

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой детских болезней бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа - Югры «Сургутский государственный университет» Мещерякова Виталия Витальевича на диссертационную работу Жекайте Елены Кястутисовны «Изучение влияния генетических и экзогенных факторов на развитие дефицита витамина D у детей и подростков с муковисцидозом в возрастном аспекте. Вопросы профилактики», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.08 - Педиатрия.

Актуальность темы исследования. Муковисцидоз (МВ) представляет собой полиорганное заболевание с первичным поражением экзокриновых желез и является самой частой клинически значимой генной патологией. Вовлечение в патологический процесс различных органов и систем определяется сложным патогенезом, в который вовлекаются различные звенья обмена веществ. Изменённый состав секрета бокаловидных клеток и слизистых желез дыхательного тракта с повышенной его вязкостью нарушает мукоцилиарный клиренс и определяет в конечном счёте развитие хронического бронхолёгочного процесса и поражение околоносовых придаточных пазух. Хроническая панкреатическая недостаточность определяет развитие синдрома мальабсорбции, что клинически проявляется нарушениями нутритивного статуса. Результатом дисфункции желчевыводящих путей является поражение печени и нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. В этом смысле особое внимание привлекает витамин D, роль которого активно изучается с позиций его влияния на иммунологические механизмы и процесс воспаления. С этой точки зрения патогенетически обоснованным представляется исследование обмена витамина D при МВ, дефицит которого является значимым при этой патологии. Особенностью этого витамина является

последовательное его превращение из промежуточных в активную форму 25(OH)D с участием образующегося в печени фермента 25-гидроксилазы - изоформы цитохрома P450. Образование его, как и всех остальных внутриклеточных ферментов, генетически детерминировано. Роль витамина D при МВ в настоящее время, к сожалению, изучена односторонне – лишь с позиций нарушения его всасывания в связи с поражением гепатобилиарной системы. Молекулярно-генетические аспекты обмена витамина D, связанные с его клинической эффективностью, остаются недостаточно изученными. Известная роль кальцидиола в механизмах антибактериальной защиты с участием антимикробных протеинов определяет необходимость также изучения взаимосвязи между обеспеченностью организма витамином D и уровнями таких антимикробных протеинов как дефензина и кателицидина в условиях характерного для МВ хронического бактериального бронхолёгочного процесса. В этой связи тема диссертационного исследования Жекайте Е.К. представляется актуальной как для науки, так и практической медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Исследование проведено на достаточной выборке - 616 детей (333 здоровых и 283 – с МВ). Работа выполнена в соответствии с современными требованиями доказательной медицины как в части клинической эпидемиологии, так и медико-биологической статистики (дифференцированный подход к использованию альтернативных методов параметрической или непараметрической статистики после проверки числовых множеств на соответствие принципу нормальности распределения). В исследовании использованы современные биохимические и молекулярно-генетические методы. Это позволило получить достоверные результаты, аргументированные выводы и практические рекомендации.

Достоверность и новизна исследований, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В рецензируемой работе автором впервые установлена структура детей по обеспеченности организма витамином D в когортах здоровых и больных

муковисцидозом, больший удельный вес больных МВ детей, чем здоровых, с дефицитом этого витамина. Установлена сезонная и возрастно-гендерная зависимость концентрации 25(OH)D (более низкий уровень весной и зимой у подростков), снижение уровня витамина D с увеличением возраста детей и статистически более низкий уровень этого показателя в условиях более короткого периода солнечного сияния в Красноярском крае. Автором выявлена зависимость уровня активной формы витамина D от организационных мероприятий по профилактике гиповитаминоза D и дозы назначаемого с этой целью холекальциферола. Климато-географическое место проживания пациентов в регионах с различным уровнем инсоляции не имеет значимого влияния на статус витамина D у пациентов с муковисцидозом при назначении адекватной профилактической дозы холекальциферола. Установлена необходимость назначения более высокой дозы холекальциферола детям с МВ (2000 МЕ), в сравнении со здоровыми (1000 МЕ) для достижения нормального уровня 25(OH)D в крови.

Автором установлена связь между уровнем витамина D в организме и показателями функции внешнего дыхания. Показано, что в отличие от здоровых детей, при МВ регистрируется более высокий и нарастающий с возрастом уровень антимикробных протеинов – α -дефензина и кателицидина, что может служить индикатором прогрессирования хронического бактериального процесса в лёгких.

Установлено влияние полиморфизмов гена рецептора витамина D на уровень 25(OH)D у пациентов с МВ. Наличие генотипа CC сопряжено с более низким содержанием витамина D в организме. Установлено наиболее неблагоприятное сочетание полиморфизма гена рецептора витамина D в гаплотипе TaqI (TC) – FokI (TT) – BsmI (AA). Изучение совместного влияния полиморфизмов гена рецептора витамина D позволило выявить гаплотипы, угрожаемые по дефициту этого витамина.

Научно - практическая значимость результатов диссертационной работы. Внедрение результатов исследования Жекайте Е.К. позволяет

повысить качество оказания медицинской помощи больным муковисцидозом за счёт патогенетически обоснованного дифференцированного подхода к назначению витамина D. Автором выделена в когорте детей с МВ группа риска по гиповитаминозу D и разработаны конкретные рекомендации по назначению холекальциферола при этом заболевании. Полученные данные о распространённости дефицита витамина D важны с точки зрения планирования лечебно-профилактических мероприятий детям с МВ.

Разработанный Жекайте Е.К. алгоритм диагностики дефицита витамина D, его профилактики и лечения при МВ имеет прямую практическую направленность, что документировано изданием утверждённых Учёным советом ФГБНУ «МГНЦ» методических рекомендаций «Диагностика, профилактика и терапия недостаточности витамина D при муковисцидозе».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени. По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 6 - в рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования РФ рецензируемых изданиях, 2 из которых – в журналах базы данных SCOPUS. Результаты исследования доложены на 8-ми международных и всероссийских научных форумах. В указанных публикациях и докладах представлены все результаты диссертационного исследования Жекайте Е.К.

Оценка содержания диссертации. Диссертация изложена на 135-ти страницах компьютерного текста, структурирована традиционно и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений, библиографического списка и приложения.

Библиографический указатель включает 253 источника, в том числе 60 отечественных и 193 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 46-ю таблицами, 22-мя рисунками и 1 приложением.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует его цель и задачи, научную новизну, степень разработанности

темы исследования, теоретическую и практическую значимость, выносимые на защиту положения, описывается личный вклад автора при выполнении настоящей работы, представляются результаты апробации результатов на научных форумах.

В обзоре литературы анализируется исчерпывающее для объективного представления о состоянии рассматриваемой в диссертации проблемы количество источников. Автор подробно описал механизм действия витамина D, его метаболизм в организме, представил известные данные о роли этого метаболита в иммунологических реакциях противомикробной защиты, в частности – его участие в образовании эндогенных неспецифических факторов защиты – антимикробных пептидов. Обзор написан в стиле критического анализа с акцентом на нерешённые вопросы в рамках тематики научной работы и заканчивается коротким, но ёмким по смыслу и содержанию, заключением.

В Главе «Материалы и методы исследования» представлена общая характеристика научной работы, определяются критерии включения и исключения в группы наблюдения, описывается дизайн и методы клинического, биохимического и молекулярно-генетического исследования. В этой главе подробно описаны использованные для обработки первичного материала параметрические и непараметрические методы статистической обработки материала, которые автором применены дифференцированно, в зависимости от поставленной задачи и с учётом вида распределения числовых множеств в каждом конкретном случае.

Результаты собственных исследований представлены в последующих двух главах диссертации.

Глава 3 посвящена решению первых пяти задач исследования и состоит из соответствующих подразделов. Исследование уровня витамина D у здоровых детей различного возраста (раздел 3.1.) проведено на репрезентативной выборке в сравнительном аспекте - в трёх регионах, отличающихся между собой по климато-географическим особенностям, в первую очередь - по периоду солнечного сияния. Автор установил структуру когорты здоровых

детей и подростков 0-18 лет по уровню обеспеченности витамином D. В целом соискателем выявлен достаточно низкий удельный вес (48,5%) с нормальным уровнем кальцидиола в популяции здоровых и возможность нивелирования недостаточной инсоляции профилактическим назначением холекальциферола.

В разделе 3.2. автор представляет результаты исследования уровня кальцидиола у детей с МВ в зависимости от возрастно-гендерных показателей и клинических особенностей заболевания в трёх контрастных по климато-географическим параметрам регионах в сравнении. Установлена более низкая, чем у здоровых, обеспеченность витамином D больных МВ, достоверное снижение кальцидиола в зимне-весенний период и уменьшение его уровня с увеличением возраста. При анализе связей между уровнем кальцидиола и показателями тяжести болезни автор, к сожалению, не использовал для этого возможность комплексной квалитетрической оценки тяжести МВ по шкале Швахмана-Брасфильда для исследования такой зависимости. Тем не менее, установленная соискателем сопряжённость между концентрацией 25(OH)D и ОФВ1 доказывает влияние витамина D на течение заболевания. Важным, на мой взгляд, является установленное автором нивелирование зависимости уровня витамина D от периода солнечного сияния при назначении уже профилактических доз холекальциферола.

Исследуя зависимость уровня антимикробных пептидов от концентрации кальцидиола (раздел 3.3.), автор отмечает на первый взгляд парадоксально отрицательную связь между 25(OH)D и α -дефенином, что требует отдельного разъяснения, поскольку ожидаемым является увеличение этого антимикробного пептида при достаточной обеспеченности витамином D. Возможно это связано с течением бронхолёгочного процесса бактериальной природы с компенсаторной гиперпродукцией дефенина? Следует ли считать подтверждением этого более высокую концентрацию калцитидинов у больных с хроническим высевом *Ps. aeruginosa* и худшими показателем ОФВ1?

Весьма интересным представляются разделы 3.4. и 3.5., посвящённые связям между генетическими факторами и уровнем 25(OH)D. Наиболее

значимым результатом этой части исследования является установленное автором влияние полиморфизмов гена рецептора витамина D на уровень этого метаболита у пациентов с МВ. Изучение совместного влияния трех полиморфизмов этого гена позволило выявить гаплотипы, угрожаемые по дефициту витамина D. Эти результаты напрямую связаны с их практической реализацией при выделении группы риска по дефициту витамина D среди детей с МВ и дифференцированному подходу к дозированию холекальциферола. Автор представил в этом смысле два наглядных клинических случая.

Глава 4 посвящена анализу результатов реализации в 2016-18 г.г. в Московской области программы по коррекции недостаточности витамина D у детей с МВ. Наиболее важными, с моей точки зрения, результатами этой части исследования являются: возможность нивелирования уже профилактическими дозами холекальциферола сезонные колебания кальцидиола крови; необходимость применения лечебных доз витамина D при МВ; разработка патогенетической модели развития дефицита витамина D при МВ с учётом установленных автором экзогенных и генетических предикторов; алгоритм диагностики и дифференцированного подбора профилактических доз холекальциферола при МВ. Внедрение в практику данного алгоритма позволило улучшить витаминный статус по кальцидиолу в когорте больных МВ детей Московского региона.

Глава «Заключение» посвящена обобщению полученных в исследовании данных и их сопоставлению с имеющимися в отечественной и зарубежной литературе. Знакомство с содержанием этой главы позволяет получить в комплексе всю информацию о проделанной автором научной работе.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, сформулированы чётко, отражают новизну и суть исследования.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей. По сформулированной цели, поставленным задачам, объекту исследования с теоретической и эмпирической точек зрения, методам исследования, полученным результатам, сформулированным выводам и практическим

рекомендациям диссертационное исследование Жекайте Е.К. соответствует п.2 (Вскармливание и питание здоровых и больных детей. Рахит, расстройство пищеварения и питания) и п. 5 (Клиника, диагностика и лечение врождённых и наследственных болезней) паспорта научной специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат полностью отражает основные положения и содержание диссертации. Иллюстративный материал представлен в достаточном объеме.

Принципиальных замечаний по работе нет, однако при анализе диссертации возникло несколько вопросов для их обсуждения с соискателем.

1. Какое определение вида выполненного Вами научного исследования с точки зрения клинической эпидемиологии Вы можете сформулировать?

2. Вами установлено соответствующее норме содержание 25(OH)D только у 48,5% здоровых. Согласуется ли этот показатель с данными других авторов и каким образом Вами осуществлялся отбор детей различного возраста в контрольную группу?

3. Чем Вы можете объяснить установленную Вами обратную связь между уровнем кальцидиола и α -дефензина у больных МВ вместо ожидаемой прямой?

Заключение

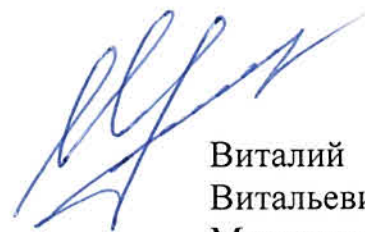
Диссертационная работа Жекайте Елены Кястутисовны на тему: «Изучение влияния генетических и экзогенных факторов на развитие дефицита витамина D у детей и подростков с муковисцидозом в возрастном аспекте. Вопросы профилактики», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной задачи в области педиатрии по диагностике, профилактике и лечению недостаточности витамина D у детей с муковисцидозом,

результатом которой станет повышение эффективности лечебно-диагностической помощи больным с этой патологией.

Диссертация соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. (в действующей редакции), а ее автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент

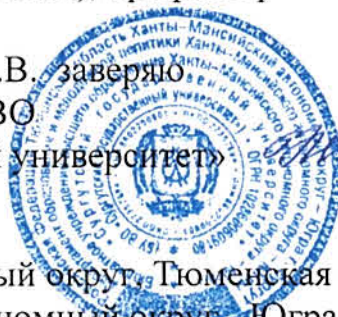
Заведующий кафедрой детских болезней бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», доктор медицинских наук (14.01.08), профессор



Виталий
Витальевич
Мещеряков

Подпись проф. Мещерякова В.В. заверяю
Начальник отдела кадров БУ ВО
«Сургутский государственный университет»

"18" ноября 2020 г.



О.Н. Шишкова

628412, Уральский федеральный округ, Тюменская обл., Ханты-Мансийский автономный округ – Югра (86), г. Сургут, проспект Ленина, 1; контактный тел. 8 (3462) 76 29 00; E-mail: secretar@surgu.ru