

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Шевченко Наталі Станіславівни на дисертаційну роботу Пугач Марини Миколаївни «Клініко-патогенетичні особливості вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя при ожирінні», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Актуальність теми дисертації. Дисертаційна робота Пугач Марини Миколаївни «Клініко-патогенетичні особливості вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя при ожирінні» присвячена актуальним проблемам педіатрії: діагностиці вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя, а також питанням розвитку ожиріння в дитячому віці та його впливу на метаболічний гомеостаз.

Незважаючи на багатобічність та тривалість вивчення станів, пов'язаних із дефіцитом вітаміну D, дана проблема зберігає свою актуальність, що обумовлено рядом факторів. По-перше, вітамін D-дефіцитний рахіт залишається одним із самих розповсюджених захворювань серед дітей перших років життя, його поширеність в Україні становить 40-66%. При цьому розвиток рахіту зумовлений не тільки недостатнім рівнем забезпеченості вітаміном D, а й багатьма факторами, розкриття яких триває. І це підкреслює другий аспект проблеми, який стосується фізіологічної значущості даної сполуки в організмі людини. У 2000-х роках активно обговорюється перехід холекальциферолу зі складу вітамінів у клас гормонів, оскільки його дія важлива не тільки в регуляції метаболізму кальцію та кісткової тканини, але й різних кальцій-незалежних процесах. Біологічна роль вітаміну D у наш час пов'язується зі зменшенням ризику виникнення найбільш поширених видів раку, автоімунних захворювань, інфекційних хвороб та серцево-судинної патології. Безумовно, у розвитку зазначених порушень мають значення особливості метаболізму, депонування, біодоступності, а не тільки недостатнього поступлення вітаміну D в організм дитини. У зв'язку з цим, велика увага в останній час приділяється визначенню генетичних особливостей, які детермінують відповідь рецепторів клітин на різноманітні біологічно активні сполуки, у тому числі вітаміни.

Вибір автором для дослідження категорії дітей першого року із ожирінням також відповідає вимогам сучасності, оскільки проблема надмірної маси тіла в дитячому віці є однією з найскладніших і загрозливих за темпами розповсюдження цього стану, його несприятливими наслідками та впливом на здоров'я і розвиток дитини. Відомо, що надмірна маса тіла є

підґрунтям обтяженого перебігу багатьох соматичних захворювань у дітей раннього віку, а також вагомим негативним фактором формування хронічної неінфекційної патології людства.

Саме такий комплексний підхід, який обрано автором, до проблеми розвитку вітамін D-дефіцитного стану, коли враховуються не тільки рівні його забезпеченості, а й особливості фізичного розвитку, а саме, маса тіла, а також стан кісткового метаболізму, а також генетична складова, що надає змогу для здійснення подальшого пошуку факторів ризику виникнення різноманітних метаболічних порушень у дітей вже на перших роках життя.

У зв'язку з вищенаведеним необхідно визнати високу актуальність теми дисертації Пугач Марини Миколаївни, яка після ретельного аналізу питань за даною проблемою поставила відповідну **мету роботи** - удосконалити діагностику вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя з ожирінням на підставі дослідження комплексних механізмів його розвитку шляхом визначення показників статусу вітаміну D, кісткового метаболізму, ролі одонуклеотидного поліморфізму Bsm I гену VDR.

Для досягнення поставленої мети Марина Миколаївна надала клініко-параклінічну характеристику вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя з ожирінням; дослідила патогенетичну роль гідроксивітаміну D у сироватці крові у дітей першого року життя з ожирінням у розвитку вітамін D-дефіцитного рахіту залежно від клініко-лабораторних показників; провела аналіз вмісту остеокальцину при вітамін D-дефіцитному рахіті у дітей першого року життя з ожирінням як маркера порушення кісткового метаболізму; оцінила характер взаємозв'язків клініко-лабораторних показників вітамін D-дефіцитного рахіту зі значеннями ліпідограми у дітей першого року життя з ожирінням; вивчила вплив алельного поліморфізму Bsm I гена VDR на клініко-лабораторні показники вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя з ожирінням та оцінила ефективність терапевтичної відповіді.

Отримані дані в результаті вирішення завдань дослідження мають **наукову новизну**, оскільки автором доповнені дані про значущі фактори ризику розвитку вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя, а саме надмірна маса тіла дитини, та з'ясована роль ожиріння у патогенезі даної остеопатії.

Уперше обґрунтовано значущість визначення вмісту 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові при ожирінні у дітей першого року життя, що підтверджується асоціативними зв'язками з індексом маси тіла та клініко-лабораторними показниками рахіту. Також уперше доведено діагностичну цінність дослідження остеокальцину як критерія тяжкості рахіту,

а не тільки маркера кісткоутворення та можливого посередника в регуляції жирового обміну. Доповнені наукові дані про межі коливання нормальних значень остеокальцину у дітей першого року життя. Новизна даних положень захищена патентами України: № 93416 від 25.09.2014 року, який стосується способу діагностики рівня вітаміну D у дітей першого року життя при D-вітамін-дефіцитному рахіті на тлі ожиріння, та № 96377 від 10.02.2015 щодо вдосконалення діагностики стану кісткового метаболізму у дітей першого року життя при D-вітамін-дефіцитному рахіті на тлі ожиріння.

Автором уперше в Україні досліджено частоту комбінації алельних варіантів гену VDR у хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт та здорових дітей, що розширює уявлення про фактори, що сприяють розвитку даного захворювання. Комплексно вивчено перебіг вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей залежно від поліморфізму Bsm I гену VDR, що підтверджується різною частотою генотипів поліморфного гену VDR при певних клініко-біохімічних особливостях вітамін D-дефіцитного рахіту. Автором уперше проведена паралель між наявністю алельного поліморфізму гену VDR та ефективністю терапії у дітей першого року життя із вітамін D-дефіцитним рахітом. Відмічено, що мажорний алель b однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гену VDR асоційований з кращою терапевтичною відповіддю при призначенні холекальциферолу хворим на вітамін D-дефіцитний рахіт.

Зазначені результати надали змогу дисертанту обґрунтувати внесення окремих положень у патогенетичну схему та алгоритм діагностичних заходів при вітамін D-дефіцитному рахіті у дітей з ожирінням на підставі визначення показників сироваткових 25(OH)D, остеокальцину, ролі однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гену VDR.

Практичне значення одержаних результатів. Дисертаційна робота для практики охорони здоров'я має конкретне значення: отримані дані щодо необхідного комплексу клініко-лабораторних досліджень дозволяють лікарю закладу практичної охорони здоров'я удосконалити рівень діагностики вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя із ожирінням. Обґрунтовано включення в такий комплекс визначення рівня сироваткового 25(OH)D та остеокальцину в сироватці крові, що сприятиме поліпшенню діагностики даної остеопатії.

Отримані результати дослідження дозволяють виділити розроблені критерії ефективності специфічної терапії в дітей залежно від поліморфізму Bsm I гену VDR. Автором доведено діагностичну значущість генетичного дослідження, що дозволяє лікарю оптимізувати діагностику та персоналізовано підвищити якість лікувальних заходів.

Результати дисертаційної роботи широко впроваджені в клінічну роботу медичних закладів як практичного, так і науково-дослідницького профілю.

Отримані результати використовуються у клінічній практиці роботи 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, кабінету катамнезу при консультативній поліклініці Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Київської міської дитячої клінічної лікарні №1, Тернопільської міської дитячої комунальної лікарні.

Результати дослідження впроваджені у навчальному процесі кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації Пугач М.М., їх вірогідність обумовлені застосуванням клінічних та сучасних лабораторних методів обстеження визначеного контингенту хворих. Всі дослідження проведені із урахуванням основних положень та відповідно етичним та морально-правовим вимогам.

Вірогідність і обґрунтованість наукових положень, висновків, сформульованих у дисертації, не викликають сумніву. Задачі досліджень повністю відповідають поставленій меті, були вирішені на достатній кількості обстежених дітей (150 дітей віком від 3 до 12 місяців). Об'єм проведених досліджень достатній для аналізу і узагальнення одержаних результатів. При статистичній обробці матеріалу застосовані адекватні методи параметричної статистики, непараметричні критерії, що використовуються в біології та медицині, кореляційний аналіз, ROC-аналіз, метод визначення відношення шансів, дисперсійний аналіз.

Зміст роботи. Представлена робота побудована за класичним стилем. Дисертацію написано відповідно загальноприйнятій формі на 198 сторінках машинописного тексту. Дана робота складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Дисертація ілюстрована 33 таблицями та 42 рисунками. Список використаних джерел представлено на 32 сторінках, він включає 58 публікацій кириличною графікою та 214 – латиницею.

У вступі Пугач Марина Миколаївна обґрунтовує актуальність обраної проблеми, чітко визначена мета, основні завдання. Автор вказує наукову новизну та практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, представлені апробація результатів роботи та публікації. Мета відповідає

темі роботи. Задачі в цілому відображають вибрані напрямки дослідження.

В аналітичному огляді літератури (26 стор.) мають місце два підрозділи. В першому з них наведені сучасні дані світової та вітчизняної літератури щодо розповсюдженості вітаміну D, характеристики тих предикторів, на фоні яких розвивається його дефіцитний стан. Заслуговує на увагу проведений аналіз щодо забезпеченості вітаміном D різних прошарків населення, особливо вагітних та матерів дітей першого року життя. Автором підведене підґрунтя про необхідність дослідження вітаміну D у дітей, враховуючи його дефіцитний стан у 20 – 65% дітей цього віку і низький рівень відповідної діагностики. Аналіз проблеми розвитку вітамін D-дефіцитного рахіту, враховуючи його багатофакторний патогенез та віднесення до групи захворювань ендокринної системи та обміну речовин, підкреслює необхідність подальшого пошуку факторів ризику виникнення, прогресування хвороби, розробки методів діагностики, профілактики, лікування та реабілітації. Наведені дані щодо значущості властивостей рецепторів вітаміну D, їх генетичної детермінації.

Другий підрозділ літературного огляду присвячено визначенню ролі ожиріння та генетичних аспектів у розвитку рахіту. Надані сучасні дані щодо асоціації ожиріння із дефіцитом вітаміну D, його вплив на жировий обмін та ліпідний спектр, окреслені дискусійні питання даної проблеми. Надано характеристику метаболічної активності остеокальцину, важливості його вимірювання. Висвітлено результати вивчення ролі генів, що кодують рецептори вітаміну D. Автором чітко обґрунтовано значущість обраних для дослідження параметрів.

Зауваження: наведено літературні дані щодо особливостей метаболізму вітаміну D, його фізіологічної ролі в організмі людини, етапів синтезу з перерахуванням хімічних сполук, які в подальшому не вивчались у роботі. Також обговорюються питання терапії хворих на рахіт, адекватність доз вітаміну, що не увійшло до завдань дослідження. Це перевантажує даний розділ.

Розділ 2 (18 стор.) характеризує направлення досліджень, надає клінічну характеристику пацієнтів, містить ретельний опис матеріалів та методів дослідження.

Для вирішення основних задач дослідження автором було проведено ретроспективний клініко-анамнестичний аналіз 284 карт стаціонарних хворих та проспективні дослідження 150 дітей віком від 3 до 12 місяців. У розділі наведена клініко-анамнестична характеристика та обґрунтований розподіл дітей на групи з визначенням їх репрезентативності, відокремлена контрольна група, у яку увійшли здорові діти. Методи, що застосовувались,

затверджені Комісією з біоетики, охарактеризована система статистичної обробки отриманих результатів.

В 3 розділі (26 стор.), що складається з двох підрозділів, проведений аналіз проявів вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей із ожирінням. Автором приводився ретельний аналіз відомих до нашого часу факторів виникнення дефіцитного стану вітаміну D, що заслуговує на окрему увагу і висвітлення у періодичних виданнях для широкого загалу педіатрів. Вивчення клінічної симптоматики виникнення рахіту показав значення невідповідної профілактики гіповітамінозу D та нераціонального характеру вигодовування дітей у перші місяці життя.

Вивчення автором клініко-параклінічних показників визначило характерні для даного віку ознаки захворювання, а також дисертантом переконливо доведено недостатність рутинних методів верифікації діагнозу рахіту.

Розділ 4 (50 стор.) має 3 підрозділи, присвячений аналізу кісткового метаболізму при вітамін D – дефіцитному рахіті у дітей. Автором вивчений вміст основного метаболіту вітаміну D, відокремлено групи відповідно рівню забезпеченості. Результати роботи виявили зміни статусу вітаміну D, ступінь яких залежить від причинного фактору розвитку захворювання – надмірної маси тіла, а також кількісних характеристик специфічної профілактики гіповітамінозу D.

При аналізі стану вітаміну D в залежності від клінічного варіанта захворювання виявлений їх чіткий взаємозв'язок, що надало змогу автору обґрунтувати діагностичну значущість показника сироваткового 25(OH)D у дітей із рахітом.

Вивчення інтенсивності кісткового метаболізму за рівнем остеокальцину виявило дисбаланс показників у хворих на рахіт порівняно із здоровими дітьми, причому встановлений дисбаланс має тісні кореляційні зв'язки зі станом метаболізму вітаміну D та фосфорно-кальцієвого обміну, що підкреслює системність порушень.

Окремий інтерес викликає третій підрозділ четвертого розділу, в якому автором представлено характеристику ліпідного обміну. Автор довела, що вже на першому році життя порушення фізичного розвитку у вигляді надлишкової маси тіла супроводжується накопиченням змін ліпідних співвідношень за рахунок зниження низькоатерогенних фракцій ліпідів та підвищення коефіцієнту атерогенності.

Автором встановлено тісний взаємозв'язок параметрів, що підкреслює багатокомпонентність патологічного процесу, наявність інтеграції

метаболических порушень, що є підґрунтям наукової значущості виконаного дослідження.

Зауваження: розділ містить дуже багато графіків, можливо, результати дослідження треба було узагальнити у зведених таблицях для основної групи хворих, групи порівняння та контрольної групи дітей.

В 5 розділі (16 стор.), який містить 2 підрозділи, Пугач М.М. представлені результати дослідження стану однонуклеотидного поліморфного маркера BSM I гена VDR на перебіг вітамін D-дефіцитного рахіту, частоту комбінацій його різних алелей, її різницю в залежності від рівня вітаміну D у крові. Автором доведено, що встановлені порушення в стані дітей мають співвідношення із розподілом генотипів поліморфного маркера BSM I гена VDR, які різняться від ступеня тяжкості рахітичного процесу. Дисертантом здійснена спроба обґрунтувати ефективність терапії в залежності від генетичних особливостей дітей.

Отримані дані стали підґрунтям для проведення профілактичних заходів з метою мінімізації проявів захворювання в майбутньому, доповнена схема патогенезу і алгоритм діагностичних заходів.

В розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», який викладений на 15 сторінках, автор аналізує одержані дані, узагальнює всі результати власних досліджень, детально проводить порівняння отриманих особистих даних з літературою. Чітко показаний діагностичний пошук, що був проведений автором.

Висновки (7) та практичні рекомендації (2) логічно витікають із матеріалів роботи, відповідають поставленим завданням і, безумовно, мають важливе наукове та практичне значення.

Повнота викладу результатів наукових досліджень в опублікованих працях. Основні результати дослідження та положення дисертації опубліковані у 19 наукових працях, із них: 6 статей у журналах (4 – рекомендованих МОН України, 2 – у зарубіжних фахових журналах), 2 деклараційних патенти на корисну модель, 11 тез – у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

Значущість отриманих результатів для науки та практики. Представлена дисертаційна робота має важливе наукове значення – отримано дані щодо нових факторів розвитку вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя, в тому числі із надмірною масою тіла. Визначено значущість показників статусу вітаміну D, кісткового метаболізму, ліпідного обміну для патогенетично обґрунтованої діагностики захворювання, ролі однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гену VDR для ефективності профілактики і лікування вітамін D-дефіцитного рахіту. Відокремлено

особливості перебігу захворювання у дітей першого року життя з ожирінням, які включають середньо-тяжкий ступінь та асоціацію із гіперплазією кісткової тканини.

Прикладне значення роботи полягає в обґрунтуванні використання окремих параметрів для своєчасної діагностики і ступеня порушень метаболізму в цілому, а також предикторів ефективності терапії.

Недоліки та побажання. В процесі ознайомлення з дисертацією зауваження та побажання викладені при аналізі відповідних розділів.

У порядку дискусії хотілось би почути від автора роботи відповідь на наступні питання:

1. В клінічній характеристиці дітей, які увійшли до досліджуваних груп, Ви відмічаєте перелік захворювань, з приводу яких діти перебували на стаціонарному лікуванні. Чи були особливості перебігу зазначених захворювань в залежності від статусу вітаміну D?

2. При зборі анамнестичних даних чи проводився Вами аналіз щодо наявності ожиріння у матерів та його впливу на порушення фізичного розвитку дітей (надлишкову масу тіла)?

3. З чим Ви пов'яжете дуже низькі показники антенатальної та постнатальної профілактики гіповітамінозу D? Чи були протипоказання у контингенту хворих, що увійшли до дослідження?

4. Який шлях підвищення ефективності лікування вітаміном D, на Вашу думку, може бути при наявності несприятливого сполучення алельних генів рецепторів вітаміну D?

Перелічені зауваження та побажання не впливають на цінність роботи та не знижують науково-практичного значення проведених дисертантом досліджень.

Висновки. Дисертаційна робота Пугач Марини Миколаївни на тему «Клініко-патогенетичні особливості вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя при ожирінні» присвячена актуальній проблемі педіатрії: удосконаленню діагностики вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя з ожирінням, є висококваліфікованою науковою працею, яка виконана автором особисто і у якій отримані нові науково обґрунтовані результати в галузі науки «Педіатрія».

По своїй актуальності, методичному рівню, ступеню наукової новизни та практичному значенню дисертаційна робота Пугач М.М. повністю відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника" постанови

Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року і № 656 від 19 серпня 2015 року, що пред'являються до кандидатських дисертацій. Здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Провідний науковий співробітник
відділення кардіоревматології
ДУ «ІОЗДП НАМН»
доктор медичних наук,
старший науковий співробітник

Н.С.Шевченко

Н.С.Шевченко

