

ПРОТОКОЛ

26.05.2021

№ 7

г. Санкт-Петербург

заседания диссертационного совета Д 208.054.03

Председатель совета
д.м.н., профессор

Гринева Елена Николаевна

Ученый секретарь совета
к.м.н., доцент

Леонова Ирина Александровна

Присутствовали: состав совета утвержден в количестве 20 человек приказом
Минобрнауки России от 11.03.2020 №331/нк.

Присутствовало: 17 членов совета

- | | |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1. Гринева Елена Николаевна
(председатель совета) | Доктор медицинских наук,
14.01.02 — эндокринология |
| 2. Леонова Ирина Александровна
(ученый секретарь совета) | Кандидат медицинских наук,
14.01.08 — педиатрия |
| 3. Бабенко Алина Юрьевна | Доктор медицинских наук,
14.01.02 — эндокринология |
| 4. Байрамов Алекбер Азизага оглы | Доктор медицинских наук,
14.01.02 — эндокринология |
| 5. Башнина Елена Борисовна | Доктор медицинских наук,
14.01.02 — эндокринология |
| 6. Бреговский Вадим Борисович | Доктор медицинских наук,
14.01.02 — эндокринология |
| 7. Васичкина Елена Сергеевна | Доктор медицинских наук,
14.01.08 — педиатрия |
| 8. Грицинская Вера Людвиговна | Доктор медицинских наук,
14.01.08 — педиатрия |
| 9. Каронова Татьяна Леонидовна | Доктор медицинских наук,
14.01.02 — эндокринология |
| 10. Кельмансон Игорь Александрович | Доктор медицинских наук,
14.01.08 — педиатрия |
| 11. Косенкова Тамара Васильевна | Доктор медицинских наук,
14.01.08 — педиатрия |
| 12. Новикова Валерия Павловна | Доктор медицинских наук,
14.01.08 — педиатрия |

13. Никитина Ирина Леоровна	Доктор медицинских наук, 14.01.08 — педиатрия
14. Образцова Галина Игоревна	Доктор медицинских наук, 14.01.08 — педиатрия
15. Смирнова Наталия Николаевна	Доктор медицинских наук, 14.01.08 — педиатрия
16. Кручина Татьяна Кимовна	Доктор медицинских наук, 14.01.08 — педиатрия
17. Один Виталий Иванович	Доктор медицинских наук 14.01.02 — эндокринология

ПОВЕСТКА ЗАСЕДАНИЯ:

1. Прием к защите диссертации 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.

Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Вахрушев Яков Максимович

СЛУШАЛИ:

Председатель комиссии по предварительному рассмотрению д.м.н., профессор Косенкова Тамара Васильевна:

1. Прием к защите диссертации 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.

Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Вахрушев Яков Максимович.

Комиссия по предварительному рассмотрению в составе:

Д.м.н., профессор Косенкова Т.В. (председатель)

д.м.н., профессор Новикова В.П.

д.м.н. Грицинская В.Л.,

рассмотрев диссертационную работу Буториной Н.В. на тему: «Клинико-патогенетические подходы к комплексному медикаментозному и немедикаментозному лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей»:

1. пришла к заключению:

1.1. Диссертация 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, соответствует научной специальности (14.01.08 – педиатрия) по которой диссертационному совету предоставлено право принимать к защите диссертации;

1.2. Основные результаты исследования отражены в 50 печатных работах.

1.3 Количество публикаций, в которых излагаются основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук, в рецензируемых изданиях – 12.

1.4. Процент заимствования 16,16%.

1.5. Текст диссертации, представленной в диссертационный совет идентичен тексту диссертации, размещенной на сайте ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

1.6. Диссертация Буториной Н.В. 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, может быть принята к защите.

2. Комиссия по предварительному рассмотрению обращает внимание на то, что в диссертационной работе:

2.1. При рандомизации пациентов в исследование выделяется «основная группа (пациенты с ГЭРБ и эзофагитом)». Автор в основной группе выделяет только 2 возрастные категории, не учитывая, что внутри каждой из групп были пациенты с различной степенью тяжести клинической симптоматики ГЭРБ, а также с различной степенью выраженности изменений слизистой пищевода при эндоскопическом исследовании.

При этом известно, что степень тяжести клинической картины заболевания, а также степень выраженности изменений слизистой оболочки пищевода коррелируют с уровнем активности биохимических и гормональных показателей, а также гистоморфологических показателей.

2.2. Автором выделяется «группа сравнения», которая в диссертационном исследовании называется то группой сравнения, то контрольной группой. При этом указывается, что «Группа сравнения (контрольная группа) формировалась по принципу «госпитального контроля». Основным отличием данной группы больных являлось отсутствие клинических и эндоскопических признаков ГЭРБ».

Однако в группе сравнения/контрольной имеется большое количество детей с гастропатологией, что не исключает не диагностированную ГЭРБ. Данное автором описание контрольной группы не дает четкого

представления о наличии ГЭРБ у пациентов этой группы, т. к. не учитывает варианты ГЭРБ без эзофагита (эндоскопически негативная ГЭРБ), а также наличие щелочных или смешанных рефлюксов (из двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря). Поэтому выделение автором контрольной группы (группы сравнения) неубедительно и требует значительного уточнения.

2.3 При рассмотрении задачи №1 - Изучить особенности клинических и эндоскопических проявлений при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей, в зависимости от возраста и пола, а также морфологических изменений слизистой оболочки пищевода, автором указывается, что *«морфологические исследования проведены только у 25 детей»* (без указания возраста, пола, степени изменения слизистой оболочки при ГЭРБ). Морфологическая картина описывается автором без сопоставления со степенью выраженности изменений при эндоскопической картине ГЭРБ, возрастом, полом ребенка и тяжестью клинических проявлений заболевания. Автором не проведена оценка морфологических признаков у пациентов разных групп полуколичественным методом.

Для оценки морфологических изменений слизистой оболочки недостаточно просто их описания, а требуется детализация гистоморфологической картины в зависимости от выраженности эндоскопических изменений, тяжести ГЭРБ, а также пола и возраста пациентов.

2.4. В диссертационной работе указывается, что *«высокий уровень кислотности желудочного содержимого у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью создает такой же (у 48,2%), а нередко и высококислотный показатель (у 39,7%) рН в пищеводе, обуславливая агрессивное воздействие рефлюксата на слизистую оболочку и подслизистую основу, способствуя деградации коллагена в пищеводе»*. Кроме того, автор пишет *«...уровень рН пищевода у детей с ГЭРБ и детей контрольной группы находится в прямой положительной зависимости от показателей кислотности во всех исследуемых отделах желудка, а также имеется достоверная корреляция между показателями кислотности в отделах самого желудка, таких как озерце, свод и задняя стенка тела желудка, что свидетельствует о прямом влиянии кислотности среды желудка на кислотность среды в пищеводе»*.

Если закономерность одинакова у больных с ГЭРБ и детей контрольной группы, следовательно, есть другие факторы, объясняющие высокий уровень кислотности желудочного содержимого у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью? Однако в диссертации нет данных о выявлении указанных факторов и их описания.

2.5. В обзоре литературы автор пишет *«обнаружена прямая зависимость между инфицированностью *H. pylori* и развитием рефлюкс-эзофагита, что требовало назначения антихеликобактерной терапии»*, также *«выявлена взаимосвязь между инфицированностью *H. pylori* и моторными*

нарушениями желудочно-кишечного тракта». Кроме того, автор резюмирует «...мнения ученых разделяются: отрицательная роль *H. pylori* в развитии ГЭРБ; наличие или отсутствие данного микроорганизма не влияет на частоту возникновения ГЭРБ; третья группа ученых считает, что риск развития ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита, как одной из ее форм, в присутствии *H. pylori* снижается [314, 315, 317, 344, 368, 375, 380, 381, 395, 412, 461]».

Также автор указывает, что «Ферменты *H. pylori* способствуют дезинтеграции полимерных структур, снижению вязкости слизи и протеолитическим разрывам слизистого слоя с ослаблением его барьерной функции, тем самым оказывают разрушительное действие на гликопротеины желудочной слизи. При повреждении слизистого барьера происходит агрессивное воздействие на слизистую оболочку желудка соляной кислоты и пепсина, а за счет нарушения моторики и ГЭР воздействие этих же компонентов на слизистую пищевода. При хроническом воспалительном процессе в желудке и двенадцатиперстной кишке повреждается защитный слизисто-бикарбонатный барьер, вследствие чего повышается концентрация фракций сиаловых кислот в желудочном соке, степень повышения которых прямо пропорциональна степени активности воспаления [39, 116]».

В диссертационном исследовании имеется лишь фрагмент из нескольких строк, в котором автор указывает, что «ИФА к *H. pylori* проведено 162 пациентам основной группы, из которых у 133 выявлены положительные результаты (82%) и 32 детям группы сравнения («+» - 37,8%)».

Согласно международным согласительным документам диагностика хеликобактериоза у детей должна проводиться неинвазивными методами, однако, автор не указал в исследовании, какому количеству детей был проведен уреазный тест. При этом автором не учитывается высокий уровень инфицированности *H. pylori* (82%) при рандомизации пациентов, а также при описании клинической картины ГЭРБ, биохимических показателей, уровней кислотности, эндоскопической картины, морфологических изменений, а также при оценке эффективности предложенных подходов к терапии.

2.6. В диссертации указано, что «Установленное повышенное содержание в желудочном соке компонентов распада коллагена - свободного гидроксипролина, пептидосвязанного гидроксипролина, гликозаминогликанов, а также фермента α -маннозидазы, разрушающего целостность самих гликозаминогликанов, свидетельствует о глубине поражения слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей». Здесь же автор указывает «Несостоятельность соединительной ткани у детей с ГЭРБ вызывает изменения в различных органах и системах. У 24 (38,7%) мальчиков 13-17 лет была выявлена недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Пациенты имели физическое развитие выше среднего, были астенического телосложения. У 18 (75,0%) детей диагностирован сколиоз

позвоночника, у 15 (62,5%) диагностирован пролапс митрального клапана, в 9 (37,5%) случаях кожа пациентов была тонкой и избыточно растяжимой».

Если из 24 детей с ГЭРБ, представленных в работе, у 38,7% только мальчиков 13-17 лет (других данных нет) выявлены признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, то, возможно, маркеры распада соединительной ткани, обнаруженные у них, связаны не только с ГЭРБ, инфицированностью *H. pylori*, но и с особенностями обмена веществ в диспластически измененной соединительной ткани. На это указывает и сам автор: «выявленные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, косвенно подтверждают изначальное присутствие в желудочно-кишечном тракте морфологических и структурных изменений соединительной ткани». Однако в диссертационном исследовании отсутствуют сведения о проведении изучения степени выраженности воспаления в соединительной ткани и его корреляции с активностью воспалительного процесса в слизистой желудка и пищевода.

2.7. В диссертационной работе автор пишет, что «отмечено влияние на деградацию коллагена наличие инфицированности *H. pylori*. Выявленное повышенное содержание фермента α -маннозидазы в желудочном соке, которая разрушает целостность ГАГ, является важным патогенетическим звеном в развитии ГЭРБ, указывая на глубину поражения слизистой оболочки и подслизистой основы». При этом автор не учитывает высокий уровень инфицированности *H. pylori* (82%) у включенных в исследование пациентов основной и группы сравнения при описании особенностей обмена коллагена в диссертации.

2.8. Автором выявлены половые различия в тяжести ГЭРБ, а также возрастные различия в гормональной регуляции. «Результаты исследования показали, что уровень соматостатина и гастрин в крови зависит от возраста детей: в 9-12 лет выявлена высокая концентрация соматостатина, а в возрасте 13-17 лет гипергастринемия. Показано разнонаправленное действие гастроинтестинальных гормонов на моторную функцию желудка». Однако объяснений выявленным особенностям ГЭРБ у детей автором не дано.

2.9. В главе 7.1. проводится сравнительная оценка эффективности различных способов терапии ГЭРБ у детей. Для этого пациенты разделены на 4 группы: «1 группа - 52 ребенка, которые в качестве основного лечения получали ингибитор протонной помпы (ИПП) в дозе 0,5 мг/кг массы тела и прокинетики (домперидон в дозе 1 мг/кг); 2 группа - 56 детей получали только ИПП в дозе 1 мг/кг массы тела; 3 группа включала 48 детей с диагностическим титром антител к *H. Pylori* и получала тройную эрадикационную терапию (ИПП, Де-нол, кларитромицин) в течение 7-10 дней, с последующим приемом ИПП в течение 2 недель; 4 группа включала 60 детей с ГЭРБ, поступавших в стационар в летнее время, у которых

наряду с базисной терапией (антацид, прокинетики) применялась минеральная вода. Все группы включали пациентов с ГЭРБ I и II степени. В контрольную группу - вошли 90 детей (подгруппы по 50 и 40 человек) без эндоскопически подтвержденного эзофагита, с хроническим поверхностным гастродуоденитом, в лечении которых применялась диетотерапия (стол №1 по Певзнеру, с последующим переходом на стол №5), антацидные препараты». При этом не указан возраст пациентов при делении на группы, а также наличие антител к H. Pylori у пациентов 1, 2 и 4 групп.

Оценивая эффективность предложенных подходов к терапии, автор пишет, что «самый высокий уровень оцелачивания в пищеводе установлен у пациентов третьей группы, что связано с влиянием антихеликобактерной терапии, которая, воздействуя на этиологический фактор, приводит к более устойчивому результату, оказывает достоверно более значимый эффект на динамику клинических проявлений и эндоскопических признаков поражения пищевода». Вполне вероятно, что именно высокий уровень инфицированности H. pylori, который не учитывался при рандомизации пациентов в группы для оценки эффективности предложенной терапии ГЭРБ у пациентов 1, 2 и 4 групп и позволил получить самые хорошие результаты, в том числе и снижение кислотности желудочного содержимого у пациентов 3 группы, получавших вместе и с ИПП эрадикационную антихеликобактерную терапию.

Кроме того, в настоящий момент доказано, что причинами неэффективности ИПП могут быть наличие слабокислого рефлюкса, а также преобладание в рефлюктате содержимого двенадцатиперстной кишки с преимущественно щелочной средой, когда изжога и другие симптомы ГЭРБ возникают в результате действия на собственную оболочку пищевода компонентов желчи и панкреатических ферментов. В диссертации не оценивается эффективность терапии ИПП у пациентов, исходя из характера рефлюкса, а ведь при смешанном рефлюксе (кислотный с желчным компонентом) клинический эффект ИПП обусловлен не только подавлением собственно продукции кислоты, но и уменьшением общего объема желудочного секрета, что приводит к уменьшению объема рефлюктата, но повышение доз ИПП с целью купирования симптомов в таком случае не показано!

2.10. В новизне исследования указано, что «Установлено, что клинические проявления заболевания не зависят от эндоскопически диагностируемой степени эзофагита и выраженности морфологических изменений в слизистой оболочке пищевода». Однако в диссертационной работе не изучалась особенность клинической картины заболевания в зависимости от степени тяжести ГЭРБ у детей, степени изменений слизистой оболочки пищевода при эндоскопии, а также не проводилось сопоставления тяжести клинической картины ГЭРБ со степенью эндоскопических изменений при визуализации слизистой оболочки пищевода и гистоморфологической картины. Автор изучал показатели только в зависимости от возраста пациентов, выделив 2 группы – 9-12 лет и 13-17 лет.

2.11. В диссертационном исследовании автор изучает использование слабо минерализованной газированной воды «Варзи-Ятчи» для лечения детей с ГЭРБ в период реконвалесценции. Для этого выделяется группа пациентов в количестве «60 детей с ГЭРБ, поступавших в стационар в летнее время, у которых наряду с базисной терапией (антацид, прокинетики) применялась минеральная вода. В контрольную группу - вошли 90 детей (подгруппы по 50 и 40 человек) без эндоскопически подтвержденного эзофагита, с хроническим поверхностным гастродуоденитом, в лечении которых применялась диетотерапия (стол №1 по Певзнеру, с последующим переходом на стол №5), антацидные препараты».

Описывая эффективность применения минеральной воды в комплексном лечении пациентов с ГЭРБ, указано, что «у пациентов с ГЭРБ изжога и другие проявления диспепсического синдрома купировалась на 2-3 день (44 человека – 73,3%; $\chi^2 = 7,4$; $p = 0,007$), в то время как дети в группе контроля (25 человек – 62,5%) не отмечали диспепсии к концу первой недели лечения (Рисунок 4 1). Также раньше на 2-3 дня, чем в контрольной группе, но позже чем диспепсия, исчезал спонтанный болевой синдром на фоне курсового лечения минеральной водой – на 3-4 день у 52 детей (86,6%; $\chi^2 = 7,7$; $p = 0,008$)». Но приведенное описание клинической картины ГЭРБ свидетельствует о применении минеральной воды в период обострения заболевания!

В главе оценки эффективности применения минеральной воды в комплексном лечении пациентов с ГЭРБ, автор пишет, что «На основании сопоставления полученных данных решающая роль в нормализации кислотообразующей функции желудка связана с приемом внутрь минеральной воды». Но в исследовании не было группы сравнения с пациентами с такой же степенью тяжести ГЭРБ, аналогичной степенью эндоскопических изменений слизистой пищевода, но которые не получали бы минеральную воду. При этом автор в качестве группы сравнения берет пациентов «без эндоскопически подтвержденного эзофагита, с хроническим поверхностным гастродуоденитом, в лечении которых применялась диетотерапия (стол №1 по Певзнеру, с последующим переходом на стол №5), антацидные препараты» и делает заключение о «решающей роли в нормализации кислотообразующей функции желудка приема внутрь минеральной воды».

Также автором предложен «алгоритм тактики лечения детей с ГЭРБ», который кроме других рекомендаций по диагностике и лечению включает применение минеральной воды в острый период заболевания.

Какими методическими рекомендациями или протоколами лечения пользовался автор при разработке схемы применения минеральной воды при лечении ГЭРБ у детей в период обострения заболевания?

2.12. Члены комиссии обратили внимание на часто некорректно используемые термины, большое количество орфографических, стилистических ошибок, что создает неблагоприятное впечатление при чтении написанного текста.

ПОСТАНОВИЛИ:

1. 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 принять к защите как соответствующую специализации диссертационного совета.

2. Считать, что основные результаты исследования отражены в 50 печатных работах.

3. Назначить официальными оппонентами:

доктора медицинских наук, профессора Бельмера Сергея Викторовича, профессора кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктора медицинских наук, профессора Гончар Наталью Васильевну, профессора кафедры педиатрии и неонатологии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктора медицинских наук, профессора Корниенко Елену Александровну, профессора кафедры детских болезней им. 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.

4. Назначить ведущей организацией Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

5. Разрешить печать автореферата на правах рукописи, утвердить дополнительный список его рассылки.

6. Разместить на сайте ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России автореферат диссертации и текст объявления о защите.

7. Разместить на сайте Высшей аттестационной комиссии в установленные сроки текст объявления о защите диссертации и автореферат диссертации.
8. Разместить в единой информационной системе автореферат диссертации.
9. Поручить комиссии по предварительному рассмотрению подготовить проект заключения диссертационного совета.
10. Назначить дату защиты на 15 сентября 2021 года.

Председатель диссертационного совета
Д 208.054.03
доктор медицинских наук, профессор



Е.Н. Гринева

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 208.054.03
кандидат медицинских наук,
доцент

И.А. Леонова