

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Починок Тетяни Вікторівни на дисертацію Остапенко Юлії Юріївни на тему «Оптимізація профілактики судинних порушень у дітей з дисплазією сполучної тканини та радіаційно обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС», що представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія.

**Актуальність теми.** Дисертаційна робота Остапенко Ю.Ю. присвячена вирішенню актуальної задачі педіатрії – покращенню профілактики судинних порушень у дітей – нащадків ліквідаторів аварії на ЧАЕС та із зон забруднення в наслідок аварії з дисплазією сполучної тканини (ДСТ), шляхом призначення вітаміну Д з метою корекції ендотеліальної дисфункції.

На сьогодні проблема ДСТ у дітей та підлітків є однією з актуальних для сучасної педіатрії. На жаль, точних даних щодо розповсюдженості ДСТ серед дитячого населення України немає. Проте, за останні роки кількість випадків цієї патології значно збільшилася не лише в Україні, а й в усьому світі. Остаточні причини цього явища не з'ясовані. Хоча, в літературі зустрічаються роботи, в яких висловлюються припущення, що формування ДСТ у дітей пов'язано з виникненням генетичних дефектів синтезу колагену в поколіннях та з передачею порушення за Менделевським типом успадкування по аутосомно-домінантному типу, з одного боку, а з іншого з появою спорадичних мутацій в генах внаслідок патогенного впливу на організм вагітної жінки та плоду в онтогенезі несприятливих чинників: погіршення екологічної ситуації (техногенні аварії та катастрофи), поганого харчування, стресів, порушення обміну мікроелементів та мінеральних речовин та інших.

Вроджені аномалії розвитку у дітей поряд із зовнішніми фенотиповими ознаками, які є проявом дисплазії сполучної тканини частіше виявляються у постраждалих внаслідок катастрофи на ЧАЕС. Крім того, діти з ДСТ мають низку диспластико-асоційованих порушень, провідне місце серед яких займає серцево-судинна патологія та у них у молодому віці розвивається атеросклеротичне ураження судин в наслідок розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД).

Підґрунтям до розвитку цих процесів у дітей – нащадків ліквідаторів аварії на ЧАЕС та із зон забруднення в наслідок аварії з дисплазією сполучної тканини дітей є порушення вітамінного, мінерального, ліпідного обмінів, активація окисного стресу та систем згортання крові та фібринолізу та інших. В останні роки доведено, що віт. Д, завдяки своїй багатогранній ролі, впливає на функціональну активність ССС, покращуючи ліпідний, енергетичний, мінеральний, вуглеводний обміни, приймає участь у ренін - ангіотензиновій взаємодії, метаболізмі оксиду азоту. Дослідженнями, проведеними у США, встановлено чіткий взаємозв'язок між низьким рівнем

25ОНД в периферичній крові і наявністю у хворих артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу та іншої патології серцево-судинної системи. Тому цілком обґрунтованою є доцільність проведення досліджень щодо впливу недостатньої забезпеченості вітаміном Д на стан ліпідного обміну, окисного стресу, адаптаційні можливості серцево-судинної та вегетативної систем у дітей з радіаційно-обтяженим анамнезом. Ці дослідження перспективні стосовно профілактики вітаміном Д серцево-судинних порушень у дітей з дисплазією сполучної тканини та радіаційно обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС.

Вищезазначене свідчить, що дисертація Остапенко Ю.Ю. є актуальною, сучасною, має теоретичне та практичне значення оскільки у роботі глибоко проаналізовано особливості клінічних проявів ДСТ у дітей з радіаційно обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС, проведена у цих дітей оцінка змін показників ліпідного обміну та маркерів ендотеліальної дисфункції, проаналізовані параметри функціонального стану судинної стінки за допомогою методу удосконаленої сфігмографії інформаційно-вимірювальним комплексом пульсо-кардіологічної діагностики, проведено кореляційний аналіз між показниками ЕКГ та сфігмографії і показниками ендотеліальної дисфункції та ліпідного обміну з наявністю вірогідних взаємозв'язків, проаналізована ефективність корекції препаратами вітаміну Д судинних порушень у дітей з радіаційно-обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС та з ДСТ.

**Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота Остапенко Ю.Ю. виконувалась під керівництвом доктора медичних наук, професора кафедри педіатрії №1 НМАПО ім. П.Л. Шупика Ошлянської Олени Анатоліївни, як фрагмент НДР «Дослідження ролі вітамін-Д залежних механізмів розвитку адаптаційних можливостей організму в критичні періоди дитинства та патогенезі хронічної соматичної патології у дітей» відділення хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», на підставі постанови Президії НАМН України від 10.12.2015 р. № 11/2, № державної реєстрації 01.16.U001202.

**Мета дослідження** полягала в підвищенні ефективності профілактики судинних порушень у дітей з ДСТ з радіаційно-обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС шляхом комплексної корекції ендотеліальної дисфункції з додатковим прийомом вітаміну D.

**Задачі дослідження** випливають з мети роботи. Дисертант вирішила уточнити особливості клінічних проявів ДСТ у дітей – нащадків ліквідаторів аварії на ЧАЕС та дітей із зон радіаційного забруднення території; визначила розповсюдженість СС порушень у дітей з радіаційно-обтяженим анамнезом; оцінити біохімічні показники ендотеліальної дисфункції та ліпідного обміну, вміст вітаміну Д в сироватці крові з – та без ДСТ; проаналізувати параметри

функціонального стану міокарду та судинної стінки за допомогою методу удосконаленої оцінки ЕКГ та сфігмографії інформаційно-вимірювальним комплексом пульсо-кардіологічної діагностики (ІВК ПКД) «Кардіо-пульс» у дітей з- та без ДСТ; виявити взаємозв'язок між показниками ЕКГ та сфігмографії за ІВК ПКД «Кардіо-пульс» з клінічними проявами судинних порушень, що мешкають на радіаційно-забрудненій території; оцінити ефективність корекції з прийому препаратів вітаміну Д у дітей з клінічними ознаками ДСТ судинних порушень, що мешкають на радіаційно-забрудненій території.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі Остапенко Ю.Ю. «Оптимізація профілактики судинних порушень у дітей з дисплазією сполучної тканини та радіаційно обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС».** Наукові положення, висновки, рекомендації, які наведені у дисертації є достовірними та обґрунтованими, базуються на достатньому обсязі клінічного матеріалу (проведено ретроспективний аналіз комплексного обстеження 211 дітей 6-17 років з 3 та 4 зон підвищеного радіаційного контролю. У роботі використані сучасні інформативні методи дослідження (клінічні, анамнестичні, біохімічні, інструментальні), проведена статистична обробка цифрового матеріалу, що дозволила автору досягти реалізації мети та вирішити завдання дослідження. Висновки дисертаційної роботи в повному обсязі розкривають основну ідею дослідження та відображають новизну наукових положень.

**Новизна наукових положень, висновків та рекомендацій.** На підставі комплексного клініко- інструментального дослідження дисертантом отримані нові дані, які дозволяють значно розширити уявлення щодо ризику формування ДСТ у дітей із зон забруднення внаслідок аварії на ЧАЕС. Найбільш загрозливими чинниками розвитку ДСТ є ускладнена вагітність, нефізіологічні пологи їх матерів, відсутність грудного вигодовування та профілактичного призначення вітаміну Д. Дисертантом доведено, що найбільш значний вплив на розвиток судинних порушень мають зміни вегетативної регуляції, порушення функції щитоподібної залози та наявність метаболічного синдрому у дітей з ДСТ.

Автор дисертації продемонструвала, що в якості біохімічних предикторів судинних порушень у дітей з ДСТ із зон підвищеного радіаційного контролю слід використовувати показники ЕД та зменшення вмісту  $\beta$ -ліпопротеїдів в сироватці крові.

Остапенко Ю.Ю. вперше для оцінки доклінічних кардіометаболічних змін, порушень серцевого ритму та судинного тону, моніторингу ЕД у дітей з ДСТ, що мешкають на радіаційно-забрудненій території внаслідок аварії на ЧАЕС, впровадила неінвазивну методику удосконаленої оцінки ЕКГ та сфігмографії за допомогою інформаційно-вимірювального комплексу

пульсо-кардіологічної діагностики.

Дисертант довів ефективність використання курсів вітаміну Д для корекції ЕД у дітей з зон підвищеного радіаційного контролю.

**Практичне значення результатів дисертаційного обстеження.**  
Науково-обґрунтовано доцільність використання створеної прогностичної моделі розвитку ССС патології у дітей, що мешкають в зоні радіаційного забруднення, на підставі даних анамнезу.

Автором доведено, що в якості клінічно значущого чинника розвитку ССС-уражень є ДСТ.

Результати роботи показали, що використання удосконалених методів оцінки ЕКГ 4 генерації та сфігмографії дозволяє виділяти дітей з підвищеним ризиком розвитку уражень ССС, яким доцільно проводити профілактику ССС патології, курсами препаратами вітаміну Д.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

В авторефераті та публікаціях дисертанта висвітлені всі розділи роботи.

За матеріалами дисертації Остапенко Ю.Ю. опубліковано 8 друкованих наукових робіт у фахових журналах, із них 6 статей (1-в міжнародних виданнях), рекомендованих ДАК МОН України. Отриманий 1 патент на корисну модель.

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертація Остапенко Ю.Ю. викладено на 192 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Науковий напрямок, дизайн, концептуальна модель та методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел (250 джерел, що займає 26 сторінки), 4 додатків. Роботу ілюстровано 19 таблицями та 8 рисунками.

Структура роботи відповідає загально прийнятим вимогам до тексту дисертації. Матеріали дисертації представлені послідовно, логічно.

При аналізі розділів дисертаційної роботи встановлено наступне.

Анотація за об'ємом і змістом відповідає вимогам МОН України (наказ №40 від 12.01.2017р.).

У вступі Остапенко Ю.Ю. детально обґрунтовує вибір теми дослідження, актуальність проблеми, представляє мету і задачі дослідження, об'єкт, методи та предмет дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів. Автор роботи вказує свій особистий внесок, апробацію наукових розробок та їх впровадження.

Огляд літератури (23 стор.) написаний з глибоким аналізом наведених джерел наукової інформації та присвячений стану ССС у дітей з ДСТ. Висвітлено загальне поняття дисплазії сполучної тканини у дітей та значення

окремих факторів зовнішнього середовища і нутрієнтів у розвитку її симптомокомплексу, лаконічно описані ураження серцево-судинної системи у дітей з ДСТ, описані механізми регуляції тону судин і порушення функції судин у дітей з ДСТ, представлені функціональні методи діагностики серцево-судинних порушень у дітей, з акцентом на їх область застосування, вказані існуючі шляхи корекції судинного тону з уточненням їх використання, підкреслено, що незважаючи на існування достатнього арсеналу засобів для ведення пацієнтів з ДСТ і корекції диспластико-асоційованих змін, корекція кальцієвого обміну в якості методу нормалізації функції судин при ДСТ ще не вивчались, що потребує подальших поглиблених досліджень.

Огляд літератури написано в дискусійному плані. В ньому висвітлені основні положення з вузлових питань дисертації, підкреслено невирішені завдання з даної проблеми.

Другий розділ «Науковий напрямок, дизайн, концептуальна модель та методи дослідження» (12 стор.) викладено повно та чітко.

Розділ 3 (20 стор.) «СС патологія у дітей з ДСТ із зон підвищеного радіаційного контролю та чинники, які впливають на її розвиток» — представлена детальна клінічна характеристика обстежених дітей, описано наявність у них ознак ДСТ, окремо проаналізовано клінічні прояви, що можуть бути пов'язані зі структурно - функціональними змінами серцево-судинної системи, наведено результати загально - клінічного та інструментального обстеження дітей, проведено порівняльний статистичний аналіз у дітей з - та без ознак ДСТ.

Також автором проаналізовано вплив профілактичного курсу вітаміну Д у ранньому дитинстві та формування змін серцево-судинної системи у дітей в подальшому. Виявлено, що у дітей, які не отримували вітамін Д в період найбільш інтенсивного фізичного та психоемоційного розвитку, а саме у ранньому дитинстві, спостерігались частіше зміни серцево-судинної системи, що підтверджено також математичним аналізом на підставі розрахунку прогностичних коефіцієнтів ризику розвитку серцево-судинної патології у дітей з ДСТ.

Розділ 4 (7 стор.) «Роль дисфункції ендотелію у формуванні патології серцево – судинної системи у дітей з ДСТ із зон радіаційного контролю». Автор дисертації представив цілеспрямоване лабораторне обстеження для уточнення патогенезу серцево-судинних змін у дітей і ролі у цьому процесі ендотеліальної дисфункції (L-аргінін, NO, 25(OH)D), також проведена оцінка співвідношення NO/L-аргінін.

Розділ 5 (29 стор.) «Аналіз стану ССС у дітей з ДСТ із зон підвищеного радіаційного контролю за допомогою інформаційно-вимірального комплексу «Кардіопульс»».

Висвітлює результати оцінки стану серцево-судинної системи у дітей з ДСТ за допомогою інформаційно-вимірального комплексу пульсо-кардіологічної діагностики «Кардіопульс».

Автор детально описує отримані результати інструментального обстеження дітей, порівнюючи показники у групі дітей з та без ДСТ, наводить референтні дані. Чітко уточнюються фактори, що можуть впливати на функцію серцево-судинної системи незалежно від наявності ДСТ, але при цьому дисертант акцентує увагу на тому, що наявність ДСТ обтяжує їх негативний вплив, фактори мають однонаправлений сумуючий ефект. Наведено результати кореляційного аналізу взаємозв'язків між показниками функціонального стану серцево-судинної системи і біохімічними показниками у дітей з ДСТ. Продемонстровані закономірності та докази наявності ознак дисфункції ендотелію у дітей з ДСТ та радіаційно обтяженим анамнезом.

Розділ 6 (11 стор.) «Ефективність профілактики порушень функціонального стану ССС у дітей з ДСТ із зон підвищеного радіаційного контролю шляхом призначення препаратів вітаміну Д» присвячений оцінці ефективності застосування вітаміну Д в профілактичних дозах протягом 3-х місяців для корекції змін інструментальних і лабораторних показників функціонального стану серцево-судинної системи у дітей з ДСТ та радіаційно обтяженим анамнезом.

Аналіз результатів проведених досліджень показав, що прийом вітаміну Д сприяв значному покращенню самопочуття дітей, зменшенню клінічних проявів з боку вегетативної нервової системи, функціональних порушень серцево-судинної системи, одночасно відмічене позитивний вплив препаратів вітаміну Д на лабораторні та інструментальні показники ендотеліальної дисфункції у обстежених дітей з ДСТ та радіаційно обтяженим анамнезом в динаміці. Доведено відновлення змінених взаємозв'язків між показниками ЕКГ за ІВК ПКД «Кардіо-пульс» і лабораторними параметрами стану системи L-аргінін-NO та наближення їх до тих, що притаманні здоровим дітям без ДСТ.

В розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» (20 стор.) автор проводить підсумок отриманих результатів, які вказують на те, що у дітей з ДСТ розвиваються поєднані метаболічні порушення ліпідного обміну та обміну оксиду азоту, які сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції та вегетативних порушень, а оцінка функції ендотелію є складною та малодоступною широкому колу клініцистів, тому застосування ІВК ПКД «Кардіопульс» є вагомою альтернативою. Доведено, що призначення препаратів вітаміну Д дітям з ДСТ сприяє підвищенню його вмісту в сироватці крові, суттєвому зменшенню частоти виявлених клінічних проявів порушень серцево-судинної системи та вегетативної регуляції, водночас з нормалізацією електрофізіологічних показників та біохімічних показників ендотеліальної дисфункції (LA, NO, LA/NO).

Висновки (їх 7) завершують викладення дисертаційного матеріалу.

Практичні рекомендації написані добре, відповідають завданням дослідження.

Список літературних джерел налічує 250 посилань. Перелік складений відповідно до сучасних стандартів, містить літературні джерела переважно останніх років.

**Автореферат** за змістом цілком відповідає дисертаційній роботі та є оформленим згідно до вимог ДАК МОН України.

**При рецензуванні роботи в порядку дискусії виникли зауваження та запитання.**

**Зауваження:**

1. В роботі не обґрунтована доза вітаміну D<sub>3</sub> (2000 МО) та термін його призначення (3 місяці) для профілактики судинних порушень у дітей з радіаційно обтяженим анамнезом
2. Відсутні подальші рекомендації стосовно профілактики судинних порушень у обстежених груп дітей.

**Запитання:**

1. Поясніть, будь-ласка, відповідно до сучасних теорій патогенез розвитку ендотеліальної дисфункції. Як Ви вважаєте: «Що є провідною ланкою в патогенезі розвитку ендотеліальної дисфункції у дітей з радіаційно обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС?».
2. Який механізм профілактики ендотеліальної дисфункції вітаміном D та на якому рівні відбувається корекція функції ендотелію?
3. Чи вважаєте Ви курс профілактичної дози вітаміну D протягом 3 місяців достатнім для корекції виявлених змін?

Вищезазначені зауваження та запитання не є принциповими.

Вони не впливають на загальну позитивну оцінку наукової роботи і носять рекомендаційних характер.

## **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Остапенко Юлії Юріївни «Оптимізація профілактики судинних порушень у дітей з дисплазією сполучної тканини та радіаційно обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС» є завершеною науково-дослідною роботою і присвячена важливій і не вирішеній задачі педіатрії – підвищенню ефективності профілактики судинних порушень у дітей з клінічними проявами ДСТ та із зон забруднення внаслідок аварії на ЧАЕС шляхом призначення препаратів вітаміну D. Дисертаційна робота за актуальністю теми, сучасними методами дослідження, обсягом клінічних спостережень, отриманими результатами, які потребують широкого впровадження, їх новизною, інформативними висновками та практичними рекомендаціями повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження

наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567 (із змінами та доповненнями, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року), що пред'являються до дисертацій, представлених на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

7 жовтня 2020 року

Професор кафедри педіатрії №1  
НМУ імені О.О. Богомольця  
доктор медичних наук, професор

*Точина* Т.В. Починок



*вх 097 20р*