, гликозаминогликанов у детей с рефлюкс-эзофагитом. Выявлено повышение уровня инсулина в крови, умеренно коррелирующее с показателями метаболизма коллагена в желудочном соке у детей с рефлюкс-эзофагитом, демонстрирующее зависимость устойчивости динамического равновесия агрессивно-протективных факторов слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта от особенностей влияния гормонов общего регулирования.

Подтверждено, что ведущим направлением в лечении рефлюкс-эзофагита у детей является устранение повышенного кислотообразования в желудке на основе дифференцированного использования препаратов ИПП.

Показано, что на стадии стихающего обострения в комплексной терапии заболевания, наряду с антацидами и прокинетиками, может быть использована маломинерализованная минеральная вода.

### ***3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации***

Достоверность полученных результатов, научных выводов и практических рекомендаций подтверждена достаточным и репрезентативным объемом выборок обследуемых групп, использованием современных клинических и лабораторных методов исследований, отвечающих задачам научного поиска. Данные проведенных исследований, полученные автором, подвергнуты статистическому анализу с применением адекватных методов.

### ***4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования***

Теоретическая значимость диссертационного исследования Н.В. Буториной состоит в получении доказательств снижения протекторных свойств слизисто-бикарбонатного барьера на фоне повышенной активности лизиса фукодержающих муцинов, а также в обнаружении продуктов деградации коллагена, обусловленных повреждением слизистой оболочки и подслизистой основы верхнего отдела пищеварительного тракта под влиянием факторов агрессии (гиперацидности, нарушений моторики, инфицирования *H. pylori*, дисбаланса гормонов местного и общего регулирования), неблагоприятной наследственности, дефектов питания, вегетативной дисфункции у детей 9-12 и 13-17 лет с эндоскопически позитивной ГЭРБ (а именно, с рефлюкс-эзофагитом).

Практическая значимость работы заключается в обосновании целесообразности дифференцированного использования препаратов и доз ИПП в зависимости от тяжести эндоскопических проявлений рефлюкс-эзофагита у детей, в также в доказательстве эффективности использования

маломинерализованной минеральной воды в комплексной терапии заболевания на стадии стихающего обострения.

### **5. Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 284 отечественных и 205 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 44 рисунками.

Анализ диссертации по главам.

Глава 1 представляет собой литературный обзор по теме исследования. Автор сравнивает результаты эпидемиологических исследований распространенности ГЭРБ у взрослых и детей, основанные на клинических признаках пищеводных проявлений (изжога и/или регургитация) и эндоскопических признаках; отмечает недооценку внепищеводных проявлений и сложность определения истинных показателей заболеваемости ГЭРБ по описанию жалоб детьми. Различия трактовки ГЭРБ и ее патогномоничных симптомов создают трудности при диагностике заболевания, поэтому автор делает опору на эндоскопические признаки воспалительного процесса в пищеводе.

Обсуждая вопросы этиологии и патогенеза ГЭРБ, автор уделяет значительное внимание происхождению, характеру и роли моторных нарушений верхнего отдела пищеварительного тракта, отмечая при этом дефицит адекватных физиологических методов диагностики. Разбирая проблему влияния инфицированности *H. pylori* на развитие ГЭРБ, выделяет три вида мнений, вытекающих из результатов исследований: *H. pylori* способствует развитию ГЭРБ; не влияет на риск возникновения ГЭРБ; риск ГЭРБ в присутствии *H. pylori* снижается. При этом подчеркивается, что ферменты *H. pylori* ослабляют барьерную функцию слизисто-бикарбонатного слоя, чем способствуют воспалительному процессу и вторичным

нарушениям моторики желудка с последующим агрессивным воздействием соляной кислоты и пепсина на слизистую оболочку пищевода. Отмечается, что изменения уровня продукции интестинальных гормонов гастрин и соматостатин, сопровождающие гастродуоденальную патологию, на моторику желудка и провоцирующие формирование ГЭРБ у детей мало изучены. Упоминается о «энтероинсулярной» оси регулирования функционирования системы пищеварения, влиянии инсулина на высвобождение соматостатина; данные о роли кортизола отсутствуют, хотя во введении имеются сведения о расслабляющем действии кортизола на сфинктерный аппарат гастродуоденальной области, а также о его влиянии на снижение устойчивости слизисто-бикарбонатного барьера. Отсутствуют сведения об исследованиях продуктов деградации коллагена, свидетельствующих о нарушении антирефлюксного пищеводно-желудочного соединения, хотя во введении автор отмечает, что хроническое воспаление верхнего отдела пищеварительного тракта приводит к изменениям в подслизистой основе и собственной пластинке слизистой. При этом автор утверждает, что маркеры распада коллагена и протеогликанов при ГЭРБ у детей не исследованы, однако в 2016 г. опубликованы данные Трухальской В.В. о зависимости тяжести ГЭРБ у детей от вариантов генетических мутаций гена коллагена III типа альфа-1.

Из материалов литобзора следует, что особенности клинических проявлений ГЭРБ типичных и атипичных (внепищеводных) у детей школьного возраста не отличаются от таковых у взрослых больных и обусловлены вегетативной дисфункцией с преобладанием парасимпатикотонии. Отмечается малочисленность исследований, посвященных изучению «кардиальных» симптомов ГЭРБ у детей. Автор признает существование понятия «неэрозивной» ГЭРБ, включающей эндоскопически негативный вариант при наличии клинических проявлений.

Освещая современные подходы к медикаментозному лечению ГЭРБ у детей, автор диссертации заявляет, что одно из первых мест занимают

прокинетики, но доказательств данного положения не приводит. Описываются данные многочисленных исследований эффективности и безопасности использования ИПП при ГЭРБ в различных дозировках курсами различной длительности – омепразола, эзомепразола, лансопразола, рабепразола, пантопразола. Отмечается недостаточность исследований, оценивающих эффективность питьевого использования минеральных вод в лечении кислотозависимых заболеваний, в частности ГЭРБ, у детей. В резюме подчеркивается, что санаторно-курортное лечение детей с воспалительными заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта природными лечебными факторами считают одним из основных приоритетов в детской гастроэнтерологии.

Глава 2 описывает объем и методы исследования. Автором проведено обследование 562 детей 9-17 лет с клиническими признаками ГЭРБ и наличием эзофагита (334 мальчика и 228 девочек). В основную группу вошло 382 пациента (217 мальчиков и 165 девочек), образовавших две возрастные подгруппы: 149 детей 9-12 лет и 233 ребенка 13-17 лет. Группа сравнения – 180 детей (117 мальчиков и 63 девочки) формировалась по принципу «госпитального контроля», ее отличием от основной группы было отсутствие клинических и эндоскопических признаков ГЭРБ.

Всем детям проводился общеклинический лабораторный минимум и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Исследования характера морфологических изменений в биоптатах слизистой оболочки пищевода и антрального отдела желудка выполнены у 25 пациентов; исследования моторной функции желудка натощак и после приема пищи методом периферической электрогастрографии проведено у 50 детей в основной группе и 32 в группе сравнения; изучение кислотности в пищеводе, «озерце» желудка, своде, теле, антральном отделе и в луковице дуоденум методом пристеночной эндоскопической рН-метрии исполнено у 83 детей в основной группе и 77 в группе сравнения. Оценка состояния вегетативной нервной системы (ВНС) проведена по величине индекса Кердо у всех детей,

по данным электрокардиографий у 86 детей в основной группе и 21 в группе сравнения, по данным электроэнцефалограммы и реоэнцефалограммы у 72 детей в основной группе и 21 в группе сравнения. Исследования метаболитов коллагена и протеогликанов, а также продуктов распада слизистобикарбонатного барьера в желудочном соке выполнены у 62 детей в основной группе и 32 в группе сравнения. Исследование концентрации соматостатина, гастрина, кортизола, инсулина в сыворотке крови проведено у 62 детей в основной группе и 32 в группе сравнения.

Для оценки эффективности лечения ГЭРБ ИПП (омепразол, эзомепразол) автором были сформированы четыре группы. Пациенты группы 1 (n=52), помимо диетотерапии, получали ИПП в дозе 0,5 мг/кг/сут, а также прокинетики (домперидон); пациенты группы 2 (n=56) получали ИПП в дозе 1,0 мг/кг/сут; пациенты группы 3 (n=48), имеющие диагностический титр антител к *H. pylori*, получали эрадикационную терапию (ИПП, де-нол, кларитромицин) в течение 7-10 дней, с последующим приемом ИПП в течение 2 недель; пациенты группы сравнения (n=50), наряду с диетотерапией, получали антацидные препараты.

Для оценки курсового лечения ГЭРБ минеральной водой «Варзи-Ятчи» были сформированы две группы: 1) пациенты с ГЭРБ (n=60), наряду с диетотерапией, антацидом и прокинетиком, получавшие питьевое лечение минеральной водой, 2) пациенты группы сравнения (n=40), получавшие диетотерапию и антацидные препараты.

В этой главе автором не были описаны сроки проведения эндоскопических исследований для контроля эффективности терапии, не описаны показания для использования ИПП и антацидов в лечении, не описаны выполненные постпрандиальные исследования моторики желудка, «острые» исследования внутрижелудочной кислотности на фоне питья минеральной воды, исследования данных щелочного теста перед курсовым назначением минеральной воды.

Для оценки результатов исследований автором использовались современные статистические методы, адекватные анализируемым данным.

В главе 3 представлены результаты исследования анамнеза, клинических проявлений, эндоскопических и морфологических изменений слизистой оболочки пищевода и желудка, а также состояния ВНС у детей с ГЭРБ в разных возрастных группах. Автором выявлена симптоматика со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленная дисбалансом вегетативной регуляции с преобладанием симпатикотонии у детей 9-12 лет и ваготонии у детей 13-17 лет. Отмечено несоответствие выраженности морфологических изменений в слизистой оболочке пищевода эндоскопическим проявлениям воспалительного процесса.

В главе 4 проведен анализ состояния моторной функции желудка у детей с ГЭРБ в разных возрастных группах, изучена взаимосвязь нарушений моторной функции желудка и вегетативного статуса. Установлено, что у детей с ГЭРБ преобладание симпатикотонии способствует тахигастрии и преимущественно гиперкинетическому типу моторики, доминирование ваготонии способствует брадигастрии и гипокинетическому типу моторики желудка. Противоречивые результаты исследования ВНС, отмечаемые самим автором, могут быть обусловлены отсутствием в работе современных аппаратных исследований с компьютерной обработкой данных.

В главе 5 описаны результаты исследований роли кислотности среды пищевода и желудка, содержания метаболитов коллагена и протеогликанов, а также защитного потенциала слизистой оболочки желудка в патогенезе ГЭРБ у детей. Показано, что под влиянием высокой кислотности, а также инфицированности *H. pylori* у детей с ГЭРБ наблюдается деградация коллагена слизистой оболочки и подслизистой основы пищевода и желудка. Выявлены высокие концентрации продуктов распада компонентов слизи, свидетельствующие о неполноценности слизисто-бикарбонатного барьера, способствующей воспалительному процессу при ГЭРБ у детей.



В главе 6 рассматривается влияние гастроинтестинальных гормонов, а также гормонов общего регулирования на моторику желудка, оценивается связь уровня кортизола и инсулина с концентрацией фракций сиаловых кислот, фукозы в желудочном соке у детей с ГЭРБ. Автором установлено, что уровень соматостатина и гастрина в крови зависит от возраста детей, показано разнонаправленное действие этих гормонов на моторику желудка, выявлена напряженность адаптационно-приспособительных механизмов в системе энтероинсулярной оси; доказано, что повышение концентрации кортизола в крови способствует усилению катаболических процессов и нарушению прочности слизисто-бикарбонатного барьера, в результате чего повышается уязвимость слизистой оболочки пищевода и желудка при ГЭРБ. Автор предлагает схему патогенеза ГЭРБ у детей (рис. 37), но не сопровождает ее комментариями.

В главе 7 проводится оценка эффективности комплексного лечения ГЭРБ с использованием разных доз ИПП; дается характеристика маломинерализованной минеральной воды «Варзи-Ятчи» и оценивается эффективность ее использования в комплексном лечении стихающего обострения ГЭРБ у детей. Результаты проведенных исследований показывают, что ИПП служат препаратами выбора в лечении рефлюкс-эзофагита у детей (омепразол или эзомепразол в дозе 0,5-1,0 мг/кг/сут); при эрозивном рефлюкс-эзофагите предпочтительнее эзомепразол; назначение антигеликобактерной терапии по показаниям оказывает достоверно более значимый положительный эффект на динамику клинико-эндоскопических признаков заболевания. Анализ результатов исследования, полученных автором, показывает, что пациенты группы сравнения, очевидно, имели эндоскопически негативную ГЭРБ в сочетании гастродуоденальной патологией, поскольку имели жалобы на изжогу (таблица 31, рисунок 38). В рекомендованном автором алгоритме тактики лечения ГЭРБ (рисунок 44) предложенные сроки назначения ИПП (8-10 недель) не имеют подтверждения в проведенных исследованиях.

В данной главе приведены доказательства клинико-патогенетической эффективности применения маломинерализованной минеральной воды в комплексном лечении стихающего обострения ГЭРБ у детей по данным оценки рН-среды пищевода и желудка, щелочного теста и уровня сиалосодержащих соединений в желудочном соке.

В заключении обсуждаются основные результаты диссертационного исследования, автор не предлагает собственного определения ГЭРБ и классификацию, хотя причиной противоречивости данных о распространенности заболевания у детей считает отсутствие единого диагностического подхода.

Проблематика диссертационной работы соответствует специальности «педиатрия». По теме диссертации опубликовано 50 работ, из них 12 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлено рационализаторское предложение (№ 15.08 от 19.03.2018), изданы информационное письмо и учебное пособие (свидетельство о регистрации интеллектуальной собственности № 13.17 от 11.12.2017).

Данные диссертации используются в практической работе БУЗ УР «Детская городская клиническая больница №7», БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница» г. Ижевска, ООО «Санаторий Варзи-Ятчи», а также в учебном процессе на кафедре детских болезней с курсом неонатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ.

Полученные автором результаты можно использовать в преподавании педиатрии студентам медицинских высших учебных заведений, врачам-ординаторам, врачам-педиатрам на курсах повышения квалификации, в практической работе врачей по ведению пациентов с ГЭРБ в детских поликлиниках, стационарах, санаториях, а также в проведении санитарно-просветительной работы среди населения.

### *Замечания и вопросы*

Основное достоинство работы заключается в комплексном изучении клинико-патогенетических особенностей ГЭРБ у детей разных возрастных групп и обосновании использования различных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию материалов диссертации нет. Однако имеется много стилистических неточностей и опечаток. Кроме того, в разделе «результаты» автореферата отсутствует описание абдоминального болевого синдрома у детей исследуемых групп с ГЭРБ; в выводе №1 сочетания выражений: «диагностически значимые клинические проявления ГЭРБ» и «носят неспецифический характер» неудачны; в выводе №1 впервые упоминается «боль в подложечной области, обусловленная воспалительным процессом в желудке и двенадцатиперстной кишке», а в тексте диссертации имеются описания «боли в эпигастральной области», что не полностью соответствует по терминологии и происхождению; в выводе №3 вводится понятие «активных» и «пассивных» ГЭР, эта существенная особенность, тем не менее, не учтена при построении алгоритма тактики лечения ГЭРБ; в практической рекомендации №1 предлагается использовать исследование в желудочном соке у детей с ГЭРБ метаболиты коллагена и протеогликанов для оценки тяжести поражения пищевода и желудка, однако изменение значений этих показателей может быть обусловлено также наличием недифференцированных дисплазий соединительной ткани, являющихся важным звеном патогенеза заболевания; в практической рекомендации №2 предлагается использовать определение в крови гастрина в качестве прогностического критерия эффективности лечения ГЭРБ, притом, что в диссертации проводилось исследование концентраций гастрина до начала лечения; рекомендация №3 по использованию домперидона при ГЭРБ не имеет достаточной доказательной базы; в практической рекомендации №5 предлагается использовать ИПП в лечении ГЭРБ курсом 8-10 недель, но

зависимость эффективности антисекреторной терапии от ее длительности не изучалась в диссертации.

Вопросы:

1. Какой процент мальчиков основной группы и группы сравнения имел вредную привычку табакокурения?

2. Считает ли автор, что титр IgG к *H. pylori* имеет более существенное диагностическое значение, чем положительный уреазный тест? Были ли в группах 1, 2, 4 пациенты с положительным уреазным тестом?

3. Какие данные диссертационного исследования свидетельствуют об эффективности использования дômперидона в лечении ГЭРБ?

#### ***6 Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации***

Автореферат написан по традиционному принципу, отражает актуальность темы исследования, его содержание соответствует основным положениям, идеям и выводам, содержащимся в диссертационной работе. Автором намечены перспективы дальнейшей разработки проблемы: совершенствование методов ранней диагностики заболевания и методов коррекции нарушений вегетативного статуса у детей с ГЭРБ.

#### ***7 Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»***

Таким образом, диссертационная работа Буториной Натальи Владимировны на тему: «Клинико-патогенетические подходы к комплексному медикаментозному и немедикаментозному лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы – разработка современной клинико-патогенетической концепции механизма

развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и обоснование использования различных медикаментозных и немедикаментозных методов для повышения эффективности лечения.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Буториной Натальи Владимировны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

### **Официальный оппонент**

Профессор кафедры педиатрии и неонатологии  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Северо-Западный государственный  
медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д.41,  
Телефон: +7(812) 303-50-00  
E-mail: rectorat@szgmu.ru ,  
доктор медицинских наук,  
профессор по специальности 14.01. 08 – Педиатрия  
Гончар Наталья Васильевна

24 июля 2021 г.

Подпись <i>Гончар Н.В.</i>
Ученый секретарь Университета <i>Гончар Н.В.</i>
« ____ » _____ 20 ____ г. <i>Гончар Н.В.</i>