

ВІДГУК

**доктора медичних наук, професора Чуриліної Аліни Василівни,
професора кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця**

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри педіатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика Кульчицької Єви-Емілії Богданівни, асистента кафедри педіатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика «Клініко-діагностичне значення дисліпідемій у дітей для прогнозування серцево-судинних уражень», поданої до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.151 НУОЗ України імені П.Л. Шупика, створеної відповідно до рішення вченої ради Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика від 22.11.2023 (протокол №9) для захисту на здобуття ступеня доктора філософії (галузь знань 22 "Охорона здоров'я", спеціальність 228 "Педіатрія")

Актуальність обраної теми дисертації. Атеросклероз є багатофакторним і комплексним захворюванням, а фактори ризику його виникнення та розвитку можна класифікувати як ті, що мають важливий генетичний компонент, і ті, які переважно пов'язані з навколишнім середовищем. Фактори ризику серцево-судинних захворювань пов'язані як з ранніми, так і з пізніми стадіями атеросклерозу. Існує ціла низка доказів, які підтверджують концепцію атеросклерозу, основної причини серцево-судинних захворювань, що бере свій початок у дитинстві. Здатність ідентифікувати набуті фактори чи стани в ранньому дитинстві створює можливість запобігти розвитку факторів ризику та майбутніх подій, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями, шляхом ефективного та своєчасного втручання. Визнання того, що цей процес починається в дитинстві, є ключовим для сприяння впровадженню заходів, які запобігатимуть атеросклерозу і, таким чином, зменшуватимуть або виключатимуть майбутні випадки, пов'язані з серцево-судинними захворюваннями. Протягом багатьох років відомо, що концентрація холестерину ліпопротеїнів низької щільності у плазмі прямопропорційно корелює з частотою серцево-судинних захворювань. Раннє виявлення дисліпідемії та зниження ризику в дитячому та підлітковому віці мають важливе значення, а збільшений інтервал між виявленням фактора ризику і клінічними проявами захворювання є унікальною можливістю для розробки профілактики патологічних процесів, які можуть виникнути на фоні дисліпідемії.

На даний момент бракує епідеміологічних даних щодо поширеності дисліпідемій та сімейної гіперхолестеринемії, а також особливостей перебігу цих порушень, профілактики та лікувальних заходів серед дитячого населення України, тому визначення груп підвищеного ризику на передчасні враження серцево-судинної системи, пошук ефективних маркерів для

визначення доклінічних ознак уражень серцево-судинної системи у дітей з груп атеросклеротичного ризику, забезпечення нормального фізичного розвитку в дитячому віці та здоровий стан серцево-судинної системи на сучасному етапі, підтверджує актуальність дослідження та обґрунтовує подальше вивчення механізмів можливих порушень з наступною розробкою способів корекції.

Мета дисертаційної роботи, а саме 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, повністю обґрунтована, а сама робота має велике значення для педіатричної науки та практики.

Задачі дослідження (6) відповідають меті роботи.

Для вирішення поставленої мети використані епідеміологічні, клініко-анамнестичні, серологічні та аналітико-статистичні методи дослідження.

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.).

Наукова новизна отриманих результатів є суттєвою і полягає в комплексному науковому дослідженні особливостей змін якісного та кількісного складу харчового профілю та дієтичного комплаєнсу у дітей з генетично обумовленими дисліпідеміями. Дослідження такого напрямку, і формату в Україні проведене уперше.

Доповнено наукові дані щодо фізичного розвитку дітей з дисліпідемією, в тому числі із сімейною гіперхолестеринемією - пацієнти з дисліпідемією мали статистично достовірно вищу масу тіла та ІМТ по відношенню до їхніх здорових однолітків.

Уперше в Україні досліджено якість життя та енерговитрати на фізичну активність у дітей у з дисліпідеміями 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. Доведено, що формування здорової поведінки, навчання та інформованість є ключовою складовою роботи з такими пацієнтами.

Уперше в Україні проведений аналіз складу ліпідів сироватки крові, рівня концентрації аполіпопротеїну A1 і B, ліпопротеїну (a) та маркеру-предиктору мікрокальцифікації dp-uc MGP білка у хворих на сімейну гіперхолестеринемію з використанням системного підходу. У всіх пацієнтів із СГ був значно підвищений рівень ліпопротеїну (a), що дає змогу

рекомендувати його для стратифікації кардіоваскулярного ризику для пацієнтів із СГ.

Уперше в Україні проведений клініко-інструментальні дослідження стану серцево-судинної системи у дітей з дисліпідеміями, в тому числі генетично обумовленими, за допомогою вивчення змін показників товщини комплексу інтима-медіа каротидної артеріальної судини, змін жорсткості стінки магістральних артерій за допомогою гомілково-плечового індексу, та визначення особливостей 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, даними розширеного ліпідного профілю, dp-uc MGP білка та даних інструментального обстеження та утворена статистична модель з предикторами ураження серцево-судинної системи, що дозволила розробити профілактично-лікувальну програму для попередження ураження серцево-судинної системи у дітей з групи підвищеного ризику.

Розширені наукові дані, що до вивчення рівня mGLA білка як маркера кальцифікації судинної стінки та ліпопротеїн (a) можна використовувати для стратифікації пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією.

Наукова новизна роботи підтверджена патентом України на корисну модель.

Практичне значення одержаних результатів. Практичні рекомендації є важливими для педіатрії і вони впливають із результатів дослідження. Автором розроблені рекомендації щодо диференційованого та індивідуалізованого підходу до діагностично-профілактичних заходів у пацієнтів з дисліпідемією, в тому числі генетично обумовленою, що дозволяє діагностувати наявність субклінічних пошкоджень серцево-судинної системи за допомогою біохімічних маркерів та методів інструментальної діагностики, з можливістю визначення принципів змін функції і структури судинного русла як одного з органів-мішеней, що дозволяє отримати більш точну оцінку клінічної значущості існуючих порушень стану серцево-судинної системи у дітей із групи атерогенного ризику. Запропоновані у дослідженні удосконалення ефективно сприяють оцінці ризику розвитку серцево-судинних захворювань у дітей.

Вперше в Україні розроблена діагностично-лікувальна програма для дітей та підлітків із сімейною гіперхолестеринемією.

Практична значущість підтверджена актами впровадження у практику.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність визначається достатнім обсягом спостережень (118 пацієнтів - основна група, з них: 15 дітей – пацієнти з сімейною гіперхолестеринемією та 21 дитина – 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 (118 дітей).

Суттєвих зауважень щодо змісту, правопису і побудови дисертації немає.

Характеристика роботи по розділах:

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

Розділ I (огляд літератури) свідчить про ерудицію автора з питань, які вивчаються, написаний літературною мовою, вказує на актуальність завдання, демонструє сучасний стан поглядів на діагностичні шляхи її розв'язання.

Список використаних літературних джерел достатній і представлений як вітчизняними, так і іноземними авторами. В цьому розділі викладено сучасні дані про особливості дисліпідемій в дитячому віці, атерогенні фактори, системи скринінгу на дисліпідемію у світі, лабораторну, інструментальну діагностику дисліпідемій та генетично обумовлені дисліпідемії.

Розділ II дає змістовну характеристику груп спостереження. Для реалізації поставленої мети та задач в дисертації застосовані сучасні методи досліджень. Автором докладно охарактеризований комплекс клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних методів, які були використані в процесі наукового дослідження. Обрані автором методи сучасні, відповідають підготовці та досягненню поставленої меті та завданням дослідження.

В розділі III власних спостережень відображені результати аналізу харчового профілю та дієтичного комплаєнсу пацієнтів з дисліпідемією різних груп дитячого віку. Ціллю роботи, яка відображена в цьому розділі був аналіз застосування цільового підходу в корекції харчування, яка спрямована на усунення індивідуальних ризиків і надання додаткової підтримки з питань медичної дієтичної терапії. Для групи дітей із сімейною гіперхолестеринемією була проаналізована безпечність «Дієти інтегрованого способу життя для здоров'я серцево-судинної системи» (CHILD), а саме вплив дієтичних обмежень на отримання достатньої кількості нутрієнтів для кожної вікової групи, а також комплаєнс пацієнтів до призначених дієтичних рекомендацій. Відповідно дослідженню було доведено, що споживання калорій дітьми з СГ у всіх вікових категоріях до початку дієти було недостатнім для задоволення їхніх щоденних енергетичних потреб, що свідчить про необхідність відповідної корекції харчових інгредієнтів у даній категорії.

Окремо у кожній віковій категорії оцінювався дієтичний комплаєнс за параметрами дієти CHILD-1. Викладені результати стали основою для пропозиції аналізу раціону пацієнтів у всіх вікових групах із розробкою корекції, а саме введенням дієти CHILD-1 із уточненням забезпеченості організму пацієнтів основними нутрієнтами.

В Розділі IV проаналізована якість життя, пов'язана зі здоров'ям та фізичною активністю дітей із дисліпідеміями. Дослідження показали, що пацієнти з СГ вважали себе здоровими або майже здоровими, і від цієї недооцінки свого стану у них може розвиватися низький комплаєнс до рекомендованих профілактичних і лікувальних заходів. Відповідно до результатів опитувальника C(Y)PAQ 100% пацієнтів із дисліпідемією мають в середньому низький рівень енерговитрат на фізичну активність, що може негативно впливати на їхнє фізичне та ментальне благополуччя.

В Розділ V проаналізовані особливості ліпідного профілю та концентрації матричного Gla білка у дітей із дисліпідеміями. Автором проведений інтегральний аналіз статусу здоров'я пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією для утворення моделі з предикторами ураження серцево-судинної системи. Показано, що експозиція підвищеним рівням холестерину протягом довшого періоду часу достовірно відповідає більш високим рівням маркера кальцифікації судин – mGLA білку. Окрім того у всіх пацієнтів із СГ був значно знижений рівень білка апоA1 та значно підвищений рівень ліпопротеїну (a), що на підставі отриманих даних дає змогу рекомендувати його для стратифікації кардіоваскулярного ризику для пацієнтів із СГ.

В Розділ VI на підставі отриманих даних автором розроблена лікувально-профілактична програма при спостереженні дітей із дисліпідемією, яка 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, визначення рівнів циркулюючого dp-uc mGla білка як маркеру кальцифікації судинної стінки для визначення профілактично-лікувальних заходів при спостереженні дітей з дисліпідеміями. Визначені лікувальні комплекси відповідно віку обстежених хворих. Запропонована програма дає змогу диференційованої медикаментозної корекції виявлених порушень для запобігання прогресування ураження серцево-судинної системи.

Висновки і практичні рекомендації відповідають меті і задачам дослідження, впливають з суті проведеної діагностично-дослідницької 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.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Дисертаційна робота Кульчицької Є.-Е.Б. заслуговує на позитивну оцінку, викладена змістовно, конкретно, всі висновки витікають із обґрунтованого аналізу досліджень. Принципових зауважень немає.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли наступні запитання, яких хотілося б торкнутися в плані дискусії:

1. Які групи високого кардіоваскулярного ризику можна виділити окрім сімейної гіперхолестеринемії?

2. Які профілактичні заходи для попередження мікрокальцифікації стінок судин Ви можете запропонувати? Чи доречно використання вітаміну K2?

3. Вами був проведений логістичний регресійний покроковий аналіз з включенням для вивчення впливу змінних на цільовий рівень ЛПНЩ. Що Ви можете порадити для досягнення цільового рівня ЛПНЩ у основній групі?

Відповідність дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту.

Дисертація Кульчицької Єви-Емілії Богданівни «Клініко-діагностичне значення дисліпідемій у дітей для прогнозування серцево-судинних уражень», на здобуття ступеня доктора філософії (галузь знань 22 Охорона здоров'я, спеціальність 228 Педіатрія), є завершеною самостійною кваліфікованою науковою працею, що присвячена актуальній задачі сучасної педіатрії. Вона виконана на високому методологічному рівні, достатньому

клінічному та лабораторному матеріалі із застосуванням сучасних методів досліджень і розв'язує конкретне наукове та практичне завдання з покращення діагностики та профілактики щодо уражень серцево-судинної системи у дітей з дисліпідеміями на основі оцінки клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних впливу атерогенних факторів.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Кульчицької Єви-Емілії Богданівни «Клініко-діагностичне значення дисліпідемій у дітей для прогнозування серцево-судинних уражень» є самостійною завершеною кваліфікаційною науковою працею.

За медико-соціальною значущістю, актуальністю, важливістю для педіатрії, науковою новизною, практичним значенням, повнотою опублікованих праць, дисертаційна робота Кульчицької Єви-Емілії Богданівни «Клініко-діагностичне значення дисліпідемій у дітей для прогнозування серцево-судинних уражень» повністю відповідає вимогам п.6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40 у редакції від 12.07.2019 р., які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

Доктор медичних наук, професор,
професор кафедри педіатрії №4
НМУ імені О.О. Богомольця

Чуриліна А.В.

