

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
д.б.н., профессор РАН



Д.В. Ребриков

«20» ноября

2020 г.

ОТЗЫВ

Ведущего учреждения - Институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России на диссертационную работу

Жекайте Елены Кястутисовны

«Изучение влияния генетических и экзогенных факторов на развитие дефицита витамина D у детей и подростков с муковисцидозом в возрастном аспекте. Вопросы профилактики», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность темы выполненной работы

Многогранные эффекты витамина D на физиологические процессы в организме, диагностика и профилактика гиповитаминоза D имеют большое значение для поддержания и сохранения здоровья. В отечественных исследованиях изучалась распространенность гиповитаминоза D у здоровых детей раннего возраста и в единичных работах у детей старшего возраста, на основании которых разработаны вопросы диагностики и профилактики недостаточности и дефицита витамина D у российских детей и подростков. Муковисцидоз входит в число хронических заболеваний, которые сопровождаются глубокими нарушениями нутритивного статуса, а пациенты с муковисцидозом являются группой риска по развитию дефицита витамина D. Однако, многоцентровых исследований распространенности дефицита витамина D у пациентов с МВ в РФ не проводилось. Не проводилось также исследований по определению роли генетических факторов в развитии гиповитаминоза D у здоровых детей и у пациентов с МВ, учитывая генетическую природу заболевания и влияние витамина D на экспрессию большого количества генов, в том числе участвующих в обмене витамина D (гены 1 фазы биотрансформации ксенобиотиков, влияющие на деградацию сывороточного кальцидиола - изоформы цитохрома P450, гены определяющие активность VDR).

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

По результатам многоцентрового исследования впервые изучена частота дефицита витамина D здоровых детей и пациентов с муковисцидозом в различные возрастные периоды в трех регионах РФ (Московская область, Красноярский и Ставропольский края) с разным уровнем инсоляции, в 4 сезонах года. Установлено влияние сезона года (весна) и профилактической дозы холекальциферола (1000МЕ и более) на содержание 25(OH)D у здоровых детей.

Автором установлены факторы, влияющие на уровень витамина D: возраст, сезон года, организация профилактики гиповитаминоза D (доза холекальциферола). Не получено зависимости уровня 25(OH)D от поступления витамина D с пищей, продолжительности солнечного сияния (ПСС).

Впервые в рамках настоящего исследования показано, что уровень АМП (HNP1-3, LL-37) повышен у детей с МВ по сравнению со здоровыми детьми, у которых они снижаются с возрастом, а при муковисцидозе – повышаются, что обусловлено развитием хронического микробно-воспалительного процесса. Установлено, что уровень α -дефензина был ниже у пациентов с уровнем 25(OH)D > 30 нг/мл, что подтверждает закономерное увеличение АМП на фоне прогрессирования заболевания и является отражением тяжести состояния пациентов.

По результатам данной работы влияние полиморфизмов генов 1 фазы биотрансформации ксенобиотиков на содержание 25(OH)D в группе здоровых детей и пациентов с муковисцидозом не установлено. Доказано влияние полиморфизмов гена VDR на уровень витамина D при муковисцидозе. Изучение совместного влияния трех полиморфизмов гена VDR позволило выявить гаплотипы, угрожаемые по дефициту витамина D.

Автором создана база данных пациентов с различными генотипами генов 1 фазы биотрансформации ксенобиотиков и ответом на терапию по коррекции дефицита витамина D, которая может использоваться в дальнейших исследованиях.

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

Результаты получены на сертифицированном оборудовании ФГБНУ МГНЦ. Обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений (616 детей и подростков, из них МВ - 283, здоровых - 333), автором использован широкий спектр современных методов математической обработки и медико-биологической

статистики, включая электронные компьютерные программы. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике.

Научная и практическая ценность диссертации

Заключается в разработке комплексного подхода к изучению экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на уровень витамина D у здоровых детей и пациентов с муковисцидозом. Была создана модель развития дефицита витамина D при муковисцидозе и разработан алгоритм диагностики дефицита витамина D у детей с муковисцидозом в различные возрастные периоды с учетом факторов риска. Персонализированный подход к подбору профилактической дозы витамина D, указанный в алгоритме, может обеспечить адекватный уровень кальцидиола и профилактировать недостаточность витамина D независимо от региона проживания и питания ребенка.

Доказана необходимость круглогодичной профилактики гиповитаминоза D у пациентов с МВ с первых недель жизни и показана ее эффективность на примере московского региона, что легло в основу методических рекомендаций (2019) и клинических рекомендаций («Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (возрастная группа- взрослые и дети) в подразделе официального сайта Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций» под уникальным идентификационным номером КР372/1 (<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/231>).

Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки

Результаты диссертационного исследования по профилактике недостаточности и дефицита витамина D у пациентов с муковисцидозом внедрены в практику работы в центрах муковисцидоза Московской области (ГБУЗ МО «ДКМЦМО»), Красноярского края (КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона»), Ставропольского края (Краевая детская клиническая больница г. Ставрополя), Томской области (ОГАУЗ «Детская Больница № 12), Пермского края (ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница»).

Рекомендации по использованию результатов и выводов

1. Предложенные автором модель развития дефицита витамина D и алгоритм профилактики дефицита витамина D могут быть широко использоваться в базовой терапии пациентов с муковисцидозом в амбулаторно - поликлиническом звене здравоохранения в виде:
2. Совершенствования комплексной помощи больным муковисцидозом;
3. Индивидуальной оценки и коррекции статуса витамина D, основанной на применении модели развития дефицита витамина D;

4. Оценки адекватности профилактической дозы холекальциферола и ее оптимизация;

5. Динамического наблюдения за пациентом и частоты определения 25(OH)D с учетом возраста пациентов с использованием разработанного алгоритма.

Основные результаты, положения и выводы диссертации Жекайте Е.К. могут использоваться в циклах непрерывного повышения квалификации врачей клинических специальностей и специальных обучающих школах муковисцидоза как для специалистов, так и для родителей пациентов. Новые научные данные, касающиеся критериев оценки и индивидуализированной коррекции статуса витамина D, могут быть включены в учебные планы циклов для подготовки ординаторов, циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей по направлению «Педиатрия» и др.

Оптимальное число наблюдений, применение современных методов исследования в совокупности с адекватной статистической обработкой полученных данных позволяют считать сформулированные выводы и практические рекомендации диссертации Жекайте Е.К. обоснованными и достоверными. В 11 научных публикациях по теме диссертации сформулированы и обсуждены основные положения работы, отражающие различные аспекты проведенных автором исследований. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию представленной диссертации нет.

Вопрос для дискуссии:

Влияет ли обеспеченность витамином D на частоту бронхо-легочных обострений у пациентов с муковисцидозом?

Заключение

Диссертационная работа Жекайте Елены Кястутисовны «Изучение влияния генетических и экзогенных факторов на развитие дефицита витамина D у детей и подростков с муковисцидозом в возрастном аспекте. Вопросы профилактики», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение задачи современной педиатрии – профилактика дефицита витамина D у детей, больных муковисцидозом, имеющая существенное прикладное значение для совершенствования комплексной помощи и методов коррекции статуса витамина D в области муковисцидоза.

Диссертация соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 28.08.2017 г. №1024), а ее автор заслуживает

присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Отзыв на диссертационную работу Жекайте Елены Кястутисовны.

«Изучение влияния генетических и экзогенных факторов на развитие дефицита витамина D у детей и подростков с муковисцидозом в возрастном аспекте. Вопросы профилактики» обсужден и одобрен на Ученом Совете НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева.

Протокол заседания № 12 от 28 октября 2020 г.

Воинова Виктория Юрьевна, г.н.с.,

доктор медицинских наук (14.01.08 – Педиатрия, 03.02.07 – Генетика),

Институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Даю согласие на обработку персональных данных

 В.Ю. Воинова

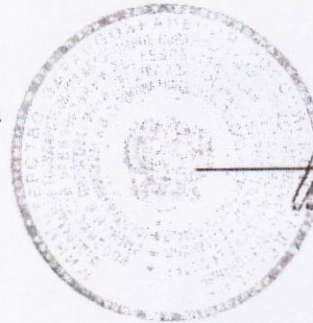
Подпись доктора медицинских наук


Воиновой В.Ю. заверяю

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России, к.м.н., доцент



 О.М. Демина

Институт педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Минздрава России

Талдомская ул., д. 2, Москва, 125412

+7 495 698 45 38; +7 499 578 02 30

E-mail: niki@pedklin.ru

20.11.2020 г.