

## ВІДГУК

доктора медичних наук, професора Няньковського Сергія Леонідовича 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 стрімко зростає як у дітей, так і підлітків, становлячи загрозу для їх здоров'я. Гіперхолестеринемія, особливо підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності, як правило, має особливий фокус і є визнаним фактором ризику передчасного атеросклеротичного серцево-судинного захворювання. Дитяча дисліпідемія є одним із основних традиційних серцево-судинних факторів ризику, які ініціюють і загострюють атеросклеротичний процес в дорослому віці. Гіперліпідемія є результатом підвищення рівня ліпідів у крові через порушення в системі транспорту ліпідів організму, спричинені як генетичними, так і набутими захворюваннями, а також наявністю факторів ризику:

Сучасними дослідженнями доведено, що на сьогодні дисліпідемії, як первинні, так і вторинні є більш розповсюдженими, ніж у попередні періоди, особливо за умов поширення малорухомого образу життя та нераціональної дієтичної поведінки.

Не дивлячись на актуальність проблеми раннього розвитку серцево-судинних захворювань, на теперішній час відсутній консенсус щодо термінів та необхідності проведення універсального скринінгу дисліпідемій у дітей, а також відсутні уніфіковані рекомендації щодо дієтичної корекції, консультування та лікування.

При сімейній гіперхолестеринемії, яка у автора в дисертаційній роботі має пріоритет в обстеженні та розробці лікувальних дій, з народження спостерігається значно підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності у крові, що робить саме цей стан найбільш цікавим в плані створення алгоритму обстеження та розробці профілактики ураження серцево-судинної системи. Незважаючи на чіткі вказівки щодо скринінгу, ефективних методів лікування та класифікації сімейної гіперхолестеринемії Всесвітньою організацією охорони здоров'я як загрози громадському здоров'ю, більшість популяції залишається недиагностованою, залишаючи цих генетично вразливих осіб на високому ризику передчасних серцево-судинних захворювань.

В 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.

#### **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.**

У представленій роботі доповнено наукові дані щодо фізичного розвитку дітей з дисліпідеміями, в тому числі з генетично обумовленими та представлені результати оцінки фізичного розвитку у дітей з дисліпідемією, в тому числі хворих на сімейну гіперхолестеринемію.

Вперше з використанням уніфікованих у міжнародних валідованих інструментів вивчений харчовий профіль у дітей з гіперхолестеринеміями, з акцентуванням на пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією та досліджено прихильність залучених у дослідження дітей до медичної дієтичної терапії.

Вперше в Україні проведено дослідження якості життя у дітей з дисліпідеміями, у тому числі, з сімейною гіперхолестеринемією. Встановлено зв'язки між подкастами опитувальника якості життя та харчовим профілем дітей з дисліпідеміями, рівнем енерговитрат на фізичну активність.

Безумовною новизною виконаної роботи є дослідження розширеного ліпідного профілю з визначенням характеру змін концентрації аполіпопротеїну A1 і B, ліпопротеїну (a). Вперше проведено визначення концентрації dp-uc MGP білка у хворих на сімейну гіперхолестеринемію, визначено його чутливість та специфічність і доведено можливість використання у якості маркеру-предиктору мікрокальцифікації.

Доповнено наукові дані комплексного інструментального дослідження стану серцево-судинної системи у дітей з дисліпідеміями за показниками ультразвукового обстеження. Визначено особливості морфо-функціонального стану серця та зміни показників товщини комплексу інтима-медіа каротидної артеріальної судини, жорсткості стінки магістральних артерій за допомогою гомілково-плечового індексу.

Вперше в Україні дисертанткою проведений всебічний аналіз взаємозв'язків отриманих показників та створена статистична модель з предикторами ураження серцево-судинної системи, на підставі якої розроблена лікувально-профілактична програма для дітей з дисліпідеміями.

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

За результатами дисертаційної роботи для практичної ланки системи охорони здоров'я розроблено лікувально-профілактичну програму поетапного обстеження дітей з дисліпідеміями, зокрема, з сімейною гіперліпідемією, що дозволить своєчасно оптимізувати ведення таких пацієнтів.

Для своєчасної діагностики мікрокальцифікації судин запропоновано визначення циркулюючого dp-uc mGla білка, як біологічного маркера з високим ступенем чутливості та специфічності.

Практичне значення проведеної дисертаційної роботи також полягає у розробці покрокових рекомендацій для аналізу показників нутритивного стану, харчового профілю та прихильності дітей до медичної дієтичної терапії, фізичної активності, пов'язаної із здоров'ям якості життя та розширеного ліпідного профілю 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 за кордоном та в Україні.

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

Результати дисертаційної роботи базуються на обстеженні 118 дітей з дисліпідеміями із використанням сучасних інформаційно-опитувальних, лабораторних і інструментальних методів дослідження:

Для досліджень дисертанткою використовувались традиційні і новітні методи, що відповідали поставленій меті та завданням дослідження і забезпечили їх повну реалізацію.

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, відповідає 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, та займають 24 сторінки) та додатків. Текст дисертації ілюстровано 19 таблицями та 57 рисунками.

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

Дисертація 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 наведена актуальність проблеми дисліпідемій у педіатричних пацієнтів та вплив виявленого стану на подальшу захворюваність. На підставі використання літературних посилань на новітні наукові дані доведено доцільність проведення представленої дисертаційної роботи. Також у вступі представлено мету та 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 тому числі, інформацію про наукові форуми, на яких пройшли апробацію результати проведеного дослідження.

У першому розділі «Комплексне дослідження дисліпідемії в дитячому віці: аналітичний огляд літератури» Кульчицька Є.-Е.Б. проаналізувала сучасні міжнародні та вітчизняні наукові дослідження, які відображають глобальні проблеми впливу атерогенних факторів на розвиток серцево-судинних захворювань, зокрема, дисліпідемій у педіатричного населення. Розділ складається із 4 підрозділів, у яких висвітлено сучасні підходи до систем скринінгу на дисліпідемії, погляди на можливості інструментальної діагностики та впливу окремого генетичного порушення – сімейної гіперхолестеринемії на характеристики ліпідного спектру крові у дітей, обґрунтувала необхідність особистих досліджень.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» наведено матеріали щодо дизайну дослідження, критеріїв включення та виключення пацієнтів, описані методи роботи.

В цьому розділі детально описаний інструмент оцінювання харчового профілю у дітей з дисліпідеміями, які за рекомендаціями наслідували дієтичному лікуванню за CHLD-1 («Дієти інтегрованого способу життя для здоров'я серцево-судинної системи») та у дітей групи співставлення, у яку включені здорові однолітки. Наведено характеристики Опитувальника частоти споживання продуктів харчування FFQ EPIC Tool for Analysis® Кембриджського університету, який дозволив авторці визначити дані щодо середньодобового споживання енергії, мікро- і макронутрієнтів нутрієнтів у обстеженій когорті дітей.

Ретельно представлений опис використаних антропометричних показників та підходи їх оцінювання.

Автором представлені інформаційно-опитувальні методи, зокрема, опитувальники The KINDL® та Children/Youth Physical Activity Questionnaire (C(Y)PAQ), які дозволили дослідити показники якості життя та рівня фізичної активності у залучених до дослідження дітей.

У розділі також представлено опис обраних методів лабораторного обстеження, зокрема, детально представлені показники розширеного ліпідного спектру крові. Обґрунтовано вибір неактивної дефосфорильованої-некарбоксільованої (dp-uc) ізоформи Matrix Gla-протеїну, як біологічного маркеру мікрокальцифікації судин.

Представлені методи інструментального обстеження ЕКГ та ЕхоКГ. Наведено метод визначення інтегрального показника – гомілково-плечового індексу, який свідчить про ремоделювання судинного русла, зокрема, про підвищену жорсткість судин та їх кальцифікацію.

У 2 розділі також надано розгорнуту клінічну характеристику груп дослідження, наведені дані анамнестичних даних залучених дітей. Після аналізу даних розподілу рівнів ліпідів низької щільності та визначення прив'язки вибросу значень до генетичної природи захворювань, окремо створено групу дітей з сімейною гіперхолестеринемією та надано її поглиблену клінічну характеристику.

У третьому розділі дисертаційної роботи надано дані щодо антропометричних параметрів пацієнтів до та після введення дієти CHILD. Ретельно досліджено ступінь дотримання дієтичних рекомендацій та особливості харчового профілю у залучених до дослідження дітей.

Дуже великим масивом за показниками і інформацією, але досить цікавим є визначення середньодобової норми споживання макро- та мікронутрієнтів дітьми основної групи та групи співставлення. Аналіз отриманих результатів дозволив виявити незбалансованість раціону у всіх вікових категоріях дітей основної групи до призначення дієти CHILD, що виражалося у низькому вживанні білка, високого споживання насичених жирів, меншого вживання ненасичених жирних кислот та введення у раціон nereкомендованих харчових компонентів. Однак, введення дієти дозволило досягти успіху у відношенні споживання холестерину. Детально проаналізовано вживання обстеженими дітьми електролітів, заліза, йоду, цинку та вітамінів. Визначено профіцит та дефіцит окремих елементів, причому не тільки у дітей з дисліпідеміями, сімейною гіперхолестеринемією, але і у здорових однолітків з групи співставлення. Отримані дані дозволили зробити висновок щодо низького комплаєнсу щодо дієтичних медичних рекомендацій з одного боку та нераціонального харчування навіть у здорових дітей, з іншого.

Четвертий розділ присвячений аналізу отриманих результатів з оцінювання якості життя, пов'язаної із здоров'ям, за показниками

опитувальника KINDL® та фізичної активності за опитувальником C(Y)PAQ у дітей з сімейною гіперхолестеринемією.

Отримані результати дозволили встановити відсутність достовірної різниці у якості життя хворих та здорових дітей. Навпаки, встановлено певне недооцінювання дітьми із сімейною гіперхолестеринемією свого стану, які вважали себе здоровими, що може пояснювати низьку прихильність до дієтичних рекомендацій. Автором акцентовано увагу на даних щодо низького рівня енерговитрат на фізичну активність як у основній групі, так і серед дітей групи співставлення.

У п'ятому розділі проаналізовано особливості розширеного ліпідного профілю дітей з сімейною гіперхолестеринемією. Цікавим представляється також визначення характеру змін ліпопротеїну (а), який пов'язаний з мікрокальцифікацією судин, та виявлення зниження рівня аполіпопротеїнів В (апоВ). Аналіз даних щодо розширеного ліпідного спектру крові дозволив авторці встановити характер змін ліпідного профілю у дітей у віковому аспекті та довести для дітей із сімейною гіперхолестеринемією необхідність оцінки розширеного ліпідного профілю, що включає апоА1, апоВ і ліпопротеїн (а) одноразово.

У 5 розділі авторка доводить можливість використання для ранньої діагностики мікрокальцифікації судин матриксного Gla-протеїну, карбоксильована форма якого є членом групи вітамін К-залежних інгібіторів кальцифікації. Будування предикторної моделі дозволило зробити висновок щодо можливості використання dp-uc mGla білка як маркеру кальцифікації судинної стінки з високим рівнем специфічності та чутливості при рівні більше 751,49 пмоль/л.

Для визначення вагомості отриманих результатів у 5 розділі дисертантка провела інтегральний аналіз взаємозв'язку показників та визначила предиктори ураження серцево-судинної системи, що дозволило визначити доцільність окремих обстежень у дітей основної групи. Так, доведено, що ехокардіографічні показники, гомілково-брахіальний індекс не виходять за межі вікових норм, що виключає ці інструментальні методи з переліку виявлення субклінічного атеросклерозу у дітей.

Шостий розділ власних досліджень присвячений узагальненому представленню запропонованої лікувально-профілактичної програми при спостереженні дітей з дисліпідемією з наведенням алгоритму проведеного лікувально-діагностичного втручання та визначенням ефективності розробленого авторкою комплексу. Розроблений алгоритм проведеного лікування був проаналізований з оцінюванням діагностично-терапевтичних змінних за допомогою логістичного регресійного аналізу, співвідношення шансів.

Загалом, 6 розділ, не дивлячись на велику кількість показників, які порівнювали між собою у попередніх частинах дисертаційної роботи, дає цілісну картину проведеного дослідження.

Представлені висновки відповідають поставленій меті і завданням, витікають з отриманих результатів роботи та є підґрунтям для розроблених практичних рекомендацій.

Практичні рекомендації є чіткими та можуть бути використаними на всіх рівнях надання медичної допомоги для оптимізації діагностики та підходів до лікування дітей з дисліпідеміями, сімейною гіперхолестеринемією тощо.

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, а обсяг матеріалу і рівень дослідження відповідають завданням роботи.

**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. 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 загальну позитивну оцінку. В ході рецензування виникли ряд зауважень, які стосувались стилістичних помилок, але вони не є принциповими і не знижують наукову та практичну значущість роботи.

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

1. Чи є розбіжність у впливі атерогенних факторів в різних країнах світу? Які атерогенні фактори є найважливішими на сучасному етапі існування нашої країни?

2. Ви довели, що при введенні дієти CHLD-1 не вдалося досягти повного балансу у співвідношеннях макро-, мікронутрієнтів та вітамінів. Як Ви

вважаєте, чи треба використовувати цю дієту для дитячого контингенту, чи треба розробляти нову дієту для дітей?

3. Які профілактичні заходи для попередження мікрокальцифікації стінок судин Ви можете запропонувати в дитячому віці при дисліпідемії у дітей

4. Який препарат статинів Ви призначали дітям? Як тривало?

5. Чи не було побічних ефектів при призначенні статинів в дитячому віці?

**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 кафедри педіатрії № 1  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького,  
доктор медичних наук, професор**



**Сергій НЯНЬКОВСЬКИЙ**

**Підпис професора Няньковського С.І.  
засвідчую. Вчений секретар Львівського  
національного медичного університету  
імені Данила Галицького, доцент**



**Світлана ЯГЕЛО**