«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
_____ д.м.н. К.Б. Мирзаев
«__» мая 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Прониной Ирины Юрьевны на тему «Статус витамина D и состояние метаболизма костной ткани у детей с врожденным буллезным эпидермолизом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.21. – педиатрия и 3.1.23. – дерматовенерология

Актуальность темы диссертационного исследования. Врожденный буллезный эпидермолиз - редкое наследственное заболевание с высоким риском ранней инвалидизации детей. С учетом разнообразия клинических проявлений данной патологии необходимо тщательное изучение основных звеньев его патогенеза для разработки методов своевременной медикаментозной коррекции. Известно, что при генерализованных формах врожденного буллезного эпидермолиза, в частности, при дистрофической, мультисистемное поражение органов приводит к истощению компенсаторных возможностей организма, развитию недостаточности питания с дефицитом микро- и макроэлементов, в том числе кальция и

витамина D. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, распространенность дефицита и недостаточности витамина D у здоровых детей разных возрастных групп составляет до 70%, тогда как при врожденном буллезном эпидермолизе, в виду особенностей клинической картины, эта цифра может достигать 90%. У пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом дефицит витамина D является одним из ведущих факторов развития остеопороза. При субоптимальных уровнях витамина D происходит нарушение баланса между содержанием органического матрикса (остеоида) и минерального компонента (кристаллы гидроксиапатита) в костной ткани. Неспособность набрать достаточную костную массу в детском и подростковом возрасте является как непосредственной, так и перспективной проблемой с точки зрения риска переломов. Несмотря на высокий риск развития вторичного остеопороза у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, исследований, посвященных данному вопросу, крайне мало как в России, так и за рубежом, что связано с редкостью патологии.

Отсутствие в настоящее время точных данных о статусе витамина D, распространенности дефицита кальция и костных нарушений среди пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, а также четкого алгоритма их медикаментозной коррекции, обусловливает актуальность, научную и практическую целесообразность настоящего диссертационного исследования.

Научная новизна исследования, полученных результатов и практических рекомендаций. На сегодняшний день недостаточно работ, в которых проводилась комплексная оценка минерального и костного обмена у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом. Впервые в мире на достаточной выборке выполнен широкий комплекс лабораторной диагностики нарушений минерального обмена, в частности оценка уровня кальция в крови и статуса витамина D. Получены новые данные о высокой

частоте гипокальциемии и дефицита/недостаточности витамина D у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом. Полученные результаты позволили говорить о необходимости выявления, ранней профилактике и своевременной коррекции данных нарушений.

Значимость результатов диссертации для развития отрасли. Автором диссертационного исследования впервые изучена обеспеченность витамином D, в том числе в зависимости от нутритивного статуса, сезона года и пола пациентов при простой и дистрофической формах врожденного буллезного эпидермолиза. В результате комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования автором доказана взаимосвязь состояния минерального и костного обмена с формой заболевания и тяжестью белково-энергетической недостаточности. Впервые в мире автором проанализирована эффективность терапии Колекальциферолом у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза в разных возрастных группах и изучены показатели минерального и костного обмена на фоне терапии витамином D. Установлено, что при применении профилактических доз Колекальциферола, рекомендованных для детского населения, у пациентов с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза не всегда удается достичь нормализации как витамина D, так и других показателей. В связи с этим, на основании логистической компьютерной модели рассчитаны и предложены персонализированные оптимальные профилактические дозы витамина D, необходимые после окончания применения лечебных доз, в зависимости от возраста пациента и достигнутого уровня обеспеченности. Важным фактом стало и то, что для предотвращения дефицита кальция и предупреждения костных нарушений препараты витамина D необходимо назначать не менее, чем на 6 месяцев. Автором отмечено, что коррекцию статуса витамина D необходимо осуществлять одновременно с комплексом мероприятий, направленных на улучшение нутритивного статуса. Диссертантом установлена важность назначения препаратов кальция только

при истинной гипокальциемии, установленной по уровню кальция, скорректированного на альбумин, особенно у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза, так как гипокальциемия у них ассоциируется с костными нарушениями (остеопороз/остеопения). Прониной Ириной Юрьевной продемонстрирована взаимосвязь маркеров костного обмена от статуса витамина D и установлено, что наиболее ранним маркером активного костного обмена является P1NP.

Достоверность полученных результатов. Данная исследовательская работа основывается на современных научных материалах о минеральном и костном обмене у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, которые активно обсуждаются в отечественной и мировой литературе. Работа содержит достаточное количество результатов клинических наблюдений и статистических данных. Методы исследования, использованные в работе, соответствуют поставленным целям и сформированным задачам.

Основные результаты диссертационной работы внедрены и используются в клинической практике в ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России (г. Москва), ГБУ РО «ОДКБ» (г. Ростов-на-Дону), ГАУЗ «РККВД» МЗ (Респ. Татарстан), ГБУЗ ККВД МЗ Краснодарского края, а также внедрены в учебный процесс на кафедре педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента РФ.

Достоверность основных выводов работы подтверждена достаточным количеством результатов клинический наблюдений. Достаточно расширенно представлен дизайн исследования, группы пациентов сформированы логично и обоснованы.

Анализ собственных полученных результатов и статистическая обработка проведены логично и корректно. Сформулированные выводы

диссертационной работы не вызывают возражений и представляют собой решение поставленных перед автором целей и задач, и логично вытекают из полученных результатов.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, основные положения которой также представлены в 14 печатных работ, включая 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Принципиальных замечаний, способных снизить общую положительную оценку диссертационной работы, нет. Отмечаются единичные опечатки и стилистические неточности. Указанные вопросы не носят принципиального характера и позволяют дать исключительно положительный отзыв на работу Прониной Ирины Юрьевны.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты, полученные в ходе исследования, могут быть использованы в создании клинических федеральных рекомендаций в области педиатрии и дерматовенерологии, а также в работе учреждений первичной медико-санитарной службы - участковых педиатров, врачей-дерматологов, врачей-диетологов, стационарах дерматовенерологических отделений и лечебно- профилактических учреждений.

В процессе анализа и обсуждения диссертационной работы Прониной И.Ю. В. принципиальных замечаний не возникло. В порядке дискуссии хочется задать следующие вопросы:

1. Поддержание какого уровня 25(OH)D в организме больных буллезным эпидермолизом Вы считаете оптимальным для улучшения состояния кожи и иммунитета у этой группы пациентов?
2. Почему при коррекции дефицита кальция в диете ориентиром являлось только содержание его в крови?

3. Корректировался ли дефицит других витаминов и микроэлементов, которые оказывают влияние на костный метаболизм?
4. Почему Вы рекомендуете прием витамина D не менее 6 месяцев, а не постоянно?
5. Нуждаются ли пациенты с врожденным буллезным эпидермолизов в коррекции дозы витамина D с учетом сезона года?

Заключение. Диссертационная работа Прониной Ирины Юрьевны на тему «Статус витамина D и состояние метаболизма костной ткани у детей с врожденным буллезным эпидермолизом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – педиатрия и 3.1.23. – дерматовенерология, выполненная под руководством д.м.н. Макаровой Светланы Геннадьевны, д.м.н., профессора Мурашкина Николая Николаевича является завершенной научно-квалификационной работой. В ней имеется актуальное решение научной задачи педиатрии и дерматологии, позволяющей говорить о раннем выявлении низкого статуса витамина D у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, а также нарушений минерального и костного обмена с целью профилактики развития осложнений и улучшения качества жизни. Представленная диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к квалификационным научным исследованиям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Пронина Ирина Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия и 3.1.23. – Дерматовенерология.

Диссертация Прониной Ирины Юрьевны обсуждена на совместном заседании сотрудников кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского и дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России « 24 » мая 2023 г. (протокол № 12)

Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ,
заведующий кафедрой педиатрии
имени академика Г.Н. Сперанского
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России И.Н. Захарова

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой
дерматовенерологии и косметологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России А.А. Мартынов

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Телефон: 8 (495) 680-05-99

Факс: +7 (499) 254-98-05; e-mail: rmapo@rmapo.ru

«25» мая 2023 г.

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущего учреждения.

Доктор медицинских наук, проректор по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
_____ Мирзаев К.Б.

Подпись доктора медицинских наук Мирзаева Карина Бадавиевича подтверждаю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России Чеботарева Татьяна Александровна