

РЕЦЕНЗІЯ

рецензента члена-кореспондента НАМН України професора Бекетової Галини Володимирівни на дисертаційну роботу пошукувача кафедри педіатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика Кульчицької Єви-Емілії Богданівни “Клініко-діагностичне значення дисліпідемій у дітей для прогнозування серцево-судинних уражень”, подану на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 “Педіатрія”, спеціалізація “Педіатрія”, галузь знань 222 “Охорона здоров’я”

Актуальність обраної теми дисертації. На сьогодні серцево-судинна патологія, а також цукровий діабет, пухлини та хронічні обструктивні захворювання дихальної системи, входять до т.з. неінфекційних хвороб, що щорічно призводять до 63% летальних втрат у світі. За даними Європейського Бюро ВООЗ, саме Україна посідає перше місце серед європейських країн по розповсюдженості та смертності від серцево-судинної патології.

Як відомо, основною причиною кардіо-васкулярних захворювань є атеросклероз, який починається ще в дитячому і підлітковому віці, повільно прогресує і, зазвичай, клінічно проявляється в середньому віці або пізніше. У розвитку атеросклерозу виявлено багато факторів ризику, таких як гіперхолестеринемія, модифіковані ліпопротеїни, гіпертонія, інфекційні захворювання та тютюнопаління. Незважаючи на те, що раніше атеросклероз вважався хворобою накопичення ліпідів, протягом останніх десятиліть з’явилося нове розуміння патогенезу захворювання завдяки інноваційним підходам до вивчення взаємодій клітин артеріальної стінки, а також змін в метаболізмі ліпідів. Існуючі дані свідчать про те, що первинну профілактику атеросклеротичних захворювань слід починати саме в дитячому віці. Виявлення дітей групи ризику щодо атеросклерозу може сприяти ранньому втручанню для зменшення атеросклеротичного процесу, тим самим запобігаючи або відстрочуючи формування серцево-судинних захворювань.

На сьогодні встановлено, що не тільки спадкова, генетично обумовлена гіперхолестеринемія (сімейна гіперхолестеринемія) (СГ), яка

супроводжується підвищенням рівня ліпопротеїнів низької щільності, викликає передчасний атеросклероз і захворювання серця та судин, але й негенетична гіперхолестеринемія має безпосередній зв'язок з розвитком цих соціально-значущих захворювань. Виявлення дітей групи ризику по розвитку атеросклерозу, може дозволити вчасно вжити заходів для зменшення атеросклеротичного процесу, попередити або уповільнити формування серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда, інсульт і периферичні хвороби судин в дорослому віці.

На даний момент є недостатньо епідеміологічних даних щодо поширеності дисліпідемій і, зокрема, сімейної гіперхолестеринемії в дитячому і підлітковому віці. Відсутні алгоритми необхідних обстежень, а, відповідно, і профілактичних та лікувальних заходів у дітей та підлітків в Україні. Тому визначення груп підвищеного ризику щодо раннього формування кардіоваскулярної патології, пошук ефективних маркерів для визначення доклінічних ознак уражень серцево-судинної системи у таких дітей, забезпечення їх нормального фізичного розвитку та високого рівня якості життя, свідчать про своєчасність, актуальність та перспективність вибраного напрямку дослідження

Метою дисертаційної роботи Кульчицької Є.-Е. Богданівни було обрано удосконалення діагностики та профілактично-лікувальних заходів щодо уражень серцево-судинної системи у дітей з дисліпідеміями на основі оцінки клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних впливу атерогенних факторів.

Для вирішення поставленої мети використані клініко-анамнестичні, біохімічні, інструментальні та аналітико-статистичні методи дослідження.

Сформульовані задачі дослідження відповідають меті роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії НУОЗ України імені П. Л. Шупика «Дисліпідемічні патерни в

дитячому віці: особливості діагностики, прогнозування та моніторингу ефективності профілактично-лікувального комплексу» (номер державної реєстрації 0121U113300, 2022-2024 рр.).

Отримані результати роботи мають наукову новизну та підтверджені патентом України на корисну модель.

Дисертанткою доповнено наукові дані щодо фізичного розвитку дітей з дисліпідемією, в тому числі, із сімейною гіперхолестеринемією. У цих дітей виявлено статистично достовірно вищу масу тіла та ІМТ у порівнянні зі здоровими однолітками.

В науковій роботі вперше в Україні досліджено якість життя та енерговитрати на фізичну активність у дітей з дисліпідеміями, в т.ч. із сімейною гіперхолестеринемією.

Автором вперше в Україні були вивчені особливості змін якісного та кількісного складу харчового раціону та дієтичного комплаєнсу у дітей з дисліпідемією та сімейною гіперхолестеринемією. Оскільки пацієнти в усіх вікових категоріях не можуть самостійно досягти збалансованого режиму харчування, вони вимагають більш прискіпливого медичного супроводу та регулярного моніторингу з боку лікаря.

Уперше в Україні проведений комплексний аналіз складу ліпідів сироватки крові, рівня концентрації аполіпопротеїну A1 і В, ліпопротеїну (а) та маркеру-предиктору мікрокальцифікації dp-us MGP білка у хворих на сімейну гіперхолестеринемію. Доведено, що у всіх пацієнтів із СГ був значно підвищений рівень ліпопротеїну (а), що обґрунтовує використання цього показника для стратифікації кардіоваскулярного ризику для пацієнтів із СГ.

Уперше в Україні у дітей з дисліпідеміями і сімейною гіперхолестеринемією проведено комплексні клініко-інструментальні дослідження стану серцево-судинної системи (визначення товщини комплексу інтима-медіа каротидної артеріальної судини, жорсткості стінки

магістральних артерій, оцінені особливості морфо-функціонального стану серця).

Уперше в Україні проведений інтегральний аналіз взаємозв'язку показників харчового профілю, якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, енерговитрат на фізичну активність, даних розширеного ліпідного профілю, dp-uc MGP білка та результатів інструментального обстеження зі створенням статистичної моделі з предикторами ураження серцево-судинної системи, що стало основою для розробки профілактично-лікувальну програму для попередження ураження серцево-судинної системи у дітей з групи підвищеного ризику.

Дисертанткою отримані обґрунтовані наукові дані щодо рівня mGLA-білка як маркера кальцифікації судинної стінки та ліпопротеїну (a) для стратифікації пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією.

Практичне значення одержаних результатів.

Автором розроблені рекомендації щодо диференційованого підходу до діагностики дисліпідемій, в тому числі генетично обумовлених, що дозволяють виявити субклінічні пошкодження серцево-судинної системи за допомогою біохімічних маркерів та методів інструментальної діагностики і обґрунтовують розробку індивідуалізованих профілактичних заходів у таких пацієнтів,.

Вперше в Україні розроблений діагностичний алгоритм для дітей та підлітків із сімейною гіперхолестеринемією з урахуванням показників фізичного розвитку, харчового профілю, дієтичного комплаєнсу, якості життя, енерговитрат на фізичну активність та даних розширеного ліпідного профілю.

Практична значущість наукового дослідження підтверджена 2 актами впровадження.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність

визначається достатнім обсягом спостережень (118 пацієнтів з дисліпідемією у віці від 5 до 18 років (основна група), з них 15 дітей з сімейною гіперхолестеринемією, а також 21 практично здорова дитина відповідного віку (група співставлення), використанням сучасних методів дослідження, логічним методичним підходом, сумлінно проведеною статистичною обробкою отриманих даних і ретельно проведеним аналізом результатів дослідження. Відповідність отриманих даних сучасним уявленням дозволяє вважати подані на захист основні положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтованими і достовірними. Робота виконана з дотриманням вимог і основних положень з питань етики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень.

Публікації та обсяг роботи. За результатами дисертації опубліковано 9 наукових праць, з яких 3 статті в провідних фахових виданнях інших країн, які включені до міжнародних науково-метричних баз даних. Основні результати достатньо повно представлені в публікаціях і доповідях, в тому числі на міжнародному рівні.

Оцінка наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації загалом позитивна. Робота виконана на високому методичному і професійному рівні, побудована за традиційним планом, містить вступ, огляд літератури, розділ про матеріали та методи досліджень, 3 розділи власних досліджень, аналіз отриманих результатів, 6 висновків і 6 практичних рекомендацій, оформлена згідно державних стандартів, викладена на 202 сторінках, з яких 178 займає основний текст, ілюстрована 20 таблицями і 75 рисунками. Список використаних джерел літератури налічує 166 праць з яких – 5 вітчизняних і 161 – закордонних джерел.

Наукові висновки дисертації ґрунтуються на обстеженні достатньої кількості дітей.

Характеристика роботи по розділах:

У вступі чітко обґрунтовано актуальність обраної теми дисертації, визначено мету, задачі, наукову новизну і практичну значущість роботи, а також впровадження результатів дослідження та особистий внесок здобувача у його проведення.

Розділ І. «Комплексне дослідження дисліпідемії у дитячому віці: аналітичний огляд літературних джерел» написаний літературною мовою і свідчить про ерудицію автора з питань, що вивчаються. В цьому розділі викладено сучасні дані щодо атерогенних факторів, розвиток та особливості перебігу дисліпідемії в дитячому і підлітковому віці. Надана актуальна інформація про системи скринінгу в різних країнах світу на дисліпідемії, їх інструментальну діагностику, в т.ч., генетично обумовлених дисліпідемій. Докладно охарактеризований перебіг сімейної гіперхолестеринемії як варіанту генетичного порушення, доведена важливість її виявлення та створення логістичного напрямку корегування, а також обґрунтована необхідність впровадження стандартів медичної допомоги при СГ в Україні, в тому числі зменшуючи кількість та вплив атерогенних факторів ризику у дітей. Автором критично оцінені недостатньо з'ясовані питання щодо прогностичної значимості факторів ризику формування серцево-судинної патології у дітей та підлітків з дисліпідеміями у подальшому. Огляд літератури завершується обґрунтуванням необхідності проведенням подальших досліджень, що дадуть можливість уточнити недостатньо вивчені питання для розробки диференційованої профілактично-лікувальної програми і попередження формування кардіо-васкулярної патології у дорослих.

Розділ ІІ. «Матеріали і методи дослідження» дає характеристику груп спостереження, представлений графічно дизайн дослідження. Проведений аналіз анамнестичних даних дітей з діагнозом «Сімейна гіперхолестеринемія», наведена загальна характеристика хворих на сімейну гіперхолестеринемію та характеристика групи співставлення. Автором

докладно описаний комплекс клінічних, інструментальних та статистичних методів, що використовувалися в дослідженні. Обрані автором методи лабораторних та інструментальних обстежень сучасні, інформативні, адекватні для досягнення поставленої мети дослідження.

В розділі III власних спостережень «Особливості харчового профілю та дієтичного комплаєнсу педіатричних пацієнтів з дисліпідемією», відображені результати досліджень, які висвітлюють той факт, що статистичної різниці між антропометричними показниками групи з СГ та рештою дітей з дисліпідемією виявлено не було. Споживання калорій дітьми з СГ у всіх вікових категоріях до початку використання дієти було недостатнім для задоволення їхніх щоденних енергетичних потреб, що свідчить про необхідність відповідної корекції харчових інгредієнтів у даної категорії. Окремо у кожній віковій категорії оцінювався дієтичний комплаєнс за параметрами дієти CHILD-1.

Викладені результати обґрунтували необхідність аналізу раціону пацієнтів з СГ у всіх вікових групах та відповідною корекцією, а саме введенням дієти CHILD-1 із уточненням забезпеченості організму пацієнтів основними нутрієнтами.

Розділ IV присвячений вивченню показників якості життя, пов'язана зі здоров'ям, та фізичній активності. Доведено, що пацієнти з СГ вважали себе здоровими або майже здоровими. На думку автора, недостатньо об'єктивна оцінка свого стану у цих дітей може бути причиною низького рівня комплаєнсу щодо рекомендованих профілактичних і лікувальних заходів. Що стосується енерговитрат на фізичну активність, згідно до результатів опитувальника C(Y)PAQ 100% пацієнтів із дисліпідемією мають в середньому низький рівень енерговитрат на фізичну активність, що, на думкою дисертантки, може негативно впливати на їх здоров'я як у теперішній час, так і в наступні періоди життя.

Розділ V «Особливості ліпідного профілю та концентрації матриксного Gla білка» присвячений аналізу анамнестичних та клініко-лабораторних особливостей перебігу генетично обумовлених дисліпідемій, як групи високого атерогенного ризику. Автором проведений інтегральний аналіз стану здоров'я пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією для створення моделі з предикторами ураження серцево-судинної системи. Показано, що експозиція підвищеним рівнем холестерину протягом довгого періоду часу достовірно відповідає більш високим рівням маркера кальцифікації судин – mGLA білку. Окрім того у всіх пацієнтів із СГ був значно знижений рівень білка apoA1 та достовірно підвищений рівень ліпопротеїну (a), що дало змогу дисертантці рекомендувати його для стратифікації кардіоваскулярного ризику для таких пацієнтів.

Розділ VI. «Діагностично-профілактична програма при спостереженні дітей із дисліпідемією». На підставі отриманих даних, для дітей з дисліпідеміями автором створений діагностичний алгоритм, що включає ауксологічну оцінку дітей, аналіз харчового профілю, дієтичний комплаєнс, аналіз якості життя, оцінку енерговитрат на фізичну активність, особливості розширеного ліпідного профілю, інструментальні дослідження стану серцево-судинної системи (ЕКГ, ЕхоКГ), триплексне сканування загальної сонної артерії з визначення товщини комплексу інтима-медіа, гомілково-плечовий індекс, рівнів циркулюючого dp-uc mGla білка як маркера кальцифікації судинної стінки. Розроблений діагностичний алгоритм є підставою для розробки індивіалізованих профілактично-лікувальних заходів при спостереженні дітей з дисліпідеміями, зокрема, медикаментозної корекції виявлених порушень для запобігання прогресування ураження серцево-судинної системи.

Всі розділи завершуються узагальненням отриманих даних.

Висновки (6) і практичні рекомендації (6) відповідають меті і задачам дослідження, впливають з суті роботи, мають вагоме теоретичне та практичне значення.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Дисертація виконана з дотриманням всіх вимог, норм і основних положень з питань етики згідно із сучасними міжнародними і вітчизняними документами щодо медичних досліджень у дітей. Текст представлених матеріалів є оригінальним та не порушує принципів академічної доброчесності. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять ознак академічного плагіату.

Текст дисертації перевірено на плагіат програмним засобом «StrikePlagiarism.com». За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами та термінами. Коефіцієнт подоби КП1 становить 4,98, а КП2 - 1,3, що відповідає низькому рівню запозичень, або запозичення є добropорядними, а ознак плагіату немає.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

При ознайомленні з положеннями дисертації Кульчицької Є.-Е.Б. слід зазначити, що наукова робота викладена змістовно, конкретно і критично та заслуговує на загальну позитивну оцінку.

Однак, при рецензуванні дисертації виникли деякі зауваження. Так, пошукувачка дещо зловживає використанням у тексті англomовних запозичень, як то: «рев'ю», «донати», «рестрикції», «перцепція», «інкорпорація» тощо, які мають загально прийняті україномовні аналоги. В науковій роботі є низка не зовсім вдалих, з нашої точки зору, висловів (наприклад, «21 здоровий одноліток» (стор.3), «лікувальна модель

рекомендує» стор.4., «найбільш розбалансованою була вікова категорія...» стор.5, «дисліпідемія може посилюватися»). Не зовсім доречним, з нашої точки зору, є застосування певних термінів (наприклад, «популяція» (для групи з 15 пацієнтів), «субстрат для метаболічного синдрому»)

Автор в різних розділах дисертації вживає різні назви розробленої програми «діагностично-лікувальна», «лікувально-профілактична», «профілактично-лікувальна», а також використовує термін «лікувально-діагностичний алгоритм».

Однак, вказані зауваження не є принциповими і ні в якій мірі не знижують позитивне враження від дисертації, наукова, теоретична та практична значущість якої є очевидною.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли наступні запитання, на які хотілося б отримати відповіді в плані дискусії:

1. Які статистичні методи ви використовували для обробки даних у малих вибірках пацієнтів?
2. Який спеціаліст повинен рекомендувати універсальний і каскадний скринінг дітям для виявлення дисліпідемій, в якому віці і яким саме категоріям дітей?
3. З якого віку може бути призначена дієта CHILД-1, яка її оптимальна тривалість і чи існують інші стандартизовані дієти для ведення дітей з дисліпідеміями?
4. Згідно з результатами вашого дослідження, усі обстежені пацієнти мали нижчий за необхідний відповідно віку рівень енерговитрат на фізичну активність, що може негативно впливати на їх здоров'я у всі періоди життя. Як ви мотивували таких пацієнтів до підвищення їх фізичної активності залежно від віку?

5. Які компоненти включає розроблена вами лікувально-профілактична програма щодо менеджменту дисліпідемій у дітей і на який термін використання вона розрахована?

7. Чи доцільно, з вашої точки зору, ініціювати обстеження та розробку діагностичної і лікувально-профілактичної програм для дітей, молодших 5 років?

Відповідність дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту.

Дисертація Кульчицької Є.-Е.Б. “Клініко-діагностичне значення дисліпідемій у дітей для прогнозування серцево-судинних уражень”, що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 “Педіатрія”, є закінченою самостійною кваліфікованою науковою працею, що присвячена вирішенню актуальної задачі сучасної педіатрії, а саме удосконаленню діагностики та профілактично-лікувальних заходів щодо уражень серцево-судинної системи у дітей з дисліпідеміями на основі оцінки клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних впливу атерогенних факторів. Робота виконана на високому методологічному рівні, достатньому клінічному та лабораторному матеріалі із застосуванням сучасних методів досліджень і розв’язує конкретне наукове та практичне завдання педіатрії.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Кульчицької Єви-Емілії Богданівни “Клініко-діагностичне значення дисліпідемій у дітей для прогнозування серцево-судинних уражень” є кваліфікаційним завершеним науковим дослідженням. За актуальністю, науковою новизною, обсягом і методологічним підходом до проведення досліджень, практичною і теоретичною значущістю отриманих результатів, висновкам і рекомендаціям відповідає вимогам “Порядку

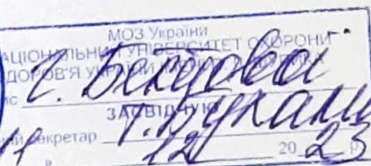
присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого постановою КМУ від 12.01.2022 р. № 44 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р., що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

Рецензент:

член-кореспондент НАМН України,
заслужений лікар України,
професор кафедри педіатрії,
дитячої неврології та медичної реабілітації
НУОЗ України імені П.Л. Шупика,

д.мед.н., професор

Галина БЕКЕТОВА



[Handwritten signature]