

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Малявской Светланы Ивановны на диссертационную работу Тодиевой Анастасии Михайловны «Влияние дефицита витамина D на метаболические параметры у детей с ожирением и пути коррекции», представляемую на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность диссертационного исследования

В последние годы во всем мире отмечен неуклонный рост ожирения и ассоциированных с ним метаболических заболеваний. Понимание роли отдельных компонентов системы регуляции накопления и обмена жировой ткани, их взаимосвязи, способно не только расширить представления о патогенезе ожирения, но и предложить новые терапевтические возможности его коррекции. В последние годы в литературе широко обсуждаются плейотропные эффекты витамина D, в частности, его влияние на накопление и обмен жировой ткани. Избыток жировой ткани может сопровождаться накоплением неактивных форм витамина D вследствие депонирования их в жировой ткани, а также ферментативными нарушениями вследствие снижения гидроксилазной активности в инфильтрированной жиром печени. Наряду с этим, витамин D может рассматриваться в качестве самостоятельного фактора риска накопления жировой ткани вследствие высокой плотности рецепторов витамина D в жировой ткани, участвующих в липогенезе, липолизе и адипогенезе. Однако следует отметить, что для современной науки остается актуальным вопрос полного понимания как процессов, происходящих в жировой ткани, так и механизмов взаимодействия между отдельными биологическими агентами и субстратами. Клинические рекомендации Международного общества эндокринологов (2011), учитывая особенности метаболизма при избытке жировой ткани, предлагают лицам с ожирением для восстановления обеспеченности

витамином D увеличение рекомендуемой возрастной дозы этого витамина в 2–3 раза. Однако многочисленные опубликованные в настоящее время исследования, посвященные вопросам коррекции дефицита витамина D, свидетельствуют о различиях в дозах и курсах.

Таким образом, отсутствие единого подхода в практическом здравоохранении к выбору терапевтической тактики коррекции дефицита витамина D у детей с ожирением позволяет констатировать, что работа Тодиевой Анастасии Михайловны на тему «Влияние дефицита витамина D на метаболические параметры у детей с ожирением и пути коррекции» является актуальной.

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

Научные положения, выносимые автором в диссертационной работе, обоснованы в полной мере. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, получены на основании обследования достаточного количества детей и подростков, базируются на адекватном дизайне и современных методах исследования в полном соответствии с поставленными задачами и целью исследования. Так, было проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование 127 детей и подростков в возрасте 7-17 лет, имеющих первичное ожирение, которые были отобраны в соответствии с критериями включения и исключения. Была сформирована группа контроля, состоявшая из 64 лиц без ожирения в сопоставимом возрасте. Среди детей с ожирением, имеющих дефицит и недостаточность витамина D, 34 пациента участвовали в проспективном рандомизированном исследовании по оценке влияния на метаболические и клинические параметры разных курсов холекальциферола. При анализе полученных данных был использован адекватный комплекс методик,

включавший непараметрические методы статистики и корреляционный анализ. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что работа выполнена в рамках доказательной медицины и даёт основание для подтверждения высокой степени обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных диссертантом.

Научная новизна исследования, полученных выводов и практическая значимость рекомендации

Научная новизна работы заключается в том, что автором получены данные, свидетельствующие о всеобщей низкой обеспеченности витамином D детей и подростков школьного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге, независимо от наличия ожирения. Однако при его наличии в сочетании с дефицитом витамина D, уровень метаболита 25(OH)D был достоверно ниже у тех подростков, которые вступили в пубертатный период.

Автор впервые получила данные о наличии наиболее значимых метаболических нарушений, представленных гипертриглицеридемией, снижением уровня липопротеидов высокой плотности, инсулинорезистентностью, повышением уровня глюкозы на 120 минуте стандартного глюкозотолерантного теста в группе детей и подростков с ожирением при уровне 25(OH)D ниже 20 нг/мл, то есть при дефиците витамина D. Кроме того, при сочетании ожирения с дефицитом и недостаточностью витамина D уровень лептина плазмы был значимо выше, чем при нормальном содержании витамина D.

Несомненный интерес представляют данные выявленные автором при оценке композиционного состава тела у детей и подростков с ожирением, показавшие, что наиболее высокое содержание общей жировой ткани выявлено у детей с дефицитом витамина D, а при прогрессировании

ожирения увеличивается количество жировой ткани в метаболически неблагоприятной андройдной локализации.

Автором получены новые данные, указывающие на то, что коррекция сниженной обеспеченности витамином D у детей и подростков с ожирением продолжительностью 3 месяца различными дозами холекальциферола приводит к полной ликвидации дефицита витамина D, а также значительно увеличивает количество детей с нормальной обеспеченностью витамином D. Так, применение холекальциферола в дозах 1500 ЕД и 2000 ЕД в течение 3 месяцев у детей с ожирением и сниженным уровнем витамина D приводило к нормализации 25(OH)D в 40% случаев, а в дозе 4000 ЕД - в 78,5% случаев.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации в научной печати

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, содержит 37 таблиц, 17 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 9 статей в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации. В приведённых публикациях полностью отражены основные опорные пункты диссертационного исследования.

Содержание автореферата

Автореферат соответствует основным положениям диссертации, отражает цель и задачи исследования, выводы и практические рекомендации.

Внутреннее единство структуры диссертации

Диссертационная работа изложена на 145 страницах текста и хорошо иллюстрирована графическим и табличным материалом, написана хорошим литературным языком, построена традиционно.

Для диссертационной работы А.М. Тодиевой характерны чёткая формулировка целей и задач исследования, высокий методический уровень. Положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно, имеют глубокую теоретическую и практическую значимость, обоснованы.

Во введении чётко обозначены актуальность основных проблем, решение которых автор даёт в дальнейших главах диссертации.

Глава 1, являющаяся обзором литературы, охватывает достаточный объём источников (225: 173 зарубежных и 52 — отечественная литература) и посвящена нескольким важным аспектам: современным данным о распространенности сниженной обеспеченности витамином D и его влиянии на здоровье детей, способам диагностики и оценки содержания витамина D, патогенетическим механизмам взаимовлияния ожирения и дефицита витамина D, эпидемиологии ожирения у детей и подростков, методам оценки количества жировой ткани, коморбидным ожирению метаболическим нарушениям и терапевтическим подходам к коррекции дефицита витамина D. Автор хорошо знает изучаемую тематику, излагает материал понятно и корректно.

Глава 2 посвящена описанию материалов и методов работы. Обращало на себя внимание описание критериев включения и исключения в клиническое исследование, адекватность выбранных метаболических и

инструментальных показателей. В конце главы автор поместила корректное описание всех используемых методов статистической обработки первичных данных.

В главе 3 описываются результаты оценки метаболического статуса детей с ожирением в зависимости от уровня обеспеченности витамином D. Глава завершается четким заключением, кратко описывающим основные полученные результаты. Глава 4 демонстрирует результаты результаты дозозависимой коррекции сниженной обеспеченности витамином D у детей с ожирением, а также динамику изменения метаболических параметров и индекса массы тела. Глава завершается содержательным заключением.

Глава 5 — обсуждение полученных результатов, написана, как и предыдущие главы, хорошим литературным языком, с привлечением современных источников, особое внимание уделено сравнению полученных данных с имеющимися литературными данными. Данные проведенного автором исследования позволили сделать корректные выводы и обосновать практические рекомендации, которые будут полезны практикующим специалистам в области педиатрии и детской эндокринологии

Замечания по диссертационному исследованию

В процессе ознакомления с диссертационной работой хотелось бы получить ответы автора на следующие вопросы:

1. Были ли в основной группе дети без метаболических нарушений и если были, то какова частота «метаболически здорового» ожирения?
2. Есть ли зависимость выраженности метаболических нарушений от степени ожирения? «Клинический портрет» ребенка с ожирением и предикцией наибольших метаболических и кардиоваскулярных расстройств включает ребенка с выраженным ожирением. Какова

частота метаболических нарушений, формирующих метаболический синдром у детей без ожирения и в контрольной группе?

3. У детей с повышенным уровнем общего холестерина были ли исключены другие причины его появления (функция ЩЖ и пр.)?
4. Имеются ли различия в семейном анамнезе между детьми контрольной и основной группы?
5. Какие заболевания послужили поводом для госпитализации детей, впоследствии составивших контрольную группу?
6. Какой видится роль дефицита/недостаточности витамина D в формировании инсулинрезистентности и метаболического синдрома?

Все возникшие вопросы носят дискуссионный характер, расширяют представления об обсуждаемой проблеме и не влияют на общую высокую оценку рассматриваемой диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Анастасии Михайловны Тодиевой «Влияние дефицита витамина D на метаболические параметры у детей с ожирением и пути коррекции», обладает явной научной новизной, дизайн клинического исследования и использованные методы обоснованы и адекватны поставленным задачам. Научные положения, выносимые автором в диссертационной работе, обоснованы в полной мере. Выводы и практические рекомендации логичны, соответствуют поставленным задачам, сформулированы на основании результатов исследования и принципов доказательной медицины, что подтверждает достоверность полученных данных. В работе решается задача, важная и актуальная для практического здравоохранения: определены клиничко-биохимические признаки, ассоциированные с наибольшим количеством метаболических нарушений при ожирении у детей – уровень витамина D менее 20 нг/мл, начало и продвижение пубертатного периода, а также индекс массы тела выше 3 стандартных отклонений от поло-возрастных нормативов.

