

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**

**доктора медицинских наук, профессора РАН,  
заведующего отделением педиатрической гастроэнтерологии,  
гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»**

**Строковой Татьяны Викторовны**

**на диссертационную работу Прониной Ирины Юрьевны  
«Статус витамина D и состояние метаболизма костной ткани у детей с  
врожденным буллезным эпидермолизом», представленную к защите  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальностям 3.1.21. – Педиатрия и 3.1.23. – Дерматовенерология**

### **Актуальность темы исследования.**

Врожденный буллезный эпидермолиз – генетически детерминированное заболевание, по данным международной ассоциации DEBRA встречающееся с частотой 1:30 000 – 1:1 000 000 человек. Основными клиническими проявлениями этой орфанной патологии являются травмируемость кожи и слизистых при минимальном механическом воздействии с образованием различного размера пузырей или эрозий. Многофакторный патогенез нарушений при данном заболевании, его тяжелые клинические проявления, серьезно ухудшающие качество жизни пациентов, требуют от врачей и ученых детального изучения звеньев возможных осложнений для их своевременной коррекции и последующей профилактики. Радикального лечения врожденного буллезного эпидермолиза, как известно, в настоящее время не разработано.

Низкий нутритивный статус при врожденном эпидермолизе, связанный как с основными проявлениями в виде поражения кожных покровов и слизистых оболочек, так и провоцируемый недостаточным поступлением и усвоением макро- и микроэлементов, является на

сегодняшний день одним из самых тяжелых состояний, требующих немедленных действий по их устранению.

Изучение состояния минерального обмена, в частности статуса витамина D и костной ткани при данной патологии в последнее время становится все более актуальным.

По данным немногочисленных исследований, как отечественных, так и зарубежных, низкий статус витамина D у детей с врожденным буллезным эпидермолизом может достигать 90%, что намного больше общепопуляционной распространенности. Влияние низкого статуса витамина D и дефицита кальция на костную патологию не вызывает сомнений. У пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом данные нарушения приводят к костным деформациям, переломам, что приводит к снижению возможности самообслуживания, формированию инвалидности.

В попытках найти способы лечения и облегчения симптомов кожного заболевания было выявлено, что недостаток витамина D является потенциальным ключевым фактором в развитии врожденного буллезного эпидермолиза и его осложнений, в частности, вторичного остеопороза. По данным некоторых исследований демонстрируется положительный эффект от применения препаратов витамина D. Так, еще в 2010 г. Fujita Y. с коллегами при использовании модели мышей показали, что пероральное введение кальцитриола – активной формы витамина D – уменьшало тяжесть заболевания и улучшало ответную воспалительную реакцию, а также имела дополнительное иммуномодулирующее действие.

Таким образом, изучение статуса витамина D и состояния метаболизма костной ткани у детей с врожденным буллезным эпидермолизом является чрезвычайно важным как для понимания распространенности данных нарушений, так и для своевременной их коррекции. Анализ минерального и костного обмена на фоне терапии препаратами витамина D и создание персонализированного алгоритма



коррекции низкого статуса витамина D у детей разного возраста является также актуальным.

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

Для профилактики остеопении и остеопороза всем пациентам с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза необходимо проводить оценку минерального и костного обмена с определением уровня 25(OH)D, общего кальция, альбумина, с расчетом кальция, скорректированного на альбумин, магния, фосфора, креатинина, щелочной фосфатазы; а также остеокальцина, С-концевого телопептида коллагена I типа, P1NP.

Впервые в мире изучена низкая обеспеченность витамином D у детей с простой и дистрофической формами врожденного буллезного эпидермолиза, которая составила 26,3% и 38,1%, соответственно (64,4% суммарно).

В настоящем исследовании показано, что маркеры формирования костной ткани (остеокальцин, ЩФ и P1NP), и маркеры ее резорбции (СТх) зависят от статуса 25(OH)D, уровень их ниже в случае недостаточности и дефицита витамина D. Это сказывалось напрямую на минеральной плотности костной ткани. Впервые показано, что устранить дефицит витамина D невозможно только с помощью диетической компоненты. Необходима оценка уровня обеспеченности и назначение индивидуального медикаментозного лечения, в связи с чем диссертантом был разработан и предложен алгоритм коррекции низкого статуса витамина D в зависимости от возраста пациентов. Таким образом, положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации в диссертации Прониной Ирины Юрьевны следует придать высокую степень научной новизны.

### **Оценка содержания и оформления работы**

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из актуальности изучаемой проблемы, обзора литературы, описания материалов и методов, 4 глав собственных результатов работы, заключения, выводов,

практических рекомендаций. Список литературы состоит из 137 источников как отечественных, так и зарубежных публикаций. Материал диссертационной работы логически правильно выстроен, наблюдается научное изложение текста.

В первой главе представлен обзор как исторической, так и современной литературы по теме диссертации. Достаточно подробно представлена информация по эпидемиологии и коррекции дефицита витамина D у здоровых детей, а также по эпидемиологии низкого статуса витамина D и костных нарушений у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Описаны основные пути метаболизма витамина D. Отдельно автор обращает внимание на особенности нутритивного статуса и показатели физического развития у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, предоставляя иллюстративный материал.

Во второй главе представлены материалы и методы, а также описан дизайн исследования. Результаты собственных исследований изложены в четырех главах и выстроены следующим образом: клиническая характеристика и состояние нутритивного статуса больных с врожденным буллезным эпидермолизом; статус витамина D; состояние минерального и костного обмена у детей с врожденным буллезным эпидермолизом; анализ минерального и костного обмена после коррекции статуса витамина D.

В ходе работы диссертантом показана высокая частота субоптимальных уровней 25(OH)D – 64,4%, прямо влияющая на антропометрические показатели и нутритивный статус, зависящий от возраста и формы заболевания. Так, при дистрофической форме врожденного буллезного эпидермолиза дефицит витамина D встречался наиболее часто. Проанализировав поступление витамина D с пищей, был сделан важный вывод о невозможности устранения дефицита витамина D только с помощью диетической компоненты, так как рацион питания у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза не покрывает и трети необходимого поступления витамина D. В связи с чем всем пациентам



рекомендована оценка уровня 25(OH)D и назначение медикаментозного лечения. Выявленная взаимосвязь низкого статуса витамина D с низким уровнем кальция показывает высокий риск развития вторичного остеопороза при длительном сохранении данных нарушений. Также показана взаимосвязь маркеров костного метаболизма от уровня витамина D. Очевидно, как и показано в данном исследовании, что наибольший процент гипокальциемии нивелируется после восполнения уровня витамина D. И только истинная гипокальциемия, получаемая после коррекции общего кальция на альбумин, будет требовать назначения кальция в виде препаратов.

Важной находкой стал факт сохранения субоптимальных уровней 25(OH)D даже несмотря на постоянную терапию Колекальциферолом сначала лечебными, затем профилактическими дозами в течение 6 месяцев. У большинства пациентов, особенно с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза не был достигнут оптимальный уровень витамина D, что продолжало создавать риск развития костных нарушений. Стала необходима разработка индивидуальных схем лечения и профилактики низкого статуса витамина D у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. Полученные результаты крайне важны для клинической практики, так как их использование обеспечит достижение наилучшего результата в поддержании нормального статуса витамина D, устранении гипокальциемии и предотвращении костных осложнений.

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

Несмотря на редкость патологии, в исследование было включено достаточное количество пациентов, в результате чего были сформированы статистически сопоставимые группы. В исследовании использовались современные методы статистического анализа. Сформулированные выводы, основные положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации базируются на достаточном объеме материала, научно обоснованы, логично

вытекают из положенных результатов, что свидетельствует о высокой квалификации диссертанта.

### **Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций диссертанта**

Полученные в работе Прониной Ирины Юрьевны результаты и положения являются значимыми для науки и практической медицины. Выводы и практические рекомендации сформулированы конкретно и четко. Практические рекомендации основаны на результатах собственных исследований и хорошо аргументированы.

#### **Вопросы:**

1. В каких случаях назначение препаратов витамина D и кальция может быть недостаточным и будет необходимо инициировать антиостеопоротическую терапию?
2. При врожденном буллезном эпидермолизе в виду наличия обширного поражения кожного покрова, препятствующего синтезу витамина D, сезонных различий в концентрации 25(OH)D в сыворотке крови выявлено не было. Это значит, что в течение года необходим непрерывный дополнительный прием Колекальциферола? Есть ли у Вас опыт назначения активной формы витамина D (альфакальцидол, кальцитриол)?
3. Какова динамика P1NP, как наиболее раннего маркера активного костного обмена, на фоне лечения Колекальциферолом?

### **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, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором



исследований содержится решение научной задачи по своевременному выявлению минеральных нарушений, коррекции статуса витамина D в целях профилактики костных нарушений, тем самым являясь важным практическим решением для педиатрии и дерматологии.

Диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертациям 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.

#### **ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:**

Доктор медицинских наук  
по специальности 3.1.21. – педиатрия,  
профессор РАН, заведующий отделением  
педиатрической гастроэнтерологии,  
гепатологии и диетотерапии  
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

  
Строкова Татьяна Викторовна

Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, дом 2/14

Телефон: +7(495)698-5360

Email: [mailbox@ion.ru](mailto:mailbox@ion.ru)

Подпись Т.В. Строковой «ЗАВЕРЯЮ»  
Ученый секретарь ФГБУН  
«ФИЦ питания и биотехнологии»  
д. м. н., профессор



Тармаева Инна Юрьевна

«17» мая 2023 г.