ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.026.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 13.06.2023 г № 23

О присуждении Прониной Ирине Юрьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Статус витамина D и состояние метаболизма костной ткани у детей с врожденным буллезным эпидермолизом» по специальностям 3.1.21 – Педиатрия, 3.1.23. – Дерматовенерология принята к защите 13 марта 2023 года, протокол № 8 диссертационным советом 21.1.026.01, созданным на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1, создан в соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1695/нк от 07.12.2022).

Соискатель Пронина Ирина Юрьевна, 29 апреля 1994 года рождения, в 2017 году окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) по специальности «Лечебное дело». Работает младшим научным сотрудником отдела профилактической педиатрии Центра профилактической педиатрии и врачом - детским эндокринологом, диетологом общеклинического персонала федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в отделе профилактической педиатрии Центра профилактической педиатрии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители - доктор медицинских наук, Макарова Светлана Геннадиевна, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе, центр профилактической педиатрии, руководитель;

доктор медицинских наук, профессор, Мурашкин Николай Николаевич, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ детской дерматологии, руководитель.

Официальные оппоненты:

1. Строкова Татьяна Викторовна – доктор медицинских наук, профессор РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», отделение педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, заведующий;

2. Матушевская Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий федерального медико-биологического агентства», кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор;

дали положительные отзывы на диссертацию, отзыв Строковой Т.В. содержит вопросы.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального

образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Захаровой Ириной Николаевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского и Мартыновым Андреем Александровичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой дерматовенерологии и косметологии, указала, что диссертационная работа Прониной Ирины Юрьевны 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. Отзыв содержит вопросы.

Соискатель имеет 29 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 14 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В статье «Обеспеченность витамином D детей с врожденным буллезным эпидермолизом: одномоментное исследование» (Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Семикина Е.Л., Ясаков Д.С., Григорьев С.Г. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(5):407–412.) показан низкий уровень обеспеченности витамином D детей с ВБЭ, при этом концентрация 25(OH)D зависела от формы заболевания и возраста пациентов. Авторский вклад – 85%.

В статье «Фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм костной ткани у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: одномоментное исследование» (Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Вершинина М.Г., Семикина Е.Л., Маврикиди Е.Ф. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(1):36–41) впервые выявлены нарушения фосфорно-кальциевого обмена у большого числа детей с дистрофической формой ВБЭ. Вместе с этим у большинства больных отмечены недостаточность витамина D, а также признаки доминирования костной резорбции (высокая концентрация CTx)

над формированием костной ткани (низкая концентрация остеокальцина). Обнаруженные изменения биохимических показателей костного ремоделирования указывают на развитие у большинства детей с ВБЭ вторичного остеопороза. Авторский вклад – 85%.

В статье «Физическое развитие и отдельные метаболические показатели при различных формах врожденного буллезного эпидермолиза в зависимости от проводимой саплементации» (Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Семикина Е.Л., Епишев Р.В., Леонова М.А. Медицинский алфавит. 2021;(21):46-50) показано, что все антропометрические показатели у детей с дистрофической формой ВБЭ ниже, чем при простой форме. Исследование уровня альбумина и кальция общего в крови при дистрофической форме ВБЭ может выявить доклинические формы недостаточности питания. Авторский вклад – 80%.

В статье «Минеральный и костный обмен у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: влияние терапии Колекальциферолом» (Пронина И.Ю., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Семикина Е.Л. Медицинский алфавит. 2022;(16):60-69) представлены рекомендуемые профилактические дозы Колекальциферола для детей с дистрофической формой ВБЭ в зависимости от уровня 25(OH)D и возраста. Представлены персонализированные профилактические дозы колекальциферола для детей с ДБЭ на основании разработанной логистической модели в зависимости от уровня 25(OH)D и возраста ребенка. Авторский вклад – 85%.

На диссертацию и автореферат поступил отзыв от д.м.н., профессора, профессора кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России Аравийской Е.Р. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов был обоснован большим количеством работ в области дерматологии, педиатрии и диетологии, практической и научной деятельностью, связанной с кожными заболеваниями, изучением статуса витамина D и костной патологией. Выбор ведущей организации обосновывался наличием

специалистов, способных оценить уровень представленной диссертационной работы и имеющих публикации в области дерматологии и педиатрии, в частности большое количество публикаций по изучению статуса витамина D. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: http://www.nczd.ru.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны новые подходы к диагностике минеральных и костных нарушений у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, метод поддержания оптимального статуса витамина D;

предложены в качестве основных критериев нарушения минерального и костного обмена у детей с врожденным буллезным эпидермолизом: 25(OH) витамин D, общий кальций, альбумин, с расчетом кальция, скорректированного на альбумин (с целью выявления истинной гипокальциемии для определения необходимости назначения препаратов кальция), магний, фосфор, креатинин, щелочную фосфатазу, остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена 1 типа и P1NP, их контроль осуществлять не реже 1 раза в 6 месяцев;

доказана взаимосвязь низкого статуса витамина D с недостаточной физической активностью, низким нутритивным статусом и тяжелой белково-энергетической недостаточностью у пациентов с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза; ассоциация гипокальциемии и дефицита витамина D с костными нарушениями у больных с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза; наиболее ранним маркером активного костного обмена является P1NP;

введены в клиническую практику перечень показателей минерального и костного обмена, требующих динамического контроля, а также алгоритм назначения профилактических доз Колекальциферола у пациентов с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана высокая распространенность таких минеральных нарушений, как гипокальциемия и дефицит витамина D, а также костных нарушений (остеопения

и остеопороз) у пациентов с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза, что подтверждает важность их раннего выявления и коррекции;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы анализ данных литературы, оценка клинических проявлений, физической активности, особенностей питания с анализом специализированных шкал и анкет, современные методы лабораторных и инструментальных исследований, проведение описательного, сравнительного, корреляционного анализа с помощью статистических программ;

изложены доказательства более тяжелого течения дистрофической формы врожденного буллезного эпидермолиза, по сравнению с простой формой, которое сопровождается минеральными и костными нарушениями; сведения о высокой эффективности применения лечебных доз Колекальциферола и низкой эффективности общепринятых последующих после лечебных профилактических доз при дистрофической форме врожденного буллезного эпидерморлиза;

раскрыты проблемы недостаточного поступления витамина D с пищей, в том числе со специализированным питанием, а также противоречия между поступлением витамина D в виде препарата при использовании профилактических доз, указанных в общепринятых рекомендациях, и уровнем витамина D в крови после лечения, связанные с клиническими особенностями дистрофической формы врожденного буллезного эпидермолиза;

изучены показатели минерального и костного обмена исходно и их взаимосвязь с тяжестью дистрофической формы врожденного буллезного эпидермолиза, а также их динамика на фоне терапии Колекальциферолом;

проведена модернизация схемы назначения профилактических доз Колекальциферола у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза в зависимости от возраста и от уровня витамина D, достигнутого после применения лечебных доз по общепринятым рекомендациям.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны алгоритмы назначения профилактических доз Колекальциферола в

комплексном лечении детей с врожденным буллезным эпидермолизом, в зависимости от исходного статуса витамина D и возраста пациента и перечень маркеров минерального и костного обмена, а также периодичность их контроля, **и внедрены** в клиническую практику в ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, 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.

определен перечень показателей минерального и костного обмена, необходимых для оценки состояния детей с врожденным буллезным эпидермолизом и частота их контроля;

создан персонализированный подход к коррекции минеральных и костных нарушений у детей с врожденным буллезным эпидермолизом;

представлены предложения к диагностике и лечению выявленных минеральных и костных нарушений у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, направленные на улучшение медицинской помощи.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для выполнения поставленных цели и задач в настоящей работе был использован достаточный объем выборки, все лабораторные и инструментальные исследования были выполнены на новейшем оборудовании с использованием современных методик, основные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации сопоставляются с данными литературы; научная доказательность не вызывает сомнений на всех этапах работы, начиная со сбора и описания базы данных, и заканчивая статистическим анализом полученных результатов;

теория выполненной работы построена на известных международных и отечественных данных, проверяемых фактах о необходимости раннего выявления и своевременной коррекции нарушений минерального и костного обмена у детей с врожденным буллезным эпидермолизом;

идея разработки подходов к персонализированной профилактике остеопении и остеопороза у детей с врожденным буллезным эпидермолизом на основании изучения уровня обеспеченности витамином D и маркеров ремоделирования костной ткани **базируется** на данных исследований мирового врачебного сообщества о сложностях своевременного выявления минеральных и костных нарушений у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, которые могут приводить к снижению качества жизни, инвалидизации и ранней смертности;

использованы сравнение авторских и мировых данных о высокой частоте гипокальциемии, низкого статуса витамина D и осложнений в виде вторичного остеопороза с переломами у детей с врожденным буллезным эпидермолизом, а также об опыте применения более высоких доз Колекальциферола при данном заболевании;

установлено количественное и качественное совпадение результатов автора о частоте минеральных и костных нарушений при врожденном буллезном эпидермолизе, необходимости использования более высоких доз Колекальциферола для профилактики низкого статуса витамина D, а также важности коррекции уровня кальция на альбумин;

использованы качественные методы сбора и обработки исходной информации с применением программных пакетов Statistica 13 с описательной статистикой количественных показателей (Me [Q1; Q3]), сравнительным анализом двух независимых групп для количественных данных с помощью критерия Манна-Уитни, корреляционным анализом переменных по методу ранговой корреляции Спирмена.

Личный вклад соискателя состоит в личном проведении всех этапов работы: обзоре литературы, формулировки цели и задач, обследовании и лечении пациентов в стационаре, анализе историй болезни с составлением базы результатов исследований, статистической их обработке, интерпретации полученных результатов, их публикации и обсуждении на конференциях, с вынесением рекомендаций в клиническую практику.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний. Соискатель Пронина Ирина Юрьевна ответила на задаваемые членами

диссертационного совета, оппонентами и ведущей организацией в ходе заседания вопросы, привела собственную аргументацию. Авторы задаваемых вопросов ответами удовлетворены.

На заседании 13.06.2023 года диссертационный совет принял решение, за новое решение важной научной задачи ранней диагностики и профилактики минеральных и костных нарушений у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, что представляется значимым для педиатрии и дерматовенерологии, присудить Прониной Ирине Юрьевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 31 человека, из них 11 докторов наук по специальности 3.1.21 – «Педиатрия», 3 доктора наук по специальности 3.1.23. – «Дерматовенерология», участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за 31, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета Смирнов Иван Евгеньевич

Ученый секретарь
диссертационного совета Винярская Ирина Валериевна

"14" июня 2023 г.