

ВІДЗИВ

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Одинця Юрія Васильовича на дисертацію Пугач Марини Миколаївни "Клініко-патогенетичні особливості вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя при ожирінні", поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.000.04 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія.

Актуальність теми надзвичайна, що аргументується, по-перше, значним поширенням порушень кальцій-фосфорного обміну як у дітей, визначених педіатрами як рахіт, так і в осіб старших вікових періодів, аж до старечого віку, особливо у жінок. Заради справедливості слід сказати, що з часів відкриття і застосування в клінічній практиці при рахіті вітаміну D ситуація змінилася на краще в плані суттєвого зниження частоти його тяжкості випадків, але проблема рахіту не була вирішена. Що стосується інших вікових періодів людини, то частота порушень кальцій-фосфорного обміну у них набула характеру пандемії з розвитком нерідко фатальних переломів шийки стегна або інших ускладнень і варіантів остеохондрозу, що отримала назву "Мовчазна трагедія XX століття" та впевнено переступила і в перші десятиліття XXI століття. Підкреслимо при цьому, що і частота рахіту у дітей раннього віку дала вагомні підстави ряду дослідників стверджувати про відродження дефіциту вітаміну D, зокрема, серед європейської популяції.

Цим, очевидно, пояснюється зростаюча зацікавленість до даної проблеми, у вирішенні якої існує чимало "темних", невивчених плям. Серед них слід вказати на наше недостатнє ще чітке розуміння ролі і значущості кальцій-фосфорного обміну. Особливо це стосується кальцію, який є унікальним мінералом, що має відношення не тільки до мінералізації кістки, але і до передачі імпульсу з нервового закінчення на м'яз, скорочення і розслаблення м'язового волокна, він приймає участь у реалізації

коагуляційного потенціалу крові, має відношення до механізмів дії багатьох гормонів (наприклад, паратгормону, соматотропного гормону, пролактину, вазопресину, окситоцину, кальцитоніну) і до функцій, як вважають, не менше 20 життєво важливих ферментів. Очевидно, цим пояснюється жорстке регулювання обміну кальцію і підтримка його рівня в організмі у чітких межах 2,25 - 2,75 ммоль / л. Коливання від мінімальних до максимальних величин у 0,5 ммоль / л – унікальна межа коливань. Одне з провідних місць у складній системі механізмів регуляції кальцію і фосфору в організмі належить кістковій тканині. Процеси моделювання і перемоделювання кістки і її мінералізації тісно пов'язані з обміном кальцію. Отже, різноманіття функцій кальцію (через що ряд дослідників приписують кальцію функції гормонів і які, можливо, ми і до теперішнього часу не до кінця знаємо) і визначає значимість ще однієї проблеми – проблеми регуляції кальцій-фосфорного обміну, оскільки, як гіперкальціємія, так і гіпокальціємія, можуть призвести до несприятливих наслідків для організму.

Гіперкальціємія сприяє утворенню каменів у нирках і сечовому міхурі, знижує нервово-м'язову збудливість, сприяє появі парезів і паралічів, проявляється затримкою зросту, закрепами, спрагою, м'язовою гіпотонією і гіперрефлексією, порушенням з боку центральної нервової системи (затмарення свідомості, провали у пам'яті) і серця (зменшення амплітуди зубця QT, збільшення тривалості інтервалу PQ).

Гіпокальціємія характеризується підвищеною збудливістю нервової системи, парестезіями, спазмами, відчуттям повзання мурашок, нападами тетанії, розладами дихання, серцево-судинними розладами, порушенням мінералізації кісток, остеопорозом, остеомаліцією, остеодною гіперплазією та ін.

Основним джерелом кальцію є їжа. Однак кальцій відноситься до важкозасвоюваних елементів. Тільки 1% кальцію, який міститься в організмі людини, знаходиться в циркулюючій крові. Якщо кальцій не надходить в організм з їжею (а це найчастіше залежить не від рівня кальцію в їжі, не від

стану травних систем, що забезпечують всмоктування кальцію в кишечнику, не від порушення нормального співвідношення кальцію і фосфору, яке повинне становити 1:1 для дорослого та 1,5:1 і більше для зростаючого організму, а від відсутності врахування циркадного ритму резорбції кістки (резорбцію гальмує лише вечірній прийом кальцію), тоді тенденція до гіпокальціємії (а тим більше її наявність) компенсується резорбцією кальцію з кісткової тканини.

У регуляції гомеостазу мінерального обміну і процесів кісткового ремоделювання виділяють 4 групи факторів (системні гормони - глюкокортикоїди, інсулін, СТГ, тиреоїдні та статеві гормони; паракринні гормони - інсуліноподібні (ІФР-1, ІФР-2), тромбоцитарний фактор росту, фактор росту фібробластів і ін.; місцеві фактори, які синтезовані безпосередньо кістковими клітинами та клітинами крові, простогландини, остеокласт-активуєчий фактор, інтерлейкіни та інші кальційрегулюючі гормони), домінуюче значення серед яких при рахіті належить вітаміну D і його активним метаболітам в співтоваристві з паратиреоїдним гормоном (ПТГ) і кальцитоніном (КТ).

Доводиться констатувати, що з моменту відкриття вітаміну D і визначення його причетності до регуляції кальцієвого обміну, проблема вітамін D-дефіцитного рахіту не тільки не вирішилась, але і остаточно не визначено місце рахіту в номенклатурі захворювань. Виявилось, що дефіцит вітаміну D є провідним, але не єдиним етіологічним фактором розвитку рахіту у дітей раннього віку і поряд з дефіцитом вітаміну D у розвитку рахіту значиму роль має недостатнє надходження в організм дитини кальцію, фосфору, магнію, білків, інших вітамінів (С, групи В) і мінералів, незрілість ендокринних систем, що здійснюють регуляцію процесів остеогенезу, транспортних механізмів і інших важливих обмінних реакцій. Час показав, що вітаміну D в результаті метаболізму в печінці за участю 25-гідроксилази і ізоферментів цитохрому P-450 (CYP2C9 і CYP2D6) і утворенням 25-гідроксихолекальциферолу (кальцидіолу) і потім в нирках під впливом 1α -

гідроксилази (CYP27B1) і 24-гідроксилази утворенням 1,25-дегідроксихолекальциферола (кальцитріола) та 24,25-дигідроксихолекальциферола (секакальцифедіола) властиві не тільки механізми утворення кальційзв'язуючого білка і всмоктування кальцію із кишечника або в поєднанні з паратгормоном і кальцитоніном механізми резорбції або мінералізації кістки. Виявилось, що 1,25(OH)2D3 є стероїдним гормоном з точками прикладання у різних тканинах і системах організму, що мають рецептори вітаміну D (VDR), які визначені не тільки в кістках, кишечнику, нирках, а й в імунних клітинах, серці, ендотелії судин, мозку, ендокринних залозах та інших органах, впливаючи на регуляцію клітинного циклу, гальмування клітинної регуляції, секрецію інсуліну, регуляцію ренін-ангіотензинової системи, фібриноліз, розвиток скелетної мускулатури, функціонування серцевої мускулатури, функцію макрофагів. Іншими словами, мова йде про поєднання мінеральних функцій вітаміну D з гормональними функціями: 1,25(OH)2D3 - це D-гормон зі зміною наших поглядів на проблему гіповітамінозу D як на проблему номенклатури рахіту з точки зору гормональної патології, патології обміну речовин. Не випадково, згідно МКХ-10 рахіт розглядається в розділі захворювань ендокринної системи і обміну речовин, а ми як і раніше відносимо його до гіпо- і авітамінозів.

І ще одна зміна поглядів і, отже, підходів до діагностики, розуміння механізмів розвитку, профілактики і лікування рахіту. Вітамін D відноситься до жиророзчинних вітамінів і цим зазвичай обмежується зацікавленість до жирової тканині при нестачі або надмірному її розвитку. Виявляється, що жирова тканина має рецептори до вітаміну D, і вона є не тільки фактором депонування вітаміну D, сприяючи при цьому зниженню його концентрації в крові, а й активним метаболічним органом, що продукує і впливає на секрецію широкого спектру медіаторів, які регулюють функцію багатьох органів (печінки, підшлункової залози, м'язів, серця), а і сама синтезує більше 50 біологічно активних речовин, впливаючи прямо або

опосередковано на процеси багатьох органів і систем. На основі цього можна думати про наявність певних взаємодій між вітаміном D і жировою тканиною, хоча природа асоціації ожиріння і дефіциту вітаміну D ще багато в чому вивчена недостатньо. Тому роботу здобувача, присвячену удосконаленню діагностики вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя при ожирінні на підставі дослідження механізмів його розвитку шляхом визначення показників вітаміну D, кісткового метаболізму і ролі однонуклеотидного поліморфізму BSM I гена VDR, слід визнати актуальною з наукової точки зору і відповідаючою потребам для практичної охорони здоров'я.

Зв'язок дослідження з державними і галузевими науковими програмами. Робота Пугач М.Н. є фрагментом 2 науково-дослідних робіт кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Патогенетична роль порушень метаболізму у формуванні патології новонароджених та дітей раннього віку» (номер державної реєстрації 0109U005503) і «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (номер державної реєстрації 0115U007075).

Наукова новизна дослідження і отриманих результатів вагома і визначається виявленням значущості факторів розвитку дитини у формуванні вітамін D-дефіцитного рахіту, зокрема від підвищених росто-вагових показників дітей на 1-му році життя, особливо при перевищенні маси тіла відповідно до певного віку дитини або його ожирінні, чим визначається доведена значимість цих показників в якості факторів ризику рахіту. Встановлена особливість більш тяжких і маніфестних проявів вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя і охарактеризований перелік найбільш притаманних симптомів рахіту II ступеня тяжкості при ожирінні, таких як: переважання симптомів нервово-рефлекторної збудливості ($80,0 \pm 2,3$ %), м'язової гіпотонії ($20,0 \pm 7,3$ %) і остеїдної гіперплазії. Показана залежність порушень кальцій-фосфорного обміну та обміну метаболітів вітаміну D, клінічних проявів вітамін D-дефіцитного рахіту в

залежності від наявності ризику надмірної маси тіла, наявності надмірної маси тіла та ожиріння, які особливо чітко і доказово реєструються у дітей з ожирінням. Доведена значимість визначення в сироватці крові вмісту 25-гідроксिवітаміну в якості маркера забезпеченості вітаміном D дітей першого року життя з вітаміном D-дефіцитним рахітом, особливо на тлі надмірної маси тіла та ожиріння. Визначена наявність тісного зв'язку рівнів ліпопротеїдів сироватки крові і гідроксिवітаміну D у дітей першого року життя, хворих на рахіт на тлі ожиріння. Відмічена значимість визначення змісту остеокальцину в сироватці крові в якості критерію тяжкості і діагностики порушень кісткового метаболізму при вітаміном D-дефіцитному рахіті у дітей з ожирінням. Встановлена особливість перебігу вітаміном D-дефіцитного рахіту у дітей в залежності від поліморфізму BSM I гена рецепторів вітаміну D, відзначено вплив генотипу BB BSM I гена VDR на вірогідність розвитку середньо-тяжкого перебігу рахіту, і асоціації алелей в цьому гені - на ефективність терапевтичної відповіді при застосуванні холекальциферолу у хворих на вітаміном D-дефіцитний рахіт.

Практична значимість дослідження безсумнівна, оскільки практичній охороні здоров'я запропонована доповнена схема патогенезу вітаміном D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя з ожирінням і розроблена схема спостереження дітей з надмірною масою тіла та ожирінням в групі ризику по розвитку рахіту, а при обстеженні даної когорти дітей - дослідження в сироватці крові рівнів 25(OH)D і остеокальцину. Запропоновані конкретні критерії порушення кісткового метаболізму. Рекомендовано дослідження поліморфізму BSM I гена рецепторів вітаміну D при терапевтичній резистентності вітаміном D-дефіцитного рахіту на тлі ожиріння у дітей першого року життя.

Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків дисертанта базується на достатній кількості спостережень в динаміці (150 дітей у віці від 3 до 12 місяців, з них 90 дітей склали основну групу з ознаками вітаміном D-дефіцитного рахіту і підвищенням маси, індексу маси тіла, 30 дітей склали

групу порівняння з ознаками рахіту і нормальними показниками фізичного розвитку і 30 практично здорових дітей даного віку в якості групи контролю). Діти основної групи розподілені здобувачем на 3 підгрупи (30 дітей I підгрупи склали хворі вітамін D-дефіцитним рахіт з ризиком надмірної маси тіла, 30 дітей II підгрупи - хворі на рахіт і надмірною масою тіла і 30 дітей III підгрупи - хворі на рахіт на тлі ожиріння).

Захоплює повнота обстеження і вибір об'єктивних критеріїв для постановки діагнозу у спостережуваних хворих і його верифікації, а також оцінки показників фізичного розвитку (маси тіла для даного віку, співвідношення маси тіла до росту, індексу маси тіла (ІМТ) для даного віку) згідно графіків чинного наказу "МОЗ України № 9 від 10.01.2005 року «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям» (Протокол лікування та профілактики рахіту у дітей).

Завдання дослідження цілком відповідають меті і були вирішені за допомогою сучасних, адекватних і інформативних клініко-анамнестичних, лабораторних (визначення концентрацій 25(OH)D і остеокальцину в сироватці крові електрохемилюмінісцентним методом з використанням відповідних тест-систем (Німеччина), генетичних (визначення поліморфних варіантів гена рецепторів вітаміну D (VDR) - rs1544410 (Bsm I, A / G transition) методом ПЛР).

Дивує обширність і глибина ретроспективного клініко-анамнестичного аналізу 284 карт стаціонарних хворих у віці від 3 до 12 місяців з наявністю супутнього рахіту за ряд років, що дозволило оцінити як клінічні варіанти рахіту, так і частоту, особливості його проявів у хворих з надмірною масою тіла і ожирінням, які були констатовані у третини дітей до року, підкреслюючи ще раз актуальність і важливість теми дослідження.

Приємно вражає ретельна і вдумлива математична обробка отриманих даних з використанням параметричних і непараметричних методів статистики із застосуванням численних критеріїв (Стьюдента, Фішера, Манна-Уїтні, χ^2). В якості критеріїв статистичної залежності між

досліджуваними показниками використовувався лінійний коефіцієнт кореляції (r), метод Пірсона, а оцінка ступеня впливу факторних ознак проводилася за показниками співвідношення шансів (OR). За допомогою критерію χ^2 перевірявся на відповідність рівноваги Харді-Вайнберга розподіл генотипів досліджуваного поліморфізму локусів. Таким чином, приходжу до висновку, що рецензована робота відноситься до розряду методично і методологічно правильно проведеного дослідження, основні положення і висновки якого випливають з наукових результатів і достатньо обґрунтовані фактичним матеріалом і ретельним математичним аналізом його.

Відповідність дисертації встановленим вимогам. Рецензована робота побудована за звичайним планом. Представлена на 198 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, розділу "Огляд літератури", 4 розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу і узагальненню отриманих результатів, практичних рекомендацій, переліку 272 використаних літературних джерел (58 - кирилицею і 214 - латиницею), поданого на 29 сторінках.

У вступі обґрунтовано необхідність проведеного дослідження, чітко сформульовані його цілі і завдання роботи, новизна і практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача при виконанні дослідження. У першому розділі "Огляд літератури", представленим в двох підрозділах, здобувачем критично проаналізовано значну кількість літературних джерел з істотною шириною і глибиною наукового пошуку, про що свідчить хоча б те, що вказівки на літературні джерела закордонних авторів становить 78,7% від усіх опрацьованих літературних даних. Автором складені різні точки зору на ті чи інші питання ролі і значення вітаміну D в патогенезі вітаміну D-дефіцитного і інших варіантів рахіту, а також ролі ожиріння і генетичних аспектів в механізмах розвитку вітаміну D-дефіцитного рахіту і визначено особисте ставлення автора до проблеми. Характер поданого огляду літератури дає уявлення про нього як про сформованого

професіонала, котрий уміє критично і аналітично мислити, виділити доведені і слабо висвітлені (і невирішені) питання даної проблеми. Розділ 2, присвячений об'єму клінічного матеріалу і методам дослідження, детально характеризує методи дослідження і статистичні прийоми обробки отриманого цифрового матеріалу. У третьому розділі подано загальну характеристику спостережень, аналіз преморбідного фону, коморбідних станів і клінічну, клініко-лабораторну характеристику хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт і ожиріння. У четвертому розділі роботи представлені особливості показників кісткового метаболізму і характеристика ліпідного обміну при вітамін D-дефіцитному рахіті з різними відхиленнями росто-вагових показників, зміною індексу маси тіла та ожирінням. Ці розділи написані дуже професійно, особливо майстерно представлений п'ятий розділ, присвячений впливу алельного однонуклеотидного поліморфного маркера Bsm I гена VDR на перебіг і ефективність лікування вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя із ожирінням.

Аналіз і обговорення результатів дослідження дають повне уявлення про проведене дослідження і його теоретичну і практичну значущість.

Висновки і практичні рекомендації логічно випливають із результатів роботи, відповідають її меті і задачам. Фактичний матеріал добре систематизований. Робота ілюстрована 34 таблицями і 42 малюнками. Написана гарною літературною мовою, легко читається.

Повнота викладу матеріалів дисертації в друкованих роботах і авторефераті. Автореферат дисертації відображає її основні положення і містить всі необхідні розділи відповідно до вимог ВАК МОН України. За темою дисертації опубліковано 17 наукових робіт, з них 6 статей у журналах (4 - у виданнях, рекомендованих МОН України, 2 - у зарубіжних фахових журналах, 11 - тез в матеріалах конгресів і науково практичних конференцій і 2 деклараційних патентів України на корисну модель .

Перераховані наукові видання в повній мірі відображають основні положення дисертації.

Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту. У мене немає принципових зауважень по роботі. Однак в процесі рецензування цього дослідження виник ряд питань уточнюючого або дискусійного характеру:

1. Чи спостерігали Ви відмінності частоти вітамін D-дефіцитного рахіту і порушення кальцій-фосфорного обміну у дітей, народжених матерями з надмірною масою тіла? Якщо так, то які?

2. Чи знаходили Ви які-небудь відмінності проявів вітамін D-дефіцитного рахіту і статусу вітаміну D у дітей, що народилися з масою тіла понад 4000,0 г?

3. Як пояснити патогенетичну значимість прямої кореляційної залежності рівнів 25(OH)D і ліпопротеїдів високої щільності в сироватці крові і негативною - з коефіцієнтом атерогенності у дітей з вітамін D-дефіцитним рахітом і ожирінням?

4. Чи була якась залежність виявлення частоти генотипу BB та інших мутантних алельних варіантів гена рецепторів вітаміну D (VDR) від наявності гестоза I або II половини вагітності, загрози переривання вагітності, характеру пологорозршення, шкідливих звичок батьків? Чим, на Ваш погляд, визначається підвищена генетична схильність до рахіту у дітей нашого регіону?

У роботі зустрічаються окремі невдалі вирази, описки, відхилення від стандартів в побудові деяких малюнків і оформленні літературного вказівника, однак це не має принципового значення і не знижує загальної позитивної оцінки дослідження.

Рекомендації по використанню дисертаційного дослідження на практиці. Запропоновані автором практичні рекомендації щодо формування групи ризику розвитку вітамін D-дефіцитного рахіту з порушенням кісткового метаболізму з включенням дітей першого року життя з ожирінням, алгоритм програми спостереження їх з визначенням в сироватці крові змісту 25-гідроксихолекальциферолу і остеокальцину, розроблені критерії порушення кісткового метаболізму із зазначенням параметрів вмісту

в крові циркулюючих 25(OH)D і остеокальцину, а також проведення дослідження поліморфізму BSM I гена VDR при відсутності в лікуванні дітей з приводу вітамін D-дефіцитного рахіту з ожирінням очікуваного терапевтичного ефекту доцільно впровадити в практику роботи дитячих поліклінік і дитячих стаціонарів. Вони також можуть бути використані при підготовці лікарських кадрів і підвищенні кваліфікації педіатрів, дитячих нефрологів і дитячих ортопедів.

Висновок. Дисертація Пугач Марини Миколаївни "Клініко-патогенетичні особливості вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя при ожирінні" є завершеною кваліфікаційною науковою роботою, виконаною під керівництвом доктора медичних наук, професора Токарчук Надії Іванівни, в якій на підставі виконаних автором досліджень сформульовані і обґрунтовані наукові положення, сукупність котрих можна кваліфікувати як вирішення однієї з важливих завдань в області педіатрії - удосконалення діагностики вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя з ожирінням на підставі дослідження показників обміну вітаміну D, кісткового метаболізму і ролі одонуклеотидного поліморфізму BSM I гена рецепторів вітаміну D і уточнення їх ролі і значущості в механізмах його розвитку.

У широкому плані вивчені особливості рівня 25-гідроксихолекальциферолу і остеокальцину в сироватці крові в залежності від тяжкості та вираженості клінічних проявів вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя, визначений характер взаємозв'язків метаболітів вітаміну D і ліпідів сироватки крові, охарактеризовані особливості статусу вітаміну D при ризику надмірної маси тіла, надмірній масі тіла та ожирінні, а також особливості кісткового метаболізму при ожирінні і відповідь на терапію вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя з ожирінням з різними алельними варіантами і генотипами поліморфізму гена, який контролює рецептори вітаміну D, науково розроблений алгоритм діагностики вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя з

ожирінням і тактичного підходу при поганій відповіді на терапію хворих на рахіт.

Отримані автором дані мають важливе наукове і практичне значення. Запропоновані автором рекомендації впроваджені у роботу інфекційно-боксованого відділення для дітей раннього віку Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, відділення педіатрії Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні, Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні, кабінетів катамнезу при консультативній поліклініці Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Київської міської дитячої клінічної лікарні №1, Тернопільської міської дитячої комунальної лікарні. Основні теоретичні та практичні рекомендації впроваджені в педагогічний процес кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Все вищевикладене дає підставу вважати, що рецензована робота "Клініко-патогенетичні особливості вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя при ожирінні" відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів", затверджених постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 і від 19.08.2015 року № 656, що пред'являються до кандидатських дисертацій, а автор роботи, Пугач Марина Миколаївна, заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент -
професор кафедри педіатрії № 2
Харківського національного
медичного університету
доктор медичних наук,
професор



Ю.В. Одинець

Ю.В. Одинець