

ОТЗЫВ

Официального оппонента д.м.н. профессора

КОРНИЕНКО ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА

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 темы диссертации:

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) относится к наиболее частым заболеваниям органов пищеварения и встречается как в младенческом возрасте, так и у детей старшего возраста и взрослых, но данные о ее распространенности существенно варьируют, что объясняется неспецифичностью симптоматики заболевания и отличием критериев, взятых за основу при постановке диагноза. Во всем мире отмечается нарастание частоты ГЭРБ и ее последствий, в частности, пищевода Барретта и аденокарциномы. Рост заболеваемости ГЭРБ пытаются объяснить разными причинами: изменением характера питания и образа жизни, увеличением частоты ожирения, уменьшением инфицированности *Helicobacter pylori* (НР) и др. Каждая из этих причин обсуждается в литературе и может иметь значение как в отдельности, так и в совокупности, но относительно некоторых из них, например, НР-инфекции, существуют весьма противоречивые данные, которые требуют дополнительных исследований.

Важно отметить, что возрастное распределение ГЭРБ у детей имеет тенденцию к уменьшению к концу первого года жизни и к нарастанию у детей школьного возраста, что предполагает различия в механизмах развития в этих двух возрастных группах. Н.В.Буторина в своей работе фокусируется на группе детей старшего возраста, что вполне оправдано, так как именно эта возрастная группа характеризуется прогрессирующим течением ГЭРБ и риском развития ее осложнений, в частности, пищевода Барретта. Такую же возрастную тенденцию имеет и гастродуоденальная патология, которая также характеризуется нарастанием частоты и тяжести у подростков, в частности, увеличением доли эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Вероятно, это не случайное совпадение, и объясняется оно рядом общих механизмов, в частности, кислотозависимостью и нарушениями моторной функции верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) в целом.

Несмотря на широкую освещенность темы ГЭРБ в литературе, на многочисленные научные исследования, посвященные этой проблеме в мире и в России, на принятые в последние годы отечественные и международные рекомендации ESPGHAN/NASPGHAN, некоторые аспекты остаются неясными и требуют дальнейшего изучения. Начиная с определения ГЭРБ, которое чрезвычайно просто по сути и, в соответствии с международным консенсусом 2017г, представляет собой гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) - заброс содержимого желудка в пищевод, сопровождающийся наличием клинических симптомов и проявлений, таких как эзофагит. Но, при всей своей простоте, благодаря неспецифичности симптомов, оно дает значительно больше шансов и для гипо-, и для гипердиагностики. Большинство исследователей сосредотачиваются на исследовании лишь состояния пищевода и нижнего пищеводного сфинктера, не углубляясь в более широкие проблемы функционирования органов пищеварения в целом. Между тем, не вызывает сомнений, что патологический ГЭР – это лишь вершина айсберга, базирующаяся на мощном основании нарушения сложных нейрогенных и гормональных механизмов регуляции секреции и моторики всех ВОПТ и нарушения баланса механизмов защиты и агрессии. Изучение этих механизмов, предпринятое в работе Н.В.Буториной, представляется весьма важным.

Относительно лечения ГЭРБ, несмотря на существующие рекомендации, предполагающие в своей основе применение антисекреторных препаратов, прежде всего – ингибиторов протонной помпы (ИПП), остается множество нерешенных вопросов, касающихся выбора конкретного препарата, дозы и длительности лечения, возможности назначения прокинетики, а также немедикаментозного лечения. В педиатрической практике выбор терапии встречает особые трудности в связи с возрастным ограничением применения большинства ИПП и возможными побочными эффектами прокинетики. В мире растет число пациентов с т.н. «рефрактерной ГЭРБ», то есть, не отвечающей на терапию ИПП в течение 8 недель, что требует поиска новых подходов, в частности, немедикаментозных. Учитывая, что ГЭРБ – это хроническое заболевание, склонное к рецидивированию, важной, но не разработанной проблемой, является реабилитация больных и поддержание ремиссии. Дополнительной задачей может быть снижение инвазивности терапии, сокращение длительных курсов ИПП, которые обладают целым рядом нежелательных побочных эффектов. Эта задача может быть решена путем применения немедикаментозных методов, в частности, бальнеотерапии, воздействующей на целый ряд регуляторных и компенсаторных механизмов. По мнению экспертов ESPGHAN (2017), «оптимальная терапия ГЭРБ – это максимально эффективная фармакологическая и нефармакологическая терапия, базирующаяся на доступных в

данном регионе возможностях здравоохранения». Концепция данной диссертации как нельзя лучше соответствует этому определению.

Все вышеизложенное подтверждает актуальность выбранной Н.В.Буториной темы и оправдывает цель диссертации – разработку клиничко-патогенетической концепции механизма развития ГЭРБ у детей для обоснования и оценки эффективности лечения.

Достоверность и обоснованность результатов исследования:

Диссертационная работа Н.В.Буториной представляет собой сплошное проспективное контролируемое исследование с четким дизайном и достаточным объемом исследования (382 ребенка в возрасте от 9 до 17 лет с ГЭРБ с эзофагитом и 160 детей контрольной группы, в которую вошли дети с гастродуоденальной патологией без эзофагита). Несомненным достоинством работы является комплексность исследования, а также использование целого ряда методов оценки факторов, участвующих в регуляции секреторной и моторной функций ВОПТ. Автором проведены:

- Клиническая оценка, по данным детального анкетирования клинических и анамнестических признаков;
- Эндоскопическое исследование с биопсией из всех отделов ВОПТ и гистологической оценкой;
- Исследование НР-статуса с помощью уреазного теста и уровня антител IgG в крови;
- Трансэндоскопическая рН-метрия в 5 точках ВОПТ (пищевод, тело, свод, антральный отдел желудка, луковица ДПК);
- Электрогастрография (ЭГГ) для оценки частоты и амплитуды сокращений желудка;
- Исследование уровня гастроинтестинальных гормонов: гастрин и соматостатин в крови методом ИФА;
- Исследование уровня инсулина и кортизола в крови;
- Исследование вегетативного статуса с помощью ЭКГ, РЭГ, ЭЭ
- Исследование фракций сиаловых кислот в желудочном соке для оценки состояния слизистого барьера;
- Исследование продуктов деградации коллагена (гидроксипролина; глюкозаминогликанов и т.д.) в желудочном соке для оценки состояния соединительной ткани.

Столь многогранная оценка многих факторов, участвующих в развитии ГЭРБ: секреции, моторики, гормонального и вегетативного статуса, позволила сопоставить эти наиболее важные показатели и составить общую картину патогенеза ГЭРБ в возрастном

аспекте. Современные методы математического анализа, примененные автором, доказывают достоверность полученных результатов и обоснованность выводов диссертации.

Сформулированные задачи служат достижению поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и выводы, которые представлены в диссертации, подкреплены фактическим материалом и получены в результате обоснованной статистической обработки.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материал и методы исследования, четырех глав описания собственных результатов, главы оценки эффективности лечения, заключения, выводов, практических рекомендаций.

Обзор литературы, включающий 489 источников: 284 отечественных и 205 зарубежных, и изложенный на 34 страницах машинописного текста, достаточно полно освещает современные точки зрения на эпидемиологию, представления об этиологии, клинических проявлениях, диагностике и лечении ГЭРБ у детей, подчеркивая противоречия в существующих взглядах.

Во 2 главе представлен дизайн, подробно описаны методы исследования. Следует подчеркнуть, что диагноз ГЭРБ устанавливался по эндоскопическим признакам эзофагита, а методы функциональной диагностики: моторной и секреторной функций, гормонального статуса, продуктов деградации коллагена и сиаловых кислот были направлены на изучение механизмов развития ГЭРБ.

В 3 главе описаны клиничко-анамнестические особенности детей с ГЭРБ двух возрастных групп: 1 – от 9 до 12 лет, 2 – от 13 до 17 лет, дано сравнение с контрольной группой; описаны данные эндоскопии и гистологии в зависимости от возраста. Автором установлено, что у всех детей с ГЭРБ имела место сопутствующая гастродуоденальная патология, то есть во всех случаях были поражения всех ВОПТ. Отмечено нарастание с возрастом как тяжести эзофагита, так и гастродуоденальной патологии, в частности, эрозивно-язвенных поражений, у 12% детей старшей возрастной группы выявлены признаки желудочной метаплазии эпителия пищевода. У детей старшей возрастной группы установлена более высокая частота ваготонии.

В 4 главе проведена оценка моторной функции желудка, по данным электрогастрографии (ЭГГ), в двух возрастных группах детей с ГЭРБ и контрольной группе. Проведена оценка данных ЭГГ натощак и постпрандиально, что повышает ценность полученных результатов. С помощью ROC-анализа установлена связь амплитуды сокращений желудка (гиперкинезии) и ГЭР. Длительные изменения моторики, сочетании тахи- и гиперкинезии доминировали у больных ГЭРБ. Установлено сочетание

нарушения моторики желудка и ваготонии, а также параллельное нарастание этих параметров с возрастом. К сожалению, в главе не приведено сопоставления данных ЭГГ с эндоскопическими и клиническими данными.

В 5 главе представлены результаты исследования показателей обмена соединительной ткани и состояния защитного слизистого барьера, а также данные эндоскопической рН-метрии пищевода и желудка и ДПК. Установлено повышение уровня деградации коллагена у больных ГЭРБ в сравнении с контрольной группой и особенно высокий уровень – у детей с НР-инфекцией. Установлена также высокая частота клинических симптомов дисплазии соединительной ткани (38%), которые также коррелировали с уровнем продуктов деградации коллагена.

Уровень всех фракций сиаловых кислот в желудочном соке детей с ГЭРБ был достоверно выше, чем в контрольной группе, что подтверждает нарушение защитного слизистого барьера, вероятно, за счет расширения площади поражения в группе ГЭРБ в сравнении с детьми без эзофагита.

Эндоскопическая рН-метрия выявила достоверное снижение рН во всех 5 точках, а также корреляцию пищеводного рН с повышением кислотности в желудке и показателями нарушения слизистого барьера, по данным ROC-анализа, что также свидетельствует о едином механизме нарастания кислотной агрессии и нарушении соответствия факторов защиты и агрессии, что имеет значение как для формирования ГЭРБ, так и эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК.

В 6 главе представлены данные изучения гормонального статуса пациентов. Установлено многократное нарастание уровня гастрин-17 в старшей возрастной группе больных ГЭРБ и снижение уровня соматостатина, что в итоге способствовало значительному повышению соотношения гастрин/соматостатин, отражающему значительный дисбаланс в регуляции между стимулирующими и тормозящими секрецию гастроинтестинальными гормонами. Установлена важная корреляция между уровнем гормонов и показателями моторно-эвакуаторной функции, по данным ЭГГ, а также уровнем гормонов и продуктов деградации коллагена и концентрацией фракций сиаловых кислот в желудочном соке.

У детей старшей возрастной группы с ГЭРБ выявлено повышение уровня кортизола и инсулина, что может отражать вероятный более высокий уровень стресса и адаптационного дисбаланса и имеет дополнительное патогенетическое значение в формировании заболевания.

В 7 главе представлены данные оценки терапии ГЭРБ с применением традиционных медикаментозных и немедикаментозных (бальнеологических) средств. Для этого были

сформированы 4 группы: 1 – дети с ГЭРБ, получавшие низкую дозу ИПП (0,5 мг/кг/с) в сочетании с домперидоном; 2 - среднюю дозу ИПП (1 мг/кг/с); 3 - эрадикацию НР в течение 7-10 дней с переходом на монотерапию ИПП; 4 – курс минеральной воды курорта «Варзи-Ятчи» Удмуртии. Результаты сравнивались с группой сравнения, в которой дети получали антациды. Эффективность лечения оценивалась по данным клинической динамики (ведение дневника), эндоскопии и рН-метрии. Наилучшие результаты получены во 2 и 3 группах. Бальнеотерапия применялась на этапе реабилитации, ее эффективность была подтверждена по исчезновению симптомов, улучшению эндоскопической картины, данных рН-метрии, уровню фракций сиаловых кислот в желудочном соке. Действие минеральной воды было подтверждено в остром опыте, когда однократный прием минеральной воды в дозе 5мл/кг способствовал защелачиванию желудочного содержимого на 35-48 мин. После курсового применения минеральной воды достигнуто клиническое и эндоскопическое улучшение, нормализация внутрижелудочного и пищевода рН и уровня сиаловых кислот, то есть, сбалансированы факторы защиты и агрессии.

В заключении диссертации автор останавливается на наиболее значимых результатах работы, сравнивает их с литературными данными, предлагает свою логистическую модель патогенеза ГЭРБ с учетом всех установленных факторов, а также алгоритм лечения, включая этап реабилитации – бальнеотерапии.

Работа изложена на 220 страницах машинописного текста, содержит 42 таблицы и 44 рисунка, иллюстрирована эндоскопическими и гистологическими фотографиями.

Научная новизна и практическая значимость:

Работа Н.В.Буториной имеет существенное значение для медицинской науки и практики. Впервые проведена комплексная оценка вероятных механизмов развития ГЭРБ у детей: секреторных, моторных, гормональных, вегетативных, а также местных факторов защиты и агрессии слизистой оболочки. Это позволило подтвердить взаимосвязь различных факторов в общей цепи патогенеза ГЭРБ и логически обосновать общую концепцию механизма развития заболевания.

Одновременная оценка функционального и морфологического состояния пищевода и гастродуоденальной зоны показала, что ГЭРБ нельзя рассматривать в отрыве от общей системы ВОПТ. Эмбриологическое развитие из единого предшественника - передней кишки, единое кровоснабжение и иннервация, единая гастроинтестинальная гормональная регуляция обуславливают общую направленность развития патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Поэтому кислотная агрессия, развивающаяся в результате нейрогенной и гормональной дисрегуляции, нарушение баланса факторов агрессии и

защиты являются общими элементами патогенеза ГЭРБ, язвенной болезни желудка и ДПК, хронического гастродуоденита. Несомненна связь моторных нарушений гастродуоденальной зоны с ГЭРБ, что доказывается нередким сочетанием ГЭР и ДГР, корреляцией между изменениями ЭГГ и ГЭР и подтверждается увеличением соотношения гастрин/соматостатин.

Автор установила корреляцию между снижением пристеночного локального рН в теле желудка, дне желудка и пищеводе, что подтверждает, что развитие ГЭРБ обусловлено не просто механическим забросом содержимого из желудка в пищевод, а что более высокая кислотность желудочного сока в сочетании с нарушением моторики способствует закислению и желудка, и пищевода. Нарушения моторики, подтвержденные по ЭГГ, также имеют возрастные особенности, но все они в итоге десинхронизируют работу гастродуоденальной зоны, нарушают эвакуацию и объясняют большую вероятность спонтанных забросов кислого содержимого в пищевод.

На основании анализа клинических симптомов Н.В.Буторина делает вывод, что клиническая картина ГЭРБ у детей неспецифична, это согласуется с мнением экспертов ESPGHAN/NASPGHAN. Действительно, симптомы ГЭРБ у детей тонут среди других абдоминальных жалоб, что, вероятно, объясняется сопутствующей патологией гастродуоденальной зоны.

В работе получены важные данные о нарастании симптомов и признаков ГЭРБ с возрастом. В частности, показано, что соотношение гастрин/соматостатин, которое регулирует уровень кислотной агрессии, нарастает с возрастом, что объясняет нарастающую частоту и эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК, и тяжести эзофагита. В группе детей старшего возраста с ГЭРБ автором отмечена более высокая частота эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальной зоны, по сравнению с контрольной группой, где признаков эзофагита на фоне гастродуоденита не обнаружено. То есть, срыв компенсации обусловлен регуляторными, прежде всего - гормональными причинами, лежащими в основе возрастного нарастания тяжести патологии ВОПТ и ее сочетанного характера.

Поскольку большинство современных исследований ГЭРБ сосредоточены на изучении местных изменений, остается открытым вопрос, существуют ли некие общие механизмы, способствующие развитию или декомпенсации болезни. Исследование уровня гормонов, оказывающих общерегулирующее действие – инсулина и кортизола, проведенное автором, а также исследование вегетативного статуса рядом методов, подтвердило такую возможность. Пубертатный период, как известно, характеризуется сменой гормонального фона, дисбалансом вегетативной иннервации, нередкими

стрессовыми ситуациями дома и в школе. Автором установлено в старшей возрастной группе нарастание ваготонии, усиливающей секреторную и моторную функцию ЖКТ, а также уровня кортизола, который может повышаться в стрессовых ситуациях и также влияет на моторику ЖКТ и замедляет процессы регенерации.

О взаимодействии факторов защиты и агрессии, как правило, принято говорить применительно к язвенной болезни, но и при ГЭРБ защита слизистой оболочки пищевода также обусловлена состоянием слизистого барьера и клиренсом пищевода, который зависит от давления в желудке. В работе Н.В.Буториной впервые было показано, что защитные показатели слизистого барьера нарушаются у детей с ГЭРБ в сочетании с гастродуоденитом в большей степени, чем при «чистой» гастродуоденальной патологии. В чем тут причина – в тяжести воспаления или площади поражения? Возможно, имеют значение оба фактора.

Показатели продуктов деградации соединительной ткани, изученные автором при ГЭРБ в желудочном соке, также оказались повышены. С одной стороны, это может отражать глубину повреждения ткани, с другой – указывать на возможные фоновые состояния, в частности, дисплазию соединительной ткани, признаки которой были выявлены у 38% детей основной группы, и это может повышать вероятность формирования ГЭРБ.

В итоге, такое многостороннее глубокое изучение механизмов регуляции функций ЖКТ в совокупности с оценкой секреторной и моторной функций ВОПТ, проведенное впервые, дало автору возможность составить комплексную картину механизмов ГЭРБ, которая, в соответствии с целью исследования, легла в основу клинко-патогенетической концепции ГЭРБ у детей.

В основе лечения ГЭРБ, в соответствии с отечественными и международными рекомендациями, лежит принцип подавления кислотной агрессии как наиболее важного звена патогенеза заболевания. В качестве антисекреторных препаратов первой линии применяются ингибиторы протонной помпы (ИПП), но с целью уменьшения побочных реакций ИПП рекомендуются наименьшие, но эффективные дозы наименьшим по длительности, но эффективным курсом. В работе были сопоставлены две дозы ИПП – 0,5 и 1,0 мг/кг/с, два наиболее часто назначаемых препарата – омепразол и эзомепразол, и установлена более высокая эффективность эзомепразола в дозе 1 мг/кг/с, что имеет важное практическое значение.

Эффективность эрадикационной терапии при ГЭРБ в сочетании с НР-ассоциированной гастродуоденальной патологией также оказалась высокой, что косвенно подтверждает значение активного воспаления в гастродуоденальной зоне, вызванного НР,

как возможного триггера секреторных и моторных нарушений ВОПТ, и целесообразность эрадикации НР. Однако длительность и выбор схемы эрадикационной терапии нельзя считать оптимальными. Это, возможно, обусловлено тем, что исследование проводилось ранее выхода последних международных и отечественных рекомендаций, в которых установлена необходимая продолжительность эрадикационной терапии - 14 дней.

ГЭРБ является хроническим заболеванием, при котором этап реабилитации может быть важным для достижения более глубокой и стойкой ремиссии. К вопросу разработки реабилитации детей с ГЭРБ практически не обращались, хотя бальнеотерапия при заболеваниях ЖКТ – это весьма эффективная, подтвержденная многолетним опытом практика, которая широко используется в нашей стране при санаторно-курортном лечении. Автором показана эффективность низкоминерализованной воды курорта «Варзи-Ятчи» Удмуртии. Влияние минеральных вод, безусловно, имеет комплексный механизм: на секрецию и моторику ЖКТ, на гормональную и нервную регуляцию. Этот вид реабилитации как нельзя лучше вписывается в разработанную автором патогенетическую концепцию ГЭРБ.

Таким образом, в работе Н.В.Буториной разработана целостная концепция ГЭРБ и предложена оптимальная терапевтическая тактика как на этапе обострения, так и реабилитации, что может быть внедрено в широкую медицинскую практику.

Работа широко апробирована: опубликовано 50 работ, из них 12 в журналах, рецензируемых ВАК, результаты доложены на региональных и Российских конференциях.

Вопросы и замечания:

1. Есть ли корреляция между данными эндоскопии и гистологии и результатами рН-метрии, ЭГГ, уровнем гастрина и соматостатина?
2. Обнаружена ли связь между ДГР и нарушениями моторики, по данным ЭГГ?
3. Как обоснована продолжительность курса ИПП в предлагаемом в диссертации алгоритме лечения ГЭРБ (4 и 8 недель), если положительная динамика клинических симптомов была отмечена уже через неделю, а эндоскопическая – через 2 недели?

Вопросы имеют скорее дискуссионный характер.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе 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».

Профессор кафедры детских болезней имени профессора И.М.Воронцова
Факультета послевузовского и дополнительного
профессионального образования
Федерального Государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Министерства Здравоохранения
Российской Федерации
Доктор медицинских наук, профессор

 Е.А.Корниенко



Под
удостоверяется
Помощник
ректора


« 11 » 07 2021