

ВІДГУК

офіційного опонента – завідувачки кафедри педіатрії № 2 медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Шевченко Наталі Станіславівни на дисертаційну роботу Остапенко Юлії Юріївни «Оптимізація профілактики судинних порушень у дітей з дисплазією сполучної тканини та радіаційно обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС», що подана до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Актуальність теми дисертації. Дисертаційна робота Остапенко Юлії Юріївни «Оптимізація профілактики судинних порушень у дітей з дисплазією сполучної тканини та радіаційно обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС» присвячена актуальній проблемі педіатрії: профілактики судинних порушень у дітей з дисплазією сполучної тканини (ДСТ).

На сьогодні дисплазія розглядається як генетично детерміноване порушення розвитку сполучної тканини в ембріональному і постнатальному періодах, яке характеризується дефектами волокнистих структур і основної речовини сполучної тканини (колаген різних типів, фібриліну, тенаскіну, глікопротеїдів, протеогліканів і фібробластів та ін.), виникненням розладів гомеостазу на тканинному, органному і організменому рівнях у вигляді різних морфо-функціональних порушень вісцеральних і локомоторних органів з прогресивним перебігом, що визначає особливості асоційованої патології, а також фармакокінетики і фармакодинаміки ліків.

В основі дисплазії сполучної тканини (ДСТ) лежать успадковані мутації генів, що кодують синтез і просторову організацію колагену, структурних білків і білково-вуглеводних комплексів, а також мутації генів ферментів і кофакторів до них. Доведено роль генів рецепторів ростових факторів, зокрема TGF- β (transforming growth factor- β) і матричних металопротеїназ (ММП).

Критичним періодом проявів ДСТ є підлітковий вік, коли приріст кількості ознак неспроможності сполучної тканини може становити більше 300%, а у віці понад 35 років основне значення мають ускладнення диспластичних синдромів, що визначає інвалідизацію пацієнтів і летальність.

Численні вітчизняні та закордонні джерела підтверджують важливе значення проблеми недиференційованої ДСТ у зв'язку з її широкою розповсюдженістю, різноманітністю проявів, важкістю і прогресуванням несвоєчасно діагностованих, а, відповідно, нелікованих форм. Постійно зростаюча частота патологічних станів, пов'язаних з ДСТ, обумовлена впливом низки факторів, в тому числі екзогенних. На початку 21 століття з'явилися роботи (B.Steinmann із співавторами, 2003 р., та інші), які довели, що різноманітність клінічних проявів ДСТ неможливо пояснити лише мутацією різних генів. Так, поліморфізм фенотипу при синдромі Елерса-Данлоса лише у 11,5 % випадків обумовлений генетичними дефектами, в інших – пов'язаний з дією факторів зовнішнього середовища: фізичними, хімічними, інфекційними, психогенними та ін.. Тому, вибір напрямку дослідження, яке рецензується, щодо вивчення закономірностей перебігу проявів ДСТ у дітей із радіаційно-обтяженим анамнезом, є дуже актуальним.

Сполучно-тканинна дисплазія – це проблема полісистемної патології та багатьох спеціалістів. Медична і соціальна значущість хронічної диспластикозалежної патології зобов'язує лікарів-педіатрів проводити діагностику наявності змін внутрішніх органів і систем гомеостазу вже при перших проявах і починати профілактику подальшого прогресування, зменшувати вплив несприятливих факторів.

Незважаючи на чисельні розробки, проблема ДСТ є остаточно невирішеною, не містить жорстких алгоритмічних рішень. Тривають пошуки маркерів раннього розвитку диспластико асоційованих патологічних станів, перш за все життєво важливих органів і систем. Уточняється інформація про «придбані ДСТ», які характеризуються впливом несприятливих факторів на

плід у період внутрішньоутробного розвитку. Підкреслюється роль обмінних процесів у розвитку ДСТ.

Одним з найбільш частих синдромів ДСТ є синдром вегетативної дисфункції, який може розглядатись як обов'язковий компонент диспластичного типу. При цьому вираженість диспластичних змін поєднується з важкістю процесів дезадаптації регуляторних механізмів і зниженням стресової стійкості організму дитини. Хронічний дезадаптивний синдром обумовлює раннє формування і важкий перебіг патології серцево-судинної, дихальної та травної систем.

Кардіоміопатія при ДСТ не має специфічних суб'єктивних симптомів і клінічних проявів, що, можливо і обумовлює невирішеність цього питання. Закордонні науковці об'єднали диспластичні прояви з боку серця (малі структурні аномалії, аритмічний синдром, судинний синдром) в один патологічний стан – «метаболічна кардіоміопатія». Підкреслюється, що метаболічні розлади у пацієнтів із ДСТ обумовлюють диспластикозалежні ускладнення. Серед них найбільш загрозливим з точки зору подальшого формування патології серцево-судинної системи є формування ендотеліальної дисфункції, яка розглядається як ключовий момент формування хронічних патологічних станів. В цілому, літературні дані про порушення при різних клінічних варіантах ДСТ мають неоднозначний, іноді суперечливий характер, що, безумовно, вимагає їх вивчення.

Іншим аспектом проблеми, яка розв'язується автором в роботі, є оцінка стану серцево-судинної системи, а також можливість діагностики розвитку ендотеліальної дисфункції, шляхом застосування неінвазивних, загальнодоступних інструментальних методів, які здатні надати інформацію без використання біохімічних маркерів.

Відомо, що ДСТ - стан, при якому не існує етіологічного лікування. В основі терапевтичних заходів при ДСТ лежать немедикаментозні (корекція постави, функції зору, тощо), метаболічні методи (стимуляція колагеноутворення) та симптоматична терапія. Серед них широко

обговорюється широкий спектр мікро- та макроелементів, препарати кальцію і вітаміну Д. Схеми призначення цього вітаміну розроблені Європейською спілкою дитячих ендокринологів, але чітких підходів щодо комплексної реабілітації та багаторівневої профілактики прогресування змін на тлі ДСТ не існує на сьогодні.

Таким чином, дисертацію Остапенко Ю.Ю. можна вважати актуальною і перспективною, яка має важливе медико-соціальне значення.

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

Дисертаційна робота була фрагментом 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», яка виконувалась на підставі постанови Президії НАМН України від 10.12.2015 р. № 11/2, № держ. реєстрації 01.16.U001202.

Наукова новизна отриманих результатів. Наукова новизна роботи полягає в отриманні нових та систематизації відомих даних щодо основних клініко-патогенетичних характеристик клінічних проявів ДСТ та змін з боку ССС у дітей-нащадків ліквідаторів наслідків аварії та із зон забруднення внаслідок аварії на ЧАЕС та механізмів їх формування. Відокремлені несприятливі чинники розвитку ДСТ у дітей з радіаційно-забруднених територій з числа анамнестичних даних, встановлено поєднане формування окремих симптомів при ДСТ. Врахування їх у дітей дозволить оптимізувати діагностичний процес, прогнозувати подальший перебіг, максимально індивідувати підходи до лікування.

Теоретичне значення результатів визначається тим, що автор, застосувавши комплексний підхід, відокремила показники гомеостазу, поєднані із формуванням диспластико-залежних ускладнень. Продемонстровано, що в якості біохімічних предикторів судинних порушень у дітей з ДСТ із зон підвищеного радіаційного контролю можуть

використовуватися показники ЕД та зменшення вмісту β -ліпопротеїдів в сироватці крові. Вперше для оцінки ССС, виявлення і моніторингу ЕД у дітей впроваджена неінвазивна методика удосконаленої оцінки ЕКГ та сфігмографії за допомогою ІВК ПКД «Кардіо-пульс». ІВК ПКД «Кардіо-пульс» завдяки більш детальній комп'ютеризованій математичній обробці даних зареєстрованої 12-канальної ЕКГ та сфігмограми вперше дозволив винайти доклінічні кардіометаболічні зміни, порушення серцевого ритму та судинного тону, ознаки ЕД у дітей з ДСТ, які мешкають на радіаційно-забрудненій території внаслідок аварії на ЧАЕС. Отримано деклараційний патент, який підкреслює наукову новизну і теоретичне значення дослідження.

Практичне значення одержаних результатів визначається розробленою прогностичною моделлю, яка дозволяє на підставі загальнодоступних даних анамнезу виявити серед дітей, що мешкають в зоні радіаційного забруднення, групу ризику щодо розвитку серцево-судинних ускладнень. Автором обгрунтовано доцільність використання клінічно значущого незалежного чинника, а саме - наявності у них клінічних ознак ДСТ. Отримані результати дисертаційної роботи показали, що застосування удосконалених методів оцінки ЕКГ 4 генерації та сфігмографії може дозволити без використання специфічних біохімічних досліджень виділити групу дітей з підвищеним ризиком розвитку уражень ССС, яким доцільно проводити профілактику вторинної серцево-судинної патології, навести основні її шляхи.

Доведено, що підвищити ефективність корекції ендотеліальної дисфункції та зменшити ризик розвитку серцево-судинних зсувів у дітей з ДСТ можливо за рахунок використання метаболічної корекції препаратів вітаміну Д. Позитивна динаміка інструментальних показників дозволила автору результати дослідження широко впроваджувати в практику роботи педіатричних обласних та міських дитячих лікарень: КНП «ОКДЛ» КОР кардіоревматологічне відділення, КНП «Херсонська ДОКЛ» ХОР, КНП ОДЛ

м. Мукачево Закарпатської області, Дитяча обласна лікарня, педіатричне відділення №1 м. Вінниці, соматичне відділення КНП СОР «Обласна клінічна лікарня», Волинське обласне територіальне медичне об'єднання м. Луцьк, ТОВ «Медикгруп».

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 8 друкованих наукових робіт у фахових журналах, із них 6 статей (1 - в міжнародних виданнях). Отриманий 1 патент на корисну модель. Основні положення дисертаційної роботи знайшли своє відображення у авторефераті.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. Результати дослідження, їх вірогідність обумовлені застосуванням клінічних та сучасних лабораторних і інструментальних 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 підставі аналізу достатнього об'єму архівних історій хвороби (ретроспективний аналіз), достатній кількості обстежених дітей (139 пацієнтів 6 – 17 років). Об'єм проведених досліджень достатній для аналізу і узагальнення одержаних результатів. При статистичній обробці матеріалу були використані адекватні методи параметричної статистики, непараметричні критерії, що використовуються в біології та медицині, із застосуванням методів варіаційної статистики, кореляційного та кореляційно-регресійного аналізу. Порівняння середніх величин проводилось з використанням параметричних та непараметричних методів, статистично значущою різниця вважалась при рівні похибки до 5% ($p < 0,05$). Прогностична оцінка змін з боку ССС базувалась на визначенні факторів ризику з розрахунком відносного ризику

(OR, 95% довірчий інтервал). Отримані результати стали основою для прогностичної оцінки комбінації факторів ризику.

Дисертаційна робота викладена на 192 сторінках тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 250 наукових праць і займає 26 сторінок. В переліку переважна більшість джерел (78,4 %) останнього десятиріччя, що підтверджує актуальність обраної теми дослідження. В дисертації 4 додатки, що налічують 9 сторінок. Робота ілюстрована 8 рисунками і 19 таблицями. Розширена анотація представлена українською та англійською мовами.

Структура дисертації. Дисертація побудована за класичною схемою. У вступі Остапенко Юлія Юріївна обґрунтовує актуальність обраної проблеми, чітко визначена мета, основні завдання. Автор вказує наукову новизну та практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, представлені апробація результатів роботи, публікації. Мета відповідає темі роботи. Задачі в цілому відображають вибрані напрямки дослідження.

В аналітичному огляді літератури (23 стор.) надано характеристику стану серцево-судинної системи у дітей з ДСТ та міститься 5 підрозділів. В них наведені сучасні дані світової та вітчизняної літератури щодо загальної характеристики поняття дисплазії сполучної тканини у дітей та значення окремих факторів зовнішнього середовища і нутрієнтів у розвитку її симптомокомплексу. Дані сучасні уявлення про ураження серцево-судинної системи у дітей з ДСТ, механізми регуляції тону судин і порушення функції судин у дітей з ДСТ, функціональні методи діагностики серцево-судинних порушень у дітей з ДСТ, шляхи корекції судинного тону у дітей з дисплазією сполучної тканини. Також надані дані щодо розповсюдженості вітаміну D, характеристики тих предикторів, на фоні яких розвивається його дефіцитний стан.

Зауваження: наведено літературні дані щодо окремих питань менеджменту ДСТ, які в подальшому не вивчались в роботі. Це перевантажує даний розділ.

Розділ 2 (12 стор.) характеризує направлення досліджень, містить ретельний опис матеріалів та методів дослідження.

Для вирішення основних задач дослідження автором було проведено ретроспективний клініко-анамнестичний аналіз даних комплексного обстеження 211 дітей із 3 та 4 зон підвищеного радіаційного контролю. На II етапі у 139 дітей 6-17 рр. проаналізовані дані реоенцефалографії (РЕГ), реовазографії кінцівок, доплерографії судин верхніх кінцівок, ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та позачеревного простору, щитоподібної залози, серця. У розділі наведено науковий напрямок, дизайн дослідження, ретельно представлено методи, які застосовувались при виконанні дисертації. Методи, що застосовувались, затверджені Комісією з біоетики, охарактеризована система статистичної обробки отриманих результатів.

Основна характеристика стану серцево-судинної системи у дітей із обтяженим радіаційним анамнезом представлена в **розділі 3** (20 стор.) і містить порівняльну характеристику параметрів відносно наявності ознак ДСТ. Показано, що частота найбільш поширених клінічних ознак ДСТ у дітей відповідала основним фенотиповим рисам її симптомокомплексу. Автор встановила, що у 61 (83,5 %) дітей з клінічними ознаками ДСТ спостерігалось поєднання деформацій опорно-рухового апарату з морфологічними змінами внутрішніх органів: серцево-судинної, біліарної та сечовивідної системи. Аналіз анамнестичних даних дозволив дійти висновку, що серед дітей з ДСТ обтяжений сімейний анамнез виявлений вірогідно частіше ($p < 0,05$): у 58 (79,45 %) дітей, тоді як у дітей без клінічних ознак ДСТ всього у 5 (13,88 %) обстежених. Обтяжений перинатальний анамнез, захворювання кістково-м'язової системи, ССС та ендокринних органів переважали у дітей з зон радіаційного контролю, що мали прояви ДСТ.

В розділі представлено ретельний, дуже уважний до дрібниць, аналіз фенотипових та клінічних проявів ДСТ, що дозволило автору ґрунтовно розподілити пацієнтів на групи для подальшого порівняння.

В другому підрозділі автором наводяться клінічні прояви серцево-судинних порушень у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, надані дані інструментальних досліджень, первинна характеристика електрофізіологічних параметрів. Автором також в цьому розділі подається прогностична модель ризику розвитку патології ССС у дітей з ДСТ.

Зауваження: при порівнянні окремих показників не наводяться інтервали вірогідності, що не дозволяє відокремити достовірні закономірності різних клініко-діагностичних параметрів у обстежених дітей.

Розділ 4 (7 стор.) присвячений аналізу параметрів дисфункції ендотелію та їх впливу на формування патології серцево-судинної системи у дітей з ДСТ із зон радіаційного контролю. Даний розділ визиває найбільший інтерес з точки зору клінічної медицини і патогенетичного обґрунтування формування серцево-судинних розладів у дітей, що не мають окресленого захворювання серцево-судинної системи. Отримані дані про більші рівні L-аргініну крові та оксиду азоту при зменшенні їх співвідношення у дітей із ДСТ є підставою для більш ретельного вивчення стану ендотелію при ДСТ у дітей на тлі статевого дозрівання. Додаткові питання щодо значущості зазначених факторів виникають при аналізі дітей із ендокринною патологією. Автором встановлено, що у пацієнтів із ДСТ розвиваються поєднані метаболічні порушення ліпідного обміну та обміну оксиду азоту, які сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції та вегетативних порушень. Автор зазначає, що оцінка функції ендотелію таким способом була складною та є малодоступною для широкого кола клініцистів, тому продовжуються пошуки неінвазивних методів її інструментального дослідження, застосування яких сприятиме вдосконаленню профілактики патологічних процесів ССС у дітей з клінічними ознаками ДСТ.

Саме в **розділі 5** (29 стор.) наводиться оцінка стану серцево-судинної системи у дітей з дисплазією сполучної тканини із зон підвищеного радіаційного контролю за допомогою інформаційно-вимірjuвального комплексу «Кардіо-пульс». Узагальнюючи результати аналізу регуляції функцій серця за даними ЕКГ, зареєстрованої ІВК ПКД у дітей із зони радіаційного контролю, автор відзначає, що приховані порушення різного ступеня виразності спостерігались як у дітей з ДСТ, так і в дітей без ДСТ, але в дітей з ДСТ вони більш виражені, особливо у пацієнтів підліткового віку, що потребує проведення додаткових профілактичних заходів. Виявлення змін у дітей без ДСТ може свідчити, що вплив іонізуючого випромінювання в процесі онтогенезу є незалежним чинником порушень стану ССС у дітей. Під час оцінювання психоемоційного стану за результатами проведеного аналізу встановлено частіші психоемоційні порушення при ДСТ. В розділі показані особливості взаємозв'язків між показниками функціонального стану серцево-судинної системи та біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції у дітей з дисплазією сполучної тканини та проведений аналіз факторів, що впливають на частоту проявів патології серцево-судинної системи у дітей з дисплазією сполучної тканини із зон підвищеного радіаційного контролю

Наведені у розділі результати дослідження вказують на ретельне ведення документації, яке дозволило Остапенко Ю.Ю. статистично оцінити масштабні математичні дані та правильно їх інтерпретувати.

Зауваження: було б доцільно згрупувати окремі показники дослідження для системного аналізу даних з метою отримання основних патогенетичних закономірностей змін в міокарді і судинному тонусі.

На особливу увагу заслуговує **розділ 6** (11 стор.), де автор характеризує ефективність профілактики порушень функціонального стану серцево-судинної системи у дітей з ДСТ із зон підвищеного радіаційного контролю шляхом призначення препаратів вітаміну Д. Наведені провідні показники варіабельності ритму серця, стану міокарду та пульсової хвилі за даними

оцінки ЕКГ за допомогою ІВМ ПКД ПАК «Кардіо-пульс» у дітей з ознаками ДСТ після профілактичного курсу вітаміну Д.

Зауваження: Було б доцільно навести сучасні принципи призначення вітаміну Д, згідно яким обрано режим його використання в даному дослідженні.

В розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», який викладений на 20 стор., автор аналізує одержані дані, узагальнює всі результати власних досліджень. В ньому детально проводить порівняння отриманих особистих даних з літературою. Чітко показаний діагностичний пошук, що був проведений автором.

Висновки (8) та практичні рекомендації (3) логічно витікають з матеріалів роботи, відповідають поставленим завданням і мають важливе наукове та практичне значення.

В роботі повністю вирішено поставлені завдання і реалізована мета. Автореферат відповідає змісту дисертації, викладений згідно вимогам до його написання.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендації забезпечена:

- використанням сучасних методів дослідження, адекватних поставленим завданням;
- використанням комплексного підходу до обстеження пацієнтів;
- вірогідністю отриманих даних на підставі математичного аналізу, правильної методичної інтерпретації.

Недоліки, зауваження і побажання.

Принципових зауважень по суті представленої роботи немає. Перелічені зауваження та побажання не впливають на цінність роботи та не знижують науково-практичного значення проведених дисертантом досліджень.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою хотілось би ознайомитись з думкою автора щодо наступних питань:

1. В групі дітей із ДСТ Ви отримали дані про більш високі рівні оксиду азоту та L-аргініну. Чи були встановлені зв'язки даних показників із параметрами функціонального статусу міокарду (фракції викиду) за даними УЗД серця?
2. Як Ви вважаєте, які фізіологічні ефекти вітаміну Д позитивно впливають на функцію ендотелію судин?
3. Якими настановами ви керувалися при виборі дози і тривалості курсу вітаміну Д?
4. Ви пов'язуєте низькі рівні вітаміну Д у обстежених дітей із відсутністю профілактики і додаткової саплементації. Чи є це одним причинним фактором дефіцитного статусу вітаміну Д?

Значущість отриманих результатів для науки та практики.

Представлена дисертаційна робота має важливе наукове значення – отримано нові дані щодо розповсюдженості ДСТ у дітей з обтяженим радіаційним анамнезом, встановлено нові фактори розвитку серцево-судинних порушень та ендотеліальної дисфункції у дітей з ДСТ, шляхи вчасної неінвазивної діагностики, можливих шляхів профілактики.

Розроблено прогностичну шкалу оцінки значущих анамнестичних і клінічних факторів для виявлення підвищеного ризику розвитку функціональних порушень серцево-судинної системи у дітей з ДСТ. В випадку отримання кількості балів більше 0 за запропонованим опитувальником, пацієнти мають підвищений ризик порушень серцево-судинної системи у дітей і вимагають проведення профілактичних заходів.

Розроблені методи прогнозування і профілактики розвитку серцево-судинних ускладень у дітей з ДСТ показані для застосування в практичній діяльності лікарі-педіатрів та лікарів загальної практики – сімейної медицини.

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, яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Ошлянської Олени Анатоліївни. В дисертації вирішено одну із актуальних задач педіатрії – підвищення ефективності профілактики судинних порушень у дітей з DST з радіаційно-обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС шляхом комплексної корекції ендотеліальної дисфункції з додатковим прийомом вітаміну Д.

За актуальністю, об'ємом проведених досліджень, новизною одержаних результатів, їх теоретичним і практичним значенням дисертаційна робота «Оптимізація профілактики судинних порушень у дітей з дисплазією сполучної тканини та радіаційно обтяженим анамнезом внаслідок аварії на ЧАЕС» повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р та № 656 від 19.08.15р. щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор – Остапенко Юлія Юріївна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.10 – “педіатрія”.

Завідувачка кафедри педіатрії № 2
медичного факультету Харківського
національного університету імені В.Н.Каразіна,
доктор медичних наук,
старший науковий співробітник



Н.С. Шевченко

08.10.20р.

*Ліднице доктора медичних наук Шевченко Н.С.
завіреши
іменем проф. Таращук Н.М.*

вх. 09 х 20