

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Московский государственный медико-стоматологический
университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
Крихели Н. И. _____
«____» _____ 2021г.

**Отзыв**

ведущей организации - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Савватеевой Ольги Александровны на тему «Обоснование и эффективность включения холекальциферола и полиненасыщенных жирных кислот при воспалительных заболеваниях кишечника у детей» по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность диссертационной темы выполненной работы

В последние годы произошёл существенный научный прорыв в раскрытии этиологии, патогенеза, диагностики и лечения таких воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) как язвенный колит и болезнь Крона у детей. Заболеваемость ВЗК имеет постоянную тенденцию к росту, наиболее высокую в детской возрастной группе, причем эта закономерность особенно выражена в последние десятилетия. Широкая распространенность ВЗК среди всех возрастных групп населения, в том числе среди детей и подростков, определяет особенную социальную значимость данной проблемы. Течение ВЗК у детей характеризуется, в большинстве случаев, торпидностью к современным методам лечения, развитием осложнений. Несмотря на значительный прогресс в диагностике, до настоящего времени нередко возникает необходимость в оперативных вмешательствах.

Разработка и внедрение современных диагностических критериев по выяснению этиологических и патогенетических механизмов ВЗК, является одним из самых

перспективных направлений практической гастроэнтерологии и педиатрии. Доказана ведущая роль иммунологических механизмов в развитии ВЗК, однако, причины их вызывающие ясны не до конца. Установлена генетическая предрасположенность, роль питания, экологических факторов, хронической патологии желудочно-кишечного тракта.

Последние годы ознаменовались возрастающим интересом к витамину D, открыта его исключительная роль в регуляции минерального обмена, деятельности эндокринной, сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем. Установлено, что D-1 α ,25-дигидроксихолекальциферол индуцирует секрецию антимикробного пептида, снижает активность дендритных клеток, а также активирует Th2-хелперы и T-супрессоры, способствует поддержанию соотношения противовоспалительных и провоспалительных цитокинов. В настоящее время установлено, что клетки иммунной системы экспрессируют рецепторы к витамину D (VDRs) и продуцируют ферменты, необходимые для превращения витамина D₃ и 25(OH)D₃ в 1,25(OH)₂D₃, причем, этот метаболит может модулировать адаптивные и врожденные иммунные реакции, изменяя активность T- и B-клеток, регулируя макрофаги и дендритные клетки. Это тем более важно, что по данным исследований в различных регионах России распространенность субоптимального содержания уровня холекальциферола в крови у детей колеблется от 43 до 98% в зависимости от региона и сезона года.

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), также участвуют в регуляции воспалительных реакций через выработку производных арахидоновой кислоты: эйкозаноидов, простагландина E₂ и лейкотриена B₄. Из всего спектра ПНЖК альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, которые объединяются в группу [омега-3] обладают наиболее выраженными противовоспалительными свойствами, поскольку служат субстратами для синтеза фосфолипазы A₂ в клеточных мембранах. Дисбаланс ПНЖК в виде дефицита омега-3 может служить фактором, активирующим воспаление, в том числе и при ВЗК, и корректируется добавлением омега-3 жирных кислот в рацион.

Своевременное выявление и коррекция состояний, связанных с дефицитом витамина D и ПНЖК, прежде всего ω -3, которые являются факторами, способствующими формированию ВЗК, может повысить эффективность профилактики и лечения этой тяжелой патологии. Все вышесказанное нашло глубокое отражение в диссертационной работе О.А.Савватеевой, актуальность которой не вызывает сомнений.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Савватеевой Ольги Александровны соответствует шифру научной специальности 14.01.08 – Педиатрия (область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики, и лечения детских болезней) и имеет непосредственную связь с одним из важнейших направлений в отечественной педиатрии – повышение эффективности профилактики и лечения воспалительных заболеваний кишечника.

Новизна исследования и полученных результатов

Впервые в педиатрии и детской гастроэнтерологии выявлено значение дефицита витамина D и ω -3 ПНЖК в развитии ВЗК. Получены новые данные об обеспеченности детей с язвенной болезнью (ЯБ) и болезнью Крона (БК) витамином D и ПНЖК. Изучена динамика содержания этих метаболитов в крови в процессе их коррекции препаратами витамина D и биологической добавкой, содержащей комплекс ω -3 ПНЖК. В ходе сравнительного рандомизированного исследования показана клиническая эффективность включения витамина D и ПНЖК в комплексную терапию ВЗК.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в ходе исследования данные демонстрируют высокую распространенность дефицита витамина D и ω -3 у детей с ВЗК. Автором установлено, что у 75% детей с ВЗК уровень обеспеченности витамином D является дефицитным, изменяется спектр ПНЖК в сыворотке крови со снижением индекса ω -3.

С высокой достоверностью доказано, что у детей с дефицитным обеспечением по холекальциферолу и ПНЖК, уровень СРБ в крови и фекального кальпротектина достоверно выше, чем при нормальном уровне или умеренной недостаточности. При оценке по индексам PUCAI и PCDAI наибольшая активность ВЗК отмечалась у детей с дефицитным статусом по холекальциферолу, отмечалась обратная корреляция средней силы между обеспеченностью витамином D и активностью ВЗК.

Базу для дальнейших научных исследований создает тот факт, установленный диссертантом, что после назначения препарата витамина D в рекомендуемых

Национальной программой для детей дозах, нормализация его уровня и купирование воспалительного процесса в течение первого месяца приема не происходит.

В сравнительном рандомизированном клиническом исследовании доказана целесообразность применения комплекса препарата витамина D и ПНЖК в терапии ВКЗ.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах работы: в выборе направления исследования, постановке цели и определении задач, сборе материала, обработке материала, представлении результатов работы на конференциях и конгрессах. Автором лично проведена работа по сбору анамнестических, клинических, а также анализу лабораторных и инструментальных данных 108 детей с ЯК и БК, проведен анализ литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования и комплекс диагностических методов для реализации его задач, обследование пациентов на всех этапах исследования, непосредственное ведение, анализ результатов комплексного лабораторно-инструментального исследования, определение показаний к назначению препарата витамина D и ПНЖК, последующая статистическая обработка данных и формирование заключений и выводов по полученным результатам.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертации могут быть применены в практическом здравоохранении, как в специализированных лечебных учреждениях, так и на амбулаторно-поликлиническом этапе. Полученные результаты могут найти практическое применение при диагностике и лечении детей с ВЗК. Полученные данные могут стать основой для исследований по разработке подходов по профилактике ВЗК у детей.

Печатные работы автора

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 3 статьи – в журналах, включенных в международную базу цитирования Scopus, что свидетельствует о высоком научно-методическом уровне полученных результатов, их широком освещении.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, 2 клинических примеров, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, библиографического списка. Работа изложена на 130 страницах машинописного текста, иллюстрирована 30 рисунками и 7 таблицами. Библиографический список содержит 212 литературных источников, в том числе 32 отечественных и 180 зарубежных.

Обзор литературы отражает современные представления о распространенности, этиологии, патогенезе, клинической картине и лечении ВЗК, а также свойствах витамина D и ПНЖК и обеспеченности ими детского населения, имеет общепринятую структуру и объем. Цель и задачи сформулированы четко, работа им полностью соответствует. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, подтверждены фактическим материалом, аргументированы, являются адресными.

Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций и авторефератов (ГОСТ Р 7.0.11-2011). Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и представляет собой объемное, целостное и полезное научное исследование. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием современных статистических методов.

Глава, содержащая результаты исследования и их обсуждение, является основой диссертационной работы, в ней приводятся оригинальные сведения, полученные автором, об обеспеченности витамином D и ПНЖК детей с ВЗК, особенностям течения ЯК и БК в условиях их дефицита. Во втором разделе главы излагаются результаты сравнительного рандомизированного исследования эффективности включения в комплексную терапию ВЗК препаратов витамина D и ω -3 ПНЖК. Доказана эффективность такого комплексного подхода в терапии ВЗК.

Принципиальных замечаний нет, однако целесообразно представить схему назначения препаратов витамина D пациентам с ВЗК, в зависимости от степени тяжести заболевания.

