

ВІДГУК

на дисертацію Марциняка Степана Михайловича на тему: «Комплексне ортопедичне лікування хворих на вітамін-D-залежний та вітамін-D-резистентний рахіт», поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія.

В сучасній літературі описано значну кількість захворювань, що за клінічними проявами схожі з вітамін-D-дефіцитним рахітом. Ці стани отримали назву рахітоподібних захворювань. Всього описано більш ніж 30 самостійних нозологічних форм. Частота спадкових рахітоподібних захворювань за даними різних авторів складає 1 випадок на 12-20 тисяч дітей. Найбільше практичне значення мають вітамін-D-залежний рахіт та вітамін-D-резистентний рахіт. Вони відносяться до патологічних станів, які генетично-зумовлено порушують метаболізм кісткової тканини, порушують ріст та розвиток дітей.

На сучасному етапі розвитку науки під рахітоподібними захворюваннями розуміють генетично детерміновані спадкові захворювання, при яких внаслідок генетичної поломки порушується метаболізм вітаміну-D в організмі дитини. Встановлено, що вітамін-D відіграє важливу роль у проліферації і диференціації клітин усіх органів, тканин, у тому числі формених елементів крові, β -клітин підшлункової залози, імунокомпетентних клітин. Згідно з даними літератури останніх років вітамін-D приймає участь у регуляції функціональної активності багатьох органів і систем, в тому числі серцево-судинної, шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози, тощо. Найбільш відомо, що вітамін-D підтримує мінеральний обмін в організмі для нормального дозрівання кісткової тканини та широкого кола обмінних та фізіологічних процесів у ній. Вітамін-D регулює формування клітин кісткової тканини, синтез специфічних білків, ферментів та їх активність, процеси мінералізації кісток.

Дані захворювання, що характеризуються складними вадами в процесі метаболізму кісткової тканини і, як наслідок, порушеннями біомеханіки руху

внаслідок виникнення осьових деформацій кінцівок, тяжкими проявами остеопорозу та втратою функції ходьби та опори, які призводять до соціальної дезадаптації пацієнта, потребують більш поглибленого вивчення та аналізу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.

Дана робота є продовженням НДР «Вивчити структурно-функціональний стан та метаболізм кісткової тканини, розробити систему медикаментозної корекції та хірургічного лікування ортопедичних проявів у хворих на спадкові нефропатії» (2013-2015рр.), виконаної в ДУ «ІТО НАМН України» під №0112U005899, КПКВ 6561040 - «Фундаментальні розробки у сфері теоретичної та клінічної медицини», в якій автором визначено роль біохімічних досліджень в лікуванні ортопедичних проявів у хворих на спадкові нефропатії.

Мета дослідження.

Розробка нових підходів до діагностики й лікування хворих з ортопедичними проявами рахітоподібних захворювань (D-залежний рахіт та D-резистентний рахіт) шляхом вивчення клініко-рентгенологічних особливостей захворювання, їх систематизації, дослідження процесів метаболізму кісткової тканини, аналізу результатів консервативного та оперативного лікування. Відповідно до мети автор сформулював 9 завдань, які визначені вірно та повністю віддзеркалюють теоретичне спрямування та практичне вирішення роботи.

Задачі дослідження.

Задачі дослідження визначені вірно, відповідають заявленій меті і повністю віддзеркалюють практичне вирішення та теоретичне спрямування.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена на 281 сторінках машинописного тексту і складається з анотації, вступу, 6 розділів, висновків та практичних рекомендацій; ілюстрована 125 рисунками і 27 таблицями. Список використаних літературних джерел містить 315 номінацій, з яких 29 - кирилицею, 286 - латиною.

Основний зміст роботи

В першому розділі, «Сучасний погляд на патогенез формування вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту», який викладений на сторінках 29-73, проведений аналіз сучасного погляду на патогенез формування рахітичного процесу в залежності від типу вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту. Розглянуті питання кісткового обміну та метаболізму вітаміну-D в залежності від патогенетичної складової формування патологічного процесу.

Другий розділ – «Матеріали та методи дослідження», викладений на сторінках 74-82 - розкриває предмет дослідження - діагностику та лікування 236 пацієнтів з рахітоподібними захворюваннями.

У третьому розділі – «Клініко-рентгенологічні прояви рахітоподібних захворювань», який викладений на сторінках 83-110 – автор провів аналіз діагностичної цінності клініко-рентгенологічної картини ортопедичних проявів у пацієнтів з різними типами вітамін-D-залежного рахіту та вітамін-D-резистентним рахітом. Автором встановлено, що в більшості випадків картина рахітичного процесу дуже подібна, і тільки за невеликою кількістю клінічних ознак можна запідозрити той чи інший тип рахіту, а саме: при огляді пацієнта з вітамін-D-резистентним рахітом - відставання в рості, порушення ходи, поліурія, системний остеопороз, грубо-петляста структура кістки, деформація тазового кільця (картоне серце), трикутна форма епіфізів нижніх кінцівок, зони Лоозера, робоча гіпертрофія кортиkalного шару довгих кісток, нерівномірне розширення зон росту, відсутність зони енхондральної осифікації; вітамін-D-залежному рахіту притаманні більш загально рахітичні прояви раннього віку, такі як: неспокій, поганий сон, посмікування уві сні, двоконтурність зон росту. Клінічно диференціювати вітамін-D-залежний рахіт 1 типу від вітамін-D-залежного рахіту 2 типу можна керуючись тільки окремими проявами. Сплощення потиличної ділянки більш притаманне вітамін-D-залежному рахіту 1 типу, а раннє закриття

великого тім'ячка і кісткові виступи метафізу характеризують на користь вітамін-D-залежного рахіту 2 типу. Інші прояви, які ми вивчали в дітей з D-залежним та D-резистентним рахітом, були притаманні всім типам і формам рахіту, або не мали статистично значимих диференційних відмінностей.

У четвертому розділі – «Метаболізм кісткової тканини у хворих на рахітоподібні захворювання», який викладений на сторінках 111-137 – представлено результати вивчення показників кісткового обміну та його генетичних порушень у пацієнтів з рахітоподібними захворюваннями. Автором проведено вивчення обміну вітаміну Д, а також процесів кісткоутворення та кісткової резорбції в даного контингенту хворих, проведено генетичні дослідження, де виявлено неописану форму D залежного рахіту в поєднанні з порушенням формування колагену 1 типу (стор. 127).

У п'ятому розділі – «Лікування вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту», який викладений на сторінках 138-221 - представлено результати консервативного та оперативного лікування ортопедичних проявів вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту. Автором встановлено чітку залежність клініко-рентгенологічних проявів захворювання від нормалізації показників кісткового обміну. Мінімізовано наслідки генетичних пошкоджень на етапах фізіологічної трансформації вітаміну-D, що дозволило вплинути на покращення співвідношень між складними та багатогранними ланками кісткового обміну при рахітоподібних захворюваннях, значно зменшило випадки деформації кісток, покращило структуру кісток, сприяло нормальній роботі зон росту дитячого організму. На стрінці 220 автором представлено алгоритм діагностично-лікувальних міроприємств в залежності від характеру деформації нижніх кінцівок та резистентності до консервативного лікування.

У шостому розділі – «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» - проведений детальний аналіз і узагальнення результатів дослідження, що дали змогу визначити послідовність дій, які необхідні для встановлення діагнозу, визначення напрямку консервативної терапії та застосування методики

оперативного лікування відповідно до типу деформації нижньої кінцівки та віку пацієнта, за потреби в оперативному лікуванні.

Ступінь обґрутованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

У дисертаційній роботі опрацьована достатня кількість матеріалу, необхідна для отримання достовірних результатів. Вибір методик дослідження є обґрутованим. Статистично матеріал аналізувався за допомогою парної лінійної кореляції Пірсона, таблиць крос-табуляції, однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA.

Висновки роботи.

Висновки роботи сформульовані чітко і відповідають поставленим завданням.

Наукова новизна.

Вперше на сучасному рівні вивчено та проаналізовано весь доступний спектр показників біохімічних досліджень процесу метаболізму кісткової тканини при D-залежному та D-резистентному рапіті, а саме: кальцій іонізований, фосфор крові, кальцій загальний, кальцидіол, кальцитріол, паратгормон інтактний, остеокальцин, кальцій сечі (добовий), фосфор сечі (добовий), процеси кісткоутворення (P1NP), кісткової резорбції (B-CTx (β -Cross Laps)), включаючи генетичні дослідження порушенні рецепції до вітаміну-D та колагену 1 типу (VDR (vitamin D receptor), COL1 (collagen type I)), що поглибило уявлення про складно зрозумілі ланки патогенезу даних захворювань та дало можливість обґрунтувати вірне медикаментозне лікування цих пацієнтів.

Вперше встановлено, що порушення співвідношень між показниками кальцидіолу і кальцитріолу можна трактувати як діагностичну чи/та диференційно-діагностичну ознаку при виявленні вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рапіту (норма співвідношення в сироватці крові кальцидіолу до

кальцитріолу 1:1,34-1,37). Так, при вітамін-D-залежному рахіті 1 типу доведено зменшення рівня 1.25(OH)2D3 і, відповідно, порушення співвідношення кальцидіолу до кальцитріолу – 1:2; при вітамін-D-залежному рахіті 2 типу - 1:4,3; при вітамін-D-резистентному рахіті – 1:1,1.

Вперше встановлено, що втрата робочої функції рецепторів вітаміну-D при вітамін-D-залежному рахіті 2 типу не буває повною, тільки частина рецепторів перебуває в т.з. «сплячому» режимі, і в процесі патогенетично-спрямованої терапії, яка триває протягом 1,5-2 років, призводить до відновлення їх функції, про що свідчить зниження-нормалізація рівня та нормалізація співвідношень метаболітів вітаміну-D в сироватці крові.

Вперше на підставі вивчення порушень кісткового обміну запропоновано новий підхід до патогенетично-спрямованого медикаментозного лікування ортопедичних проявів D-залежного та D-резистентного рахіту. Доведено, що розроблена медикаментозна терапія достовірно нормалізує та врегульовує баланс між біохімічними показниками кісткового обміну, що, в свою чергу, позитивно впливає на покращення ортопедичного стану пацієнтів з рахітоподібними захворюваннями. Дані дослідження та запропонована медикаментозна терапія дозволила в 88,6% (101 пацієнт) випадках обійтись без оперативного лікування деформацій нижніх кінцівок при вітамін-D-залежному рахіті.

Встановлено, що, незважаючи на схожість клінічних ознак рахітичного процесу у більшості випадків, відставання в рості, порушення ходи, поліурія, системний остеопороз, грубо-петляста структура кістки, деформація тазового кільця (карткове серце), трикутна форма епіфізів нижніх кінцівок, зони Лоозера, робоча гіпертрофія кортиkalного шару довгих кісток, нерівномірне розширення зон росту, відсутність зони енхондральної осифікації є важливими диференційними клініко-рентгенологічними проявами у хворих з вітамін-D-резистентним рахітом. Вітамін-D-залежному рахіту притаманні: неспокій, поганий сон, посмікування уві сні, двоконтурність зон росту. Клінічно диференціювати вітамін-D-залежний рахіт 1 типу від вітамін-D-залежного рахіту

2 типу можна, керуючись окремими проявами, а саме: сплошення потиличної ділянки - ВДЗР 1 типу, а раннє закриття великого тім'ячка і кісткові виступи метафізу - ВДЗР 2 типу. Інші клініко-рентгенологічні прояви притаманні всім типам і формам рахіту, які вивчались, і не мають статистично значимих диференційних відмінностей.

На підставі ретроспективного аналізу та розробки нових методів хірургічного лікування запропоновано новий підхід до різних типів операцій, які в подальшому дали добре та задовільні результати в лікуванні багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок (зменшено кількість рецидивів багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок при вітамін-D-резистентному рахіті до 16,6%, порівняно з даними літератури - 29%). Встановлено, що для лікування багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок слід використовувати багаторівневі остеотомії з металоостеосинтезом гармівним блокуючим інтрамедулярним стержнем (після закриття зон росту) чи ростучим інтрамедулярним стержнем (при збереженні зоні росту). Використання накладних пластин (зокрема, з кутовою стабільністю) можливе лише при потребі фіксації однорівневої корекційної остеотомії.

Уточнено покази до застосування малоінвазивних методів лікування, контролюваного закриття зон росту при ранніх, що не піддаються консервативному лікуванню, деформаціях епіметафізарних ділянок навколо колінного суглоба, а саме: застосування восьми подібних пластин для «керованого росту» з метою виправлення одноплощинної деформації в процесі функціонування росткової зони у пацієнтів раннього віку (до 5 років).

Практична цінність отриманих результатів.

Встановлено, що у пацієнтів з вітамін-D-залежним рахітом діагностована не тільки варусна деформація стегон та гомілок у 86,7%, а й валгусна у 13,3%; антекурація стегна та гомілки зустрічається в 13,3%. В роботі доведено статистично значимі диференційні клініко-рентгенологічні прояви вітамін-D-

резистентного рахіту - відставання в рості, порушення ходи, поліурія, системний остеопороз, грубо-петляста структура кістки, деформація тазового кільця (карткове серце), трикутна форма епіфізів нижніх кінцівок, зони Loозера, робоча гіпертрофія кортиkalного шару довгих кісток, нерівномірне розширення зон росту, відсутність зони енхондральної осифікації. Вітамін-D-залежному рахіту притаманні неспокій, поганий сон, посмікування уві сні, двоконтурність зон росту. Клінічно диференціювати вітамін-D-залежний рахіт 1 типу від вітамін-D-залежного рахіту 2 типу можна, керуючись окремими проявами, а саме: сплющення потиличної ділянки більш притаманне ВДЗР 1 типу, а раннє закриття великого тім'ячка і кісткові виступи метафізу характеризують на користь ВДЗР 2 типу. Інші клініко-рентгенологічні прояви були притаманні всім типам і формам, і не мали статистично значимих диференційних відмінностей. Клініко-рентгенологічна картина рекомендована використовуватись лише як відзеркалення динамічних процесів в лікуванні спадково-зумовленого рахітичного процесу, і для диференційної діагностики може використовуватись лише за невеликою кількістю значимих клініко-рентгенологічних ознак.

Визначення біохімічних маркерів кальцій-фосфорного обміну (кальцій загальний та іонізований, фосфор, кальцій, кальцидіол, кальцитріол, паратгормон інтактний у крові, добова екскреція кальцію та фосфору з сечею), сучасних маркерів кісткоутворення (остеокальцин та пропептид колагену 1 типу (P1NP) крові) та кісткової резорбції (β -CTx (β -Cross Laps)), а також генетичних маркерів порушення рецепції до вітаміну-D та колагену 1 типу (VDR (vitamin D receptor), COL1 (collagen type I)) у хворих з вітамін-D-залежним і вітамін-D-резистентним рахітом дають можливість не тільки встановлювати діагноз, але й контролювати нормалізацію врегулювання балансу між показниками кісткового обміну, відзеркалюючи процеси метаболізму кісткової тканини у даного контингенту хворих, і нормалізуючи їх тим самим впливати на перебіг консервативного лікування ортопедичних проявів.

Запропоноване патогенетично-спрямоване медикаментозне лікування ортопедичних проявів вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту, яке полягає в застосуванні медикаментозної терапії, що нормалізує та врегулює баланс між біохімічними показниками кісткового обміну, позитивно впливає на покращення ортопедичного стану пацієнтів з рахітоподібними захворюваннями. Дані дослідження та запропонована медикаментозна терапія дозволила в 88,6% випадках обйтись без оперативного лікування деформацій нижніх кінцівок при вітамін-D-залежному рахіті, а також нормалізувати процеси зрошення після багаторівневих остеотомій в загально відомі терміни консолідації у пацієнтів з D-резистентним рахітом.

Уточнені покази до застосування різних типів операцій (в т.ч. нові та удосконалені методики) дають добре та задовільні результати в лікуванні багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок. За нашими спостереженнями для лікування багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок слід використовувати багаторівневі остеотомії з металоостеосинтезом блокуючим інtramедулярним стержнем (після закриття зон росту) чи ростучим інtramедулярним стержнем (при збереженні зоні росту). Використання накладних пластин (в т.ч. з кутовою стабільністю) має місце лише при потребі фіксації однорівневої корекційної остеотомії.

Застосування малоінвазивних методів лікування початкових деформацій епіметафізарних ділянок навколо колінного суглоба при рахітичних деформаціях, що не піддаються консервативному лікуванню, а саме - тимчасове блокування зон росту восьми подібними пластинами (т.з. контролюване призупинення функціонування зон росту, геміепіфізіdez, контролльований ріст) з метою виправлення одноплощинної деформації в процесі функціонування росткової зони рекомендовано застосовувати лише в пацієнтів раннього віку (до 5 років).

Повнота викладених наукових положень, висновків і рекомендацій в опублікованих працях.

За результатами дослідження опубліковано 22 статті у фахових наукових виданнях, які рекомендовані ДАК України, крім того - 7 закордонних статей, понад 10 тез у матеріалах з'їздів та конференцій. Отримано 2 патенти України.

Автореферат відображає основні положення дисертації. Матеріали роботи обговорено на 38 науково-практических форумах, з них - 8 за кордоном.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.

Принципових зауважень щодо її змісту та оформлення немає.

Під час рецензування роботи виникли запитання:

1. З метою визначення періодів рахіту крім клінічних проявів враховують рівні фосфору та лужної фосфатази, показники-котрих не зовсім вірно відображають зміни в кістках та інших органах. Які дослідження на Вашу думку треба проводити додатково.
2. Мали місце в Вашої практиці випадки метаболічної хвороби кісток недоношених. Які особливості їх лікування.
3. Доцільно лі призначати вітамін D дітям, котрі отримують кортикостероїди та протисудомні препарати. Яка дозировка потрібна.
4. Можливо лі застосування у дітей до 4 років, з метою корекції одноплоскостних деформацій кісток гомілки, крім тимчасового епіфізіодезу, інших методів, наприклад півціркулярний розтин окістя.

ВИСНОВОК

Таким чином, дисертаційна робота Марциняка Степана Михайловича «Комплексне ортопедичне лікування хворих на вітамін-D-залежний та вітамін-D-резистентний рахіт», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є закінченою самостійно виконаною науковою роботою, яка за сукупністю отриманих результатів вирішує актуальну наукову та практичну проблему, вносить нові дані в систему сучасних уявлень про біохімічні показники кісткового обміну, нові особливості в діагностиці, перебігу та лікуванні

ортопедичних проявів при вітамін-D-залежному і вітамін-D-резистентному рахіті. Методологічне забезпечення роботи відповідає поставленим задачам, які вирішені повністю, а мета досягнута. Наукові положення і висновки дисертаційної роботи обґрунтовані і достовірні. Вважаю, що робота відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 до дисертації, поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.21 – травматологія та ортопедія, а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Завідувач кафедри дитячої хірургії

Національної медичної академії

післядипломної освіти імені П.Д.Шупика

д.мед.н., професор



Підпис проф. Данилова О.А. засвідчує: