

## Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры педиатрии имени академика Г.Н.Сперанского Холодовой Ирины Николаевны Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" МЗ РФ на диссертационную работу Савватеевой Ольги Александровны «Обоснование и эффективность включения холекальциферола и полиненасыщенных жирных кислот при воспалительных заболеваниях кишечника у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

### Актуальность избранной темы

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) - группа идиопатических хронических воспалительных заболеваний, склонных к прогрессированию и развитию гастроинтестинальных и негастроинтестинальных осложнений. При неконтролируемом течении ВЗК высока вероятность инвалидизации пациентов, развития жизнеугрожающих состояний, к которым относят и малигнизацию - уже через 8-10 лет после дебюта заболевания риск колоректального рака увеличивается на 0,5-1% в год.

Вызывает тревогу, что во всем мире наблюдается рост частоты ВЗК, прежде всего, у детей, примерно у трети пациентов манифестация ВЗК происходит до достижения ими 18-летнего возраста, при этом ВЗК имеют течение, отличное от взрослых, влияют на физическое развитие и половое созревание ребенка.

На настоящий момент отсутствуют исчерпывающие сведения о причинах и механизмах развития ВЗК, однако очевидно, что они включают в себя генетические и экологические факторы, по-видимому, являются иммунологически опосредованными и реализуются при участии кишечной микробиоты. Однако иммунологические механизмы не объясняют полностью причины развития и особенности течения ВЗК, поэтому различными группами исследователей проводятся экспериментальные и клинические исследования в области патогенеза как ВЗК в целом, так и отдельных нозологических форм – язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК).

В последние годы пристальный интерес исследователей привлекает витамин D, что связано с открытием его внекостных, в частности иммуотропных эффектов. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что витамин D играет важную роль в иммунной регуляции как приобретенного, так и врожденного иммунитета, это дает основания признать роль витамина D в патогенезе аутоиммунной патологии.

Кроме этого установлено участие в регуляции воспалительных процессов длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, прежде всего  $\omega$ -3, к которым относятся альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты. Они обладают противовоспалительными свойствами, поскольку служат субстратами для синтеза фосфолипазы A2 в клеточных мембранах, что вызывает снижение уровня производных арахидоновой кислоты.

В связи с этим исследования, касающиеся распространенности и выраженности дефицита витамина D и ПНЖК при ВЗК, а также их эффективности в комплексной терапии ВЗК актуальны.

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

Автором самостоятельно проведен анализ анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных у 108 детей с БК и ЯК. Результаты диссертационного исследования достоверны и научно обоснованы. Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным числом наблюдений, применением полного спектра методов диагностики ВЗК, современных методов статистической обработки данных с пакетом программ. Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных в ходе исследования данных.

Материалы диссертационного исследования прошли широкое обсуждение на конференциях различного уровня, опубликованы в 6 работах в рецензируемых ВАК и Scopus журналах.

### **Научная новизна и практическая значимость полученных результатов**

Научная новизна исследования определяется тем, что установлена частота и структура недостаточности и дефицита холекальциферола, а так же  $\omega$ -3 у детей с ВЗК, при этом установлено, что у 90% из них обеспеченность витамином D не является оптимальной. В ходе исследования показано, что у детей со снижением индекса  $\omega$  3 и дефицитом холекальциферола повышается активность показателей системного и местного воспалительного ответа (по содержанию СРБ в крови и кальпротектина).

При оценке активности ВЗК по индексам PUCAI и PCDAI наибольший уровень отмечен у детей с дефицитным статусом по холекальциферолу, при этом установлена обратная корреляция средней силы между обеспеченностью витамином D и активностью по шкале PUCAI при ЯК и по шкале PCDAI при БК.



Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования данные демонстрируют высокую распространенность дефицита витамина D у детей с ВЗК и обосновывают необходимость включения комплексов, включающих препараты холекальциферола и ПНЖК в базисную терапию этих заболеваний.

Показано, 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 закономерно и связано с тяжестью воспалительного процесса со стороны слизистой кишечника. Обнаруженная закономерность побуждает автора к применению более высоких доз препарата длительно.

Чрезвычайно важным является тот факт, что у большинства детей, получавших комплексное лечение с включением витамина D и ПНЖК параллельно с нормализацией витамин-D статуса отмечалась положительная динамика за счет купирования основной симптоматики и снижения индексов клинической активности ЯК и БК, что обосновывает широкое применение витамина D и  $\omega$ -3 ПНЖК при лечении ВЗК.

### **Содержание диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, глав обзора литературы, материалов и методов исследования, а также главы полученных результатов с обсуждением, заключения, выводов и практических рекомендаций, библиографического списка. Работа представлена на 130 страницах машинописного текста; библиографический список, включает 212 литературных источников, в том числе 32 отечественных и 180 зарубежных. Иллюстрирована 30 рисунками и 7 таблицами, 2 подробными клиническими примерами, которые красочно иллюстрированы и представляют особый интерес.

Обзор литературы содержит достаточное количество современных источников по этиологии и патогенезу ВЗК, иммуотропным функциям витамина D и ПНЖК, имеющих в литературе данным по их лечебным свойствам, структурирован на подглавы, информативен. Обзор написал грамотно, литературным языком.

Цель и задачи сформулированы четко, соответствуют теме научной работы и находят отражение в материалах собственных исследований.

Глава, содержащая результаты собственных исследований, компактна, информативна, таблицы и рисунки приведены к месту, соответствуют наиболее интересным данным, наглядны. Клинические примеры изложены очень полно, они

иллюстрируют основную тему исследования, удачны, отражают зрелость автора как клинициста.

Заключение обобщает материалы работы, содержит обсуждение полученных результатов, что позволило вплотную подойти формулированию выводов и практических рекомендаций. Сами выводы и рекомендации соответствуют полученным результатам, вытекают из них, отвечают на поставленную автором цель и задачам.

Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

В целом можно заключить, что диссертационная работа О.А.Савватеевой выполнена на хорошем научном уровне и представляет собой доказательное, целостное и полезное научное исследование.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

В дальнейшем результаты диссертации целесообразно использовать в курсах последипломного образования, в работе педиатров, детских гастроэнтерологов как на амбулаторно-поликлиническом, так и стационарном этапах.

Результаты научного исследования внедрены в практику.

Принципиальных замечаний по работе нет. В рамках научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Чем Вы объясняете, что у детей группы сравнения уровень витамина D находился за пределами нормативных значений?
2. Были ли в группе детей больных ВЗК и получавших витамин D в течение 6 месяцев те, у которых отмечалось очередное обострение основного заболевания в этот период?
3. Как долго Вы рекомендуете проводить поддерживающий курс витамином D в дозе 3-6 тысяч МЕ детям, больным ВЗК, и есть ли необходимость в контроле уровня витамина D у этих детей, в каких случаях и в какие временные промежутки?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Савватеевой Ольги Александровны на тему «Обоснование и эффективность включения холекальциферола и полиненасыщенных жирных кислот при воспалительных заболеваниях кишечника у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи повышения эффективности ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника с применением в комплексной терапии холекальциферола и полиненасыщенных жирных кислот, имеющей существенное



значение для педиатрии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31.01.2020 года, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 14.01.08 - Педиатрия.

### Официальный оппонент

доктор медицинских наук,  
(специальность 14.01.08 – Педиатрия),  
доцент, профессор кафедры педиатрии  
имени академика Г.Н. Сперанского  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
дополнительного профессионального  
образования "Российская медицинская  
академия непрерывного профессионального  
образования" Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

И.Н. Холодова

Подпись доктора медицинских наук,  
проф. Холодовой И.Н. заверяю  
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ  
кандидат медицинских наук, доцент



Т.А.Чеботарева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д.28;

тел/ факс: +7(495) 496-52-38;

e-mail: kafedra25@yandex.ru

« 22 »  2021г.