

**Відгук**  
**доктора медичних наук, професора Мітченко Олени Іванівни,**  
**завідувача відділом ендокринної кардіології та дисліпідемій**  
**ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка**  
**М.Д. Стражеска НАМН України»**

на дисертаційну роботу аспірантки кафедри педіатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика Кульчицької Єви-Емілії Богданівни на тему «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 роботи.**

Дисліпідемія, особливо гіперхолестеринемія, становить значний клінічний інтерес. Дисліпідемія у дітей і підлітків є основним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань у дорослому віці. Щоб запобігти серйозним ускладненням, особливо передчасним серцево-судинним захворюванням, при дисліпідеміях важливо проводити скринінг суб'єктів ризику. Враховуючи превентивну значимість визначення фенотипів дисліпідемій для розробки індивідуального плану медичних втручань, їх своєчасна діагностика та цільова терапія надзвичайно важлива, а необхідність раннього виявлення та лікування у молодих людей з аномаліями ліпідів здається очевидною. Це дуже важливо для уповільнення атеросклеротичного процесу та запобігання розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань у майбутньому.

Сімейна гіперхолестеринемія, якій присвячена основна увага у представленій роботі – одне з найпоширеніших аутосомно-домінантних спадкових захворювань людини, при якому з народження значно підвищено рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності у крові.

В наш час, не дивлячись на актуальність проблеми, немає єдиного консенсусу щодо загального скринінгу ліпідів серед безсимптомних педіатричних популяцій, які згодом становлять основну частку майбутніх пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями в дорослому віці. Щоб належним чином зрозуміти своєчасність, актуальність і адекватність широкомасштабного скринінгу ліпідів, важливо розуміти як відмінності, так і подібності між віком та групами ризику дітей і підлітків. Для педіатричних пацієнтів відсутній єдиний підхід для комплексної корекції гіперліпідемії. Також відсутній інтегральний аналіз численних показників, пов'язаних із сімейною гіперхолестеринемією, до яких відноситься розширений ліпідний профіль, харчовий профіль та його компоненти, енерговитрати на фізичну активність та антропометричні показники у дітей з цим захворюванням.

У зв'язку з вищенаведеним, дисертаційна робота Кульчицької Єви-Емілії Богданівни «Клініко-діагностичне значення дисліпідемій у дітей для прогнозування серцево-судинних уражень», яка присвячена актуальній проблемі педіатрії – удосконаленню діагностики та профілактично-лікувальних заходів відносно уражень серцево-судинної системи у дітей з дисліпідеміями на основі оцінки клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних впливу атерогенних факторів, є актуальною та своєчасною.

**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 № держреєстрації 0121U113300, 2022-2024 рр.).

**Наукова новизна одержаних результатів дослідження.**



В дисертаційній роботі доповнено наукові дані щодо фізичного розвитку дітей з дисліпідемією, в тому числі із сімейною гіперхолестеринемією.

Вперше в Україні були вивчені особливості змін якісного та кількісного складу харчового профілю та дієтичного комплаєнсу у дітей з дисліпідемією та сімейною гіперхолестеринемією.

Уточнені наукові дані про якість життя та енерговитрати на фізичну активність у дітей з дисліпідеміями та сімейною гіперхолестеринемією.

Вперше в Україні проведений аналіз складу ліпідів сироватки крові дітей з дисліпідеміями та сімейною гіперхолестеринемією, 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.

Доповнено наукові дані про стан серцево-судинної системи у дітей з дисліпідеміями та сімейною гіперхолестеринемією 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.

Вперше 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 дозволило розробити профілактично-лікувальну програму для попередження ураження серцево-судинної системи у дітей з групи підвищеного ризику.

Вперше в Україні запропоновано програму ведення дітей з дисліпідемією, що включає аускологічну 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.

#### **Практичне значення отриманих результатів.**

За результатами дисертаційної роботи для практичної ланки системи охорони здоров'я створена лікувально-профілактична програма обстеження дітей з дисліпідеміями, зокрема, з сімейною гіперліпідемією.

Запропоновано визначення циркулюючого dp-uc mGla білка, як біологічного маркеру з високим ступенем чутливості та специфічності для діагностики мікрокальцифікації судин.

Розроблені рекомендації для аналізу показників нутритивного стану, харчового профілю та прихильності дітей до медичної дієтичної терапії для дітей з сімейною гіперхолестеринемією.

Розроблені рекомендації для впровадження об'єму фізичної активності у дітей з сімейною гіперхолестеринемією.

Результати проведеного дослідження впроваджено до навчальних програм для циклів тематичного удосконалення «Вибрані питання педіатрії» та «Вибрані питання дитячої кардіоревматології» на кафедрі педіатрії, в клінічну практику відділення кардіоревматології КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня (КМДКЛ) №1». Апробація результатів дисертації відбулася на 10 міжнародних наукових форумах України та за кордоном.

#### **Ступінь обґрунтування та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Результати дисертаційної роботи відображені на основі обстеження 118 дітей з дисліпідеміями із використанням сучасних інформаційно-опитувальних, лабораторних і



інструментальних методів дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням дослідження, актуальним вимогам до виконання наукових медичних досліджень.

Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають поставленим завданням та відображають результати дослідження.

Статистична обробка одержаного матеріалу виконана на засадах доказової медицини, з використанням сучасних методів медичної статистики, що дозволило отримати обґрунтовані та достовірні висновки. Практичні рекомендації є корисними для практичної ланки охорони здоров'я та можуть бути впроваджені в діяльність лікувальних педіатричних закладів різних рівнів надання медичної допомоги.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою за загальноприйнятою схемою на 183 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається з анотації, вступу, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (містить 165 найменувань, з них 161 є іноземними, займають 24 сторінки) та додатків. Текст дисертації ілюстровано 57 рисунками та 19 таблицями.

#### **Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.**

Дисертаційна робота оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 21.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», викладена державною мовою на 183 сторінках друкованого тексту. Робота складається з традиційних розділів: вступу, шести розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків.

У вступі дисертації обґрунтована актуальність проблеми дисліпідемій у дітей та її вплив на стан здоров'я пацієнтів в дорослому віці, представлено мету, завдання дослідження, окреслено об'єкт та предмет роботи, сформульовано основні положення наукової новизни та практичне значення одержаних результатів, наведено відомості про впровадження розроблених рекомендацій.

У першому розділі (аналітичний огляд літератури), який складається із 4 підрозділів, дисертант проаналізувала дані сучасних міжнародних та вітчизняних літературних джерел, які присвячені проблемам впливу на розвиток серцево-судинних захворювань дисліпідемій як в дитячому, так і в дорослому віці, проблемі своєчасної діагностики та сучасних методів корекції даних порушень.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» наведено матеріали щодо дизайну дослідження, критеріїв включення та виключення пацієнтів, докладно описані методи роботи, а саме оцінювання харчового профілю у дітей з дисліпідеміями (в тому числі з використанням дієти CHILД-1), характеристики Опитувальника частоти споживання продуктів харчування FFQ EPIC Tool for Analysis® Кембриджського університету, який дозволив визначити дані щодо середньодобового споживання енергії, мікро- і макронутрієнтів нутрієнтів у обстеженій когорті дітей.

Автор докладно представила інформаційно-опитувальні методики, зокрема, опитувальники The KINDL® та Children/Youth Physical Activity Questionnaire (C(Y)PAQ), які дозволили дослідити показники якості життя та рівня фізичної активності у дітей з дисліпідеміями.

Лабораторні обстеження (показники розширеного ліпідного спектру крові, показники неактивної дефосфорильованої-некарбоксильованої (dp-uc) ізоформи Matrix Gla-протеїну, як біологічного маркеру мікрокальцифікації судин) описані докладно, обґрунтовано їх використання.

Методи інструментального обстеження (ЕКГ, ЕхоКГ, доплерографія) використані для визначення частоти серцевих скорочень, показників функції серця, показників ремоделювання лівого шлуночку та товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних



артерій. Описаний метод визначення інтегрального показника – гомілково-плечового індексу, який свідчить про підвищену жорсткість судин та їх кальцифікацію.

Проведений статистичний аналіз даних, який використовувався в роботі дисертанта обумовив достовірність отриманих результатів та дозволив сформулювати науково обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Також у розділі «Матеріали та методи дослідження» надано клінічну характеристику груп дослідження. В результаті аналізу даних розподілу рівнів ліпідів низької щільності та визначення прив'язки вибросу значень до генетичної природи захворювань, окремо створено групу дітей з сімейною гіперхолестеринемією, що дозволило окремо надати її поглиблену клінічну характеристику та провести аналіз відмінностей цієї групи від загальної когорти обстежених дітей.

У третьому розділі дисертаційної роботи «Особливості харчового профілю та дієтичного комплаєнсу педіатричних пацієнтів з дисліпідемією» надано дані щодо антропометричних параметрів пацієнтів до та після введення дієти CHILД. Цікавим є визначення середньодобової норми споживання макро- та мікронутрієнтів дітьми основної групи та групи співставлення. В процесі обстеження виявлено незбалансованість раціону у всіх вікових категоріях дітей основної групи до призначення дієти CHILД. При введенні дієти CHILД спостерігалось досягнення оптимальної дози вживання холестерину на добу, окрім того проаналізована кількість вживання електролітів, заліза, йоду, цинку та вітамінів у дітей із дисліпідемією, сімейною гіперхолестеринемією, у здорових однолітків із визначенням дефіциту окремих елементів, що дозволило зробити висновок щодо низького комплаєнсу щодо дієтичних медичних рекомендацій особливо для дітей із сімейною гіперхолестеринемією.

Четвертий розділ «Якість життя, пов'язана зі здоров'ям та фізична активність дітей з дисліпідемією» присвячений аналізу отриманих результатів за показниками опитувальника KINDL® та за опитувальником C(Y)PAQ у дітей з сімейною гіперхолестеринемією.

Встановлено певне недооцінювання дітьми із сімейною гіперхолестеринемією свого стану, які вважали себе здоровими, що може пояснювати низьку прихильність до дієтичних рекомендацій і, звичайно відображатися на показниках здоров'я в динаміці. Окрім того автор звертає увагу на констатацію низького рівня енерговитрат у дітей всіх обстежених груп, що свідчить про той факт, що в Україні на теперішній час недостатньо приділяється уваги на адекватні фізичні навантаження не тільки для дітей з патологічними процесами, але й для здорових, що в подальшому може негативно сказатися на здоров'ї останніх.

У п'ятому розділі «Особливості ліпідного профілю та концентрації матриксного GLA білка у дітей з дисліпідемією» надається оцінка розширеного ліпідного профілю у дітей з сімейною гіперхолестеринемією. Проведений аналіз даних щодо ліпідного спектру крові дозволив довести для дітей із сімейною гіперхолестеринемією необхідність оцінки розширеного ліпідного профілю, що включає апоA1, апоB і ліпопротеїн (а), що дозволило рекомендувати їх включення у каскадне тестування дітей для раннього виявлення ризику ремоделювання судин, своєчасно виставити діагноз та розпочати профілактичні заходи.

Окрім того в цьому розділі відображена розробка ранньої діагностики мікрокальцифікації судин шляхом визначення рівня матриксного Gla-протеїну з високим рівнем специфічності та чутливості.

Шостий розділ досліджень дисертанта «Діагностично-профілактична програма при спостереженні дітей із дисліпідемією» підсумовує проведені лікувально-діагностичні заходи, в результаті чого була розроблена лікувально-профілактична програма для дітей із дисліпідемією. Доведено, що регулярні скринінги рівня холестерину, зміни способу життя, такі як здорове харчування та фізична активність, а також адекватне медикаментозне



лікування можуть допомогти запобігти серйозним ускладненням у подальшому житті. Авторка обґрунтовує доцільність використання біохімічних показників, результатів інструментальних досліджень для ранньої діагностики змін ліпідного профілю. Призначене лікування із використанням статинів, починаючи з 9-ти річного віку, дозволяло підвищити вірогідність досягнення цільового рівня ЛПНЩ, а підвищення енерговитрат на фізичну активність також має тенденцію впливу на рівень ЛПНЩ.

Висновки, які зроблені на основі особистих досліджень, відповідають поставленій меті і завданням, витікають з отриманих результатів роботи та є підґрунтям для розроблених практичних рекомендацій.

Практичні рекомендації можуть бути використаними на всіх рівнях надання медичної допомоги для оптимізації діагностики та підходів до лікування дітей з дисліпідеміями.

Дисертаційна робота Кульчицької Є.-Е.Б., яка виконана у Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика під керівництвом д. мед. н., професорки Марушко Тетяни Вікторівни, є самостійною науковою працею, методи дослідження, що були застосовані в роботі є інформативними і адекватними поставленій меті та завданням дослідження, статистична обробка достатньої кількості даних дозволила отримати достовірні результати.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.** Результати дисертаційної роботи представлено у 9 наукових працях, з них: 4 статті у фахових наукових виданнях України, рекомендованих МОН України (3 з них у індексованих у базі Scopus виданнях, 10 публікацій у матеріалах наукових конференцій, з'їздів, конгресів, з яких 5 є іноземними та видані у індексованих виданнях у базах Scopus та WebS).

**Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Результати дослідження можуть слугувати базою для розробки нових клінічних протоколів і алгоритмів щодо лікувальної тактики, реабілітації у дітей з дисліпідеміями, зокрема, сімейною гіперхолестеринемією.

**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 у дисертації Кульчицької Єви-Емілії Богданівни є оригінальним та не порушує принципів академічної доброчесності, а ознак плагіату немає.

**Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.**

Дисертаційна робота Кульчицької Є.-Е.Б. заслуговує на загальну позитивну оцінку. У дисертаційній роботі зустрічаються деякі стилістичні помилки, але ці недоліки не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

**У межах наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:**

1. Які діагностичні критерії Ви використовували для встановлення діагнозу СГ у дітей?
2. Як саме визначались предиктори при розробці моделі з предикторами ураження серцево-судинної системи?
3. Серед дітей із дисліпідемією, які мали надлишкову вагу, були діти із порушенням толерантності до глюкози?
4. Відповідно Вашим даним в процесі призначення дієти CHILD-1 група дітей із СГ 10-14 років досягла цільового рівня холестерину, але рівні середньодобового споживання енергії у ккал, білків, жирів та вуглеводів не відповідали віковим потребам та характеризувались як недостатні. Чи доцільно таким дітям призначати вказану дієту?
5. Які профілактичні заходи для попередження мікрокальцифікації стінок судин Ви можете порекомендувати для дітей із СГ?

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

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 робота 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., які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

### **Рецензент:**

завідувач відділу ендокринної кардіології та дисліпідемій  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної  
та регенеративної медицини  
імені академіка М.Д. Стражеска  
НАМН України»  
д-р.мед.наук, професор

**Мітченко Олена Іванівна**

*Підпис Мітченко О.І.*  
*Затверджено:*  
*ст. іскон. ВМ М.В. Гринюк*  
*08.12.2023*

