

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КУЛЬЧИЦЬКА ЄВА-ЕМІЛІЯ БОГДАНІВНА**

УДК 616.1-02:616.153.915/.922-053.4/.7-036.1-07-037

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДИСЛІПІДЕМІЙ У ДІТЕЙ**  
**ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УРАЖЕНЬ**

228 – педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Є.-Е.Б. Кульчицька

*(підпис, ініціали та прізвище здобувача)*

Науковий керівник  
Марушко Тетяна Вікторівна,  
доктор медичних наук, професор

Київ – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Кульчицька Є.-Е. Б.* Клініко-діагностичне значення дисліпідемій у дітей для прогнозування серцево-судинних уражень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 228 «Педіатрія». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2023.

Дисертація присвячена дослідженню впливу дисліпідемії на стан серцево-судинної системи у дітей, удосконалення методів діагностики, профілактичних заходів для своєчасного виявлення можливих уражень серцево-судинної системи та розробки терапевтичних схем для дітей з дисліпідемією, в тому числі з генетично обумовленою.

Прагнення визначення груп підвищеного ризику на передчасні враження серцево-судинної системи, пошук ефективних маркерів для визначення доклінічних ознак уражень серцево-судинної 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 виявлених порушень з наступною розробкою способів корекції. Для досягнення мети дослідження були визначені наступні завдання:

1. Проаналізувати особливості змін якісного та кількісного складу харчового профілю та дієтичного комплаєнсу у дітей з дисліпідемією, в тому числі із сімейною гіперхолестеринемією.

2. Проаналізувати якість життя та енерговитрати на фізичну активність у дітей з дисліпідемією, в тому числі із сімейною гіперхолестеринемією.

3. Провести аналіз складу ліпідів сироватки крові, концентрації аполіпопротеїну А1 і В, ліпопротеїну(а) та маркеру-предиктору мікрокальцифікації dp-uc MGP білка у хворих на сімейну гіперхолестеринемію з використанням системного підходу.

4. Провести клініко-інструментальні дослідження стану серцево-судинної системи у дітей з дисліпідемією, в тому числі із сімейною гіперхолестеринемією: вивчити зміни показників товщини комплексу інтима-медіа каротидної артеріальної судини, зміни жорсткості стінки магістральних артерій за допомогою гомілково-плечового індексу, визначити особливості морфофункціонального стану серця.

5. Провести 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 для утворення статистичної моделі з предикторами ураження серцево-судинної системи.

6. Розробити діагностично-профілактичну програму для попередження ураження серцево-судинної системи у дітей з дисліпідемією, в тому числі із сімейною гіперхолестеринемією.

Для вирішення поставлених задач у ході дослідження під спостереженням перебувало 118 дітей обох статей віком від 5 до 18 років з ознаками дисліпідемії, в тому числі діти з дисліпідемією, хворі на сімейною гіперхолестеринемією ( $n = 15$ ), які спостерігались у кардіоревматологічному відділенні КНП «КМДКЛ №1». 21 здоровий одноліток був включений в групу порівняння. Діти були стратифіковані за віковою категорією згідно рекомендацій ВООЗ.

Доповнено наукові дані щодо фізичного розвитку дітей з дисліпідемією, в тому числі із сімейною гіперхолестеринемією. За даними ауксологічного аналізу пацієнти з дисліпідемією мали статистично достовірно вищу масу тіла та ІМТ по відношенню до їхніх здорових однолітків. При аналізі ретроспективних даних обстежених дітей встановлено, що середній вік виявлення дисліпідемії склав  $12,0 \pm 3,63$  років. Середній вік встановлення діагнозу сімейної гіперхолестеринемії (СГ) в обстеженій популяції становив  $11,6 \pm 4,06$  років, у той час як запропонована сучасною літературою лікувальна модель рекомендує найбільш сприятливий вік початку лікування 8-10 років. Відповідно викладених результатів було рекомендовано для всіх дітей у віці 7 років та дітям із групи ризику з 2 років життя

проводити первинне визначення ліпідного профілю з визначенням показників ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, залХ, ТГ та не-ЛПВЩ.

Оцінювання антропометричних показників вздовж вікових категорій у дітей з СГ виявило, що більшість дітей мають гармонійний фізичний розвиток у межах 60-80%, ожиріння виявляється у кожній 5ї дитини вікових категорій 5-9 років та 15-18 років. Кожна 5 дитина вікової категорії 10-14 років має недостатню масу тіла. Ауксологічний аналіз групи співставлення встановив гармонійність розвитку 100% обстежених.

У роботі вперше в Україні були вивчені особливості змін якісного та кількісного складу харчового профілю та дієтичного комплаєнсу у дітей з дисліпідемією та сімейною гіперхолестеринемією. За допомогою опитувальника FFQ® були отримані достовірні дані, що діти з сімейною гіперхолестеринемією у всіх вікових категоріях до та після початку медичної дієтичної терапії за допомогою Дієти інтегрованого способу життя для здоров'я серцево-судинної системи (CHILD-1) недостатньо задовольняють їхні щоденні енергетичні потреби, дефіцит яких може сягати 41,45%. Пацієнти в усіх вікових категоріях не можуть самостійно досягти збалансованого режиму харчування, що призводить до негармонійної маси. Отже, вони вимагають більш прискіпливого медичного супроводу та регулярного моніторингу з боку лікаря.

Особлива увага приділилась також аналізу харчового профілю групи співставлення, що представляє здорових дітей, для виявлення потенційних відмінностей у харчових профілях дітей з дисліпідеміями та їхніми здоровими однолітками. Цей підхід дав змогу виявити чинники, які можуть вплинути на їхній фізичний розвиток та стан серцево-судинної системи та глибше зрозуміти вплив харчування на здоров'я дітей. Середньодобові показники споживання енергії, білків, жирів та вуглеводів однолітків з групи співставлення не відповідали фізіологічним потребам в усіх вікових категоріях. Також можна визначити, що споживання кальцію, заліза, йоду, цинку, вітаміну А та D було недостатнім для задоволення рекомендованих потреб у цих поживних речовинах. Недоліки в складі раціону та кількості необхідних поживних речовин і вітамінів можуть

негативно впливати в подальшому на стан серцево-судинної системи, здоров'я та розвиток в цілому. Налагодження оптимального харчування навіть у здорових дітей є невід'ємною складовою існуючих здоров'язберігаючих технологій.

На фоні призначення CHILD-1 у всіх вікових категоріях не вдалося досягти повного балансу у співвідношеннях макро-, мікронутрієнтів та вітамінів. Рівні середньодобового споживання енергії у ккал, білків, жирів та вуглеводів не відповідали віковим потребам, як і споживання кальцію, йоду, цинку та вітаміну D, причому характер змін різнився між віковими категоріями.

Оцінювання прихильності до дієтичного лікування виявило найбільш позитивні показники у віковій категорії 5-9 років, що може бути пояснене активною участю батьків у дотриманні раціонального харчування. Найбільш розбалансованою була вікова категорія 10-14 років, середньодобове споживання енергії у ккал, білків, жирів та вуглеводів у яких не відповідали віковим потребам та характеризувались як недостатні. Діти вікової категорії 15-18 років свідомо підходили до дотримання дієти, але добове споживання холестерину перевищувало рекомендоване. Пацієнти з СГ всіх вікових категорій потребують персоніфікованого мультидисциплінарного підходу щодо складу дієти та дієтологічного супроводу для досягнення дієтичного комплаєнсу.

Відповідно результатам дослідження рекомендовано впровадження аналізу раціону із корекцією 1 раз на рік, рекомендувати медичну дієтичну терапію за допомогою дієти CHILD-1 із уточненням забезпеченості організму пацієнтів основними нутрієнтами у тому числі для попередження розвитку негативних наслідків для серцево-судинної системи дітям з дисліпідемією. Необхідно враховувати споживання кальцію, цинку, йоду та вітаміну D та проводити харчову корекцію мінералів.

Уперше в Україні досліджено якість життя та енерговитрати на фізичну активність у дітей з дисліпідеміями та сімейною гіперхолестеринемією. За результатом аналізу показників опитувальника KINDL® показники загальної якості життя пацієнтів із СГ і здорових однолітків статистично не відрізнялися. Тобто, обстежені діти з СГ та група співставлення були порівняно однаково

задоволені своєю якістю життя. Можна зробити висновок, що обстежені 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. У зв'язку з цим, у дітей з дисліпідеміями та сімейною гіперхолестеринемією можуть виникнути значні проблеми зі здоров'ям у подальшому, тому формування здорової поведінки, навчання та інформованість є ключовою складовою роботи з такими пацієнтами.

Всі обстежені діти з СГ та групи співставлення мали досить низькі рівні енерговитрат на фізичну активність, що може свідчити про недостатню мотивацію в сучасному соціумі до активного та здорового способу життя. Сучасна тенденція до низької фізичної активності обстежених навіть у педіатричній популяції обмежує їхні можливості до фізичного розвитку, знижує загальну якість життя, пов'язану зі здоров'ям та створює субстрат для пандемії метаболічного синдрому або ожиріння. Розвиток мотивації до здорового способу життя серед всіх дітей в сучасних умовах повинен бути у центрі уваги при консультуванні дитячого населення.

Важливо зазначити наявність сильного негативного зв'язку сегмента «Самооцінка» та спожитого холестерину за FFQ® ( $r = -0,89$ ;  $p = 0,01$ ), що було інтерпретовано як наявність зворотного впливу спожитого холестерину на суб'єктивну самооцінку дитини. Також серед обстежених дітей була відмічена наявність сильного позитивного зв'язку сегмента «Фізичне благополуччя» з середньодобовим споживанням енергії (ккал) ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,03$ ), що було оцінено як можливий прямий зв'язок кількості спожитих калорій з рівнем оцінки свого фізичного здоров'я. За результатами дослідження рекомендовано проводити визначення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, та рівня енерговитрат на фізичну активність 1 раз на рік за допомогою опитувальників KINDL® та C(Y)PAQ® для пацієнтів із дисліпідемією, що допоможе своєчасно виявити фактори зниження комплаєнсу до рекомендацій та скорегувати фізичну активність відповідно віковим нормам.

Уперше в Україні проведений аналіз складу ліпідів сироватки крові дітей з дисліпідеміями та сімейною гіперхолестеринемією, концентрації аполіпопротеїну A1 і B, ліпопротеїну (а), та маркеру-предиктору мікрокальцифікації dp-uc MGP білка у хворих на сімейну гіперхолестеринемію з використанням системного підходу. Ліпідний профіль у дітей із сімейною гіперхолестеринемією у віковій категорії 5-9 років характеризується високою концентрацією ЛПНЩ ( $5,33 \pm 1,25$  ммоль/л) та не-ЛПВЩ ( $5,66 \pm 1,30$  ммоль/л), у віковій категорії 10-14 років – високим рівнем ЛПНЩ ( $3,02 \pm 1,21$  ммоль/л), ТГ ( $1,47 \pm 0,86$  ммоль/л), залХ ( $2,53 \pm 4,04$  ммоль/л) та не-ЛПВЩ ( $3,29 \pm 1,46$  ммоль/л), у віковій категорії 15-18 років – високим вмістом ЛПНЩ ( $3,44 \pm 1,66$  ммоль/л), ТГ ( $1,14 \pm 0,46$  ммоль/л) та не-ЛПВЩ ( $3,96 \pm 1,68$  ммоль/л). У всіх пацієнтів із СГ був значно знижений рівень білка апоА1 ( $< 1,0$  ммоль/л) та значно підвищений рівень ліп (а) ( $> 30$  мг/дл), 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 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. Під час обстеження в усіх вікових категоріях дітей з СГ не було виявлено відхилень від вікової норми по даним вимірів артеріального тиску, ехокардіографічним показникам (фракція викиду, фракція вкорочення, E/A, LAVI, RWT, LVMI) та гомілково-брахіального індексу, що говорить про відсутність доказів наявності ознак серцевого та васкулярного макроределювання в нашій вибірці пацієнтів з СГ. Товщина комплексу інтима-медіа сонної артерії з двох боків у всіх вікових категоріях дітей з СГ та групи співставлення не перевищувала граничного рівня у 0,9 мм, водночас статистично значуще р-значення для різниці у товщини КІМ зліва було виявлено у дітей з СГ у віковій категорії 15-18 років ( $t = -3,08$ ;  $p = 0,001$ ; 95% ДІ  $[-6,44$ ;  $-0,84]$ ). Отже, зміни показників інструментальних методів дослідження: товщини

комплексу інтима-медіа каротидної артеріальної судини, зміни жорсткості стінки магістральних артерій за допомогою гомілково-плечового індексу, особливості морфо-функціонального стану серця, є пізніми проявами дисліпідемії.

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.

Було проведено множинний лінійний регресійний аналіз покроково з включенням. Підігнана регресійна модель мала такий вигляд: рівень mGla білка =  $593,65 + 19,16 * (\text{вік у роках}) + 0,70 * (\text{спожитий холестерин у мг})$ . Модель регресії показала, що предиктори пояснили 91,01% дисперсії, і було виявлено колективний значущий ефект,  $F = 46,56$ ,  $p < 0,0001$ ,  $R^2 = 0,91$ . Окремі предиктори дали наступні результати: вік ( $\beta = 19,16$ ,  $t = 4,23$ ,  $p = 0,0039$ ) та спожитий холестерин ( $\beta = 0,70$ ,  $t = 5,13$ ,  $p = 0,0013$ ). Подібної залежності в групі співставлення не спостерігалось. Можна стверджувати, що у дітей з СГ експозиція підвищеним рівнем холестерину протягом довшого періоду часу достовірно відповідає більш високим рівням маркера кальцифікації судин – mGla білку.

Модель регресії також показала, що предиктор спожитий холестерин за даними FFQ® значущо передбачав змінну «Самооцінка» за даними опитувальника KINDL® у нашій вибірці дітей з СГ – модель пояснила 49,55% дисперсії, і було виявлено колективний значущий ефект,  $F = 9,84$ ,  $p = 0,01$ ,  $R^2 = 0,49$ . Подібного зв'язку не спостерігалось в групі співставлення.

У всіх вікових категоріях дітей з СГ був значно підвищений рівень mGla білка порівняно з групою співставлення. Двосторонній t-критерій для незалежних вибірок (очікувані рівні дисперсії,  $p = 0,88$ ) показав, що рівень циркулюючого dp-uc mGla білка у віковій категорії 5-9 років у дітей з СГ статистично значуще відрізнявся від рівнів групи співставлення того самого віку ( $t = -4,73$ ;  $p = 0,004$ ;



95% ДІ [-1383,2; -64,80]). У віковій категорії 10-14 років так само спостерігалася істотна відмінність рівнів матриксного білка в обстежених дітей основної та групи співставлення ( $t = -5,11$ ;  $p = 0,0037$ ; 95% ДІ [-755,0; -249,8]), так само як і серед суб'єктів категорії 15-18 років ( $t = -9,02$ ;  $p < 0,0001$ ; 95% ДІ [-685,1; -400,4]).

Отримані обґрунтовані наукові дані, що пацієнтам з СГ рекомендовано визначати рівень mGla білка, як маркера кальцифікації судинної стінки, який при рівні  $\geq 751,49$  пмоль/л з чутливістю 82,17% та специфічністю 85,87% (площа під кривою (AUC) 0,912; індекс Youden  $J = 0,680$ ) стратифікує хворих на СГ від здорових однолітків і дає змогу розробити своєчасні профілактичні заходи для попередження мікрокальцифікації стінок судин та стати резервним шляхом зниження ураження серцево-судинної системи.

Логістичний регресійний покроковий аналіз з включенням був проведений для вивчення впливу переліку змінних на змінну цільовий рівень ЛПНЩ для прогнозування значення досягнення цільового рівня ЛПНЩ. Логістичний регресійний аналіз показав, що модель в цілому є статистично значущою ( $\text{Chi}^2(3) = 7,07$ ,  $p < 0,01$ ,  $n = 15$ ), з позитивним коефіцієнтом змінної  $b$  1,34 ( $p = 0,02$ ). Відношення шансів для змінної статини було 3,82. Таким чином, можна зробити висновок, що наявність статинів у лікувальній схемі у 3,82 рази підвищувало вірогідність, що залежна змінна має значення «досягнення цільового рівня ЛПНЩ». Змінна «енерговитрати на фізичну активність» демонструвала тенденцію до набуття впливу на досягнення цільового рівня ЛПНЩ ( $p = 0,14$ ).

Уперше запропоновано програму ведення дітей з дисліпідемією, що включає аукологічну 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-us mGla білка як маркера кальцифікації судинної стінки. Запропонована до застосування у практичній діяльності програма дає змогу диференційованої медикаментозної корекції

виявлених порушень для запобігання прогресування ураження серцево-судинної системи.

**Ключові слова:** дисліпідемія, діти, сімейна гіперхолестеринемія, стан серцево-судинної системи, здоров'я, оптимальне харчування, ожиріння, фізична активність, метаболічний синдром, кальцій, вітамін Д, цинк, йодний дефіцит, якість життя; якість життя, пов'язана зі здоров'ям

## SUMMARY

*Kulchytska Ye.-E. B.* Evaluation of clinical and diagnostic significance of dyslipidemia-based prognostic model for cardiovascular lesions in pediatric patients. – Qualifying scientific work, manuscript.

Dissertation for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 228 “Pediatrics”. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2023.

The dissertation focuses on examining the impact of dyslipidemia on children's cardiovascular system, enhancing early detection diagnostics for potential cardiovascular lesions, devising preventive measures for timely identification, and developing therapeutic strategies for children with dyslipidemia, including genetically determined cases.

Identifying high-risk groups for premature cardiovascular lesions, searching for effective markers of preclinical cardiovascular damage in children from atherosclerotic risk groups, and promoting normal physical development and cardiovascular health in childhood highlight the significance of this study, justifying further investigation of potential disorders and subsequent correction methodologies. To attain the study's objective, the subsequent goals were established:

1. To analyze the qualitative and quantitative changes in the nutritional profile and dietary compliance in children with dyslipidemia, including familial hypercholesterolemia.

2. To examine the quality of life and energy expenditure for physical activity in children with dyslipidemia, including familial hypercholesterolemia.

3. To examine the composition of blood serum lipids, the concentrations of apolipoprotein A1 and B, and the dp-uc MGP protein marker for microcalcification prediction in patients with familial hypercholesterolemia, applying a systematic methodology.

4. To conduct physical examination and cardiac diagnostic studies in children with dyslipidemia, including familial hypercholesterolemia. The research will evaluate changes in the intima-media complex thickness of the common carotid artery, assess the arterial stiffness through the ankle-brachial index, and determine the morphological and functional echocardiographic characteristics.

5. To perform a comprehensive assessment of the relationship between the nutritional profile indicators, the health-related quality of life scores, the energy expenditure for physical activity level, the extended lipid profile data, the dp-uc MGP protein concentration level, and the cardiac diagnostic studies data to create a statistical model with predictors of cardiovascular disease.

6. To develop a program to diagnose and prevent a cardiovascular disease in children with dyslipidemia, including familial hypercholesterolemia.

To achieve the study's objectives, we monitored 118 children with dyslipidemia, including those with familial hypercholesterolemia ( $n = 15$ ), in the cardio-rheumatology department of Kyiv City Children's Clinical Hospital No.1. 21 healthy peers were included as a comparison group. The children, aged 5 to 18 and of both sexes, were categorized by age according to WHO recommendations.

The scientific data pertaining to the physical development of children with dyslipidemia, including familial hypercholesterolemia, has been significantly enriched. Based on an auxological analysis, patients with dyslipidemia exhibited a statistically significant higher body weight and BMI than their healthy peers. Retrospective data analysis further revealed an average age of dyslipidemia onset as  $12.0 \pm 3.63$  years amongst the study's subjects. The mean age at which familial hypercholesterolemia was diagnosed among the study participants was  $11.6 \pm 4.06$  years, a noteworthy observation considering that the prevailing guidance in current literature suggests initiation of treatment within the age range of 8 to 10 years. Based on the listed findings, it is advised

that an initial lipid profile including total cholesterol (TC), HDL-C, LDL-C, VLDL-C, remnant cholesterol, triglycerides (TG), and non-HDL-C levels should be conducted for all children aged 7 years and those at risk beginning at 2 years of age.

Assessing anthropometric indicators across different age groups in children with FH revealed that a majority (60-80%) exhibit harmonious physical development. Nevertheless, obesity is observed in every fifth child within the age groups of 5-9 years and 15-18 years. Conversely, in the age group of 10-14 years, every fifth child is identified as underweight.

Particular attention was given to analyzing the nutritional profile of a comparison group comprising healthy children. The goal was to identify any potential differences between their nutritional profiles and those of children with dyslipidemia and, consequently, to gain a better understanding of the impact of nutrition on children's health, particularly as it relates to physical development and cardiovascular health. The daily intake of energy, protein, fat, and carbohydrates among peers in the comparison group failed to meet physiological needs in all age categories. Additionally, it can be concluded that the intake of calcium, iron, iodine, zinc, vitamin A, and D did not meet the recommended daily requirements for these nutrients. Deficiencies in diet composition and essential nutrient and vitamin intake can adversely affect cardiovascular health and overall development. Thus, ensuring optimal nutrition, even in healthy children, is critical to maintaining good health and preventing disease. This is crucial in existing health-saving technologies.

The study represents a pioneering effort in the examination of distinctive characteristics associated with alterations in the qualitative and quantitative nutritional profiles, as well as dietary compliance, among children with dyslipidemia and familial hypercholesterolemia in Ukraine. Reliable data, obtained through the FFQ® questionnaire, indicates that children with familial hypercholesterolemia in all age groups fail to meet their daily energy requirements both before and after initiating medical dietary therapy with the Integrated Lifestyle Diet for Cardiovascular Health (CHILD-1). This deficit reached up to 41.45%. The patients of all age groups encounter challenges in maintaining a balanced diet independently, leading to an imbalance in

weight. Consequently, they require a meticulous medical supervision and a frequent monitoring by a physician.

Prescribing CHILD-1 for all age groups prevented achieving a complete balance of macronutrients, micronutrients, and vitamins. The intake of calories, protein, fat, and carbohydrates did not meet age-related requirements. Furthermore, there were insufficient levels of calcium, iodine, zinc, and vitamin D in accordance with age-specific needs, which varied across different age groups.

The assessment of adherence to medical dietary therapy indicated the most favorable results in the FH age group of 5 to 9, which may be attributed to the proactive participation of parents in maintaining a healthy diet. The age group with the most imbalanced diet was the 10-14-year-olds, as their average daily intake of energy, protein, fat, and carbohydrates did not align with age-specific requirements and was deemed insufficient. Teenagers between the ages of 15 and 18 were cognizant of their dietary habits but consumed cholesterol levels that exceeded the recommended daily amount. FH patients of all ages require a customized multidisciplinary strategy for dietary composition and support to ensure adherence to dietary requirements.

In light of the study's findings, it is advisable to perform an annual dietary analysis with subsequent adjustments. Medical dietary therapy should be recommended for children with dyslipidemia using the CHILD-1 diet to ensure the provision of essential nutrients, thereby preventing the development of adverse effects on the cardiovascular system. The intake of calcium, zinc, iodine, and vitamin D should be considered and corrected through nutrition.

For the first time in Ukraine, the quality of life and energy expenditure for physical activity in children with dyslipidemia and familial hypercholesterolemia were studied. According to the findings of the KINDL® questionnaire analysis, there was no statistically significant difference in overall quality of life in individuals with FH compared to their healthy counterparts. A survey of children with FH and the comparison group revealed similar levels of satisfaction with their quality of life. The study concludes that the patients diagnosed with FH perceive themselves as healthy or nearly healthy, leading to a potential disregard for advised preventive and therapeutic

measures. In this context, children diagnosed with dyslipidemia and familial hypercholesterolemia may encounter considerable health issues in the future. Therefore, cultivating healthy behaviors, promoting patient education, and raising awareness are crucial elements of managing such patients.

All examined children from both the FH and the comparison group exhibited low levels of energy expenditure for physical activity, which may indicate a lack of motivation in modern society for an active and healthy lifestyle. The current trend of low physical activity among subjects, including the pediatric population, hinders their physical development opportunities, lowers the overall health-related quality of life, and contributes to the substrate for a pandemic of metabolic syndrome or obesity. Thus, promoting a healthy lifestyle among children in modern times should be a primary focus during counseling sessions with the pediatric community.

It is crucial to highlight the significant negative correlation between the KINDL® Self-Esteem score and FFQ® cholesterol intake ( $r = -0.89$ ;  $p = 0.01$ ). This finding indicates a possible inverse effect of cholesterol intake on the child's subjective self-esteem. Among the children surveyed, a strong positive correlation was found between the Physical Wellbeing score and the FFQ® average daily calorie intake (kcal) ( $r = 0.73$ ;  $p = 0.03$ ). This suggests a possible direct link between calorie consumption and physical health assessment. The study recommends administering the KINDL® and C(Y)PAQ® questionnaires once a year to patients with dyslipidemia to evaluate their health-related quality of life and energy expenditure for physical activity. This step will aid in the timely identification of factors that impede compliance with recommended practices and facilitate adjustments in physical activity based on age-specific norms.

For the first time in Ukraine, we used a systematic approach to analyze the serum lipid composition of children with dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. We also investigated the levels of apolipoprotein A1 and B, lipoprotein(a), and the marker-predictor of microcalcification dp-uc MGP protein in familial hypercholesterolemia patients. The lipid profile in children with familial hypercholesterolemia in the age group of 5-9 years is characterized by a high concentration of LDL-C ( $5.33 \pm 1.25$  mmol/l) and non-HDL ( $5.66 \pm 1.30$  mmol/l), in the age group of 10-14 years – by a high

level of LDL-C ( $3.02 \pm 1.21$  mmol/l), TG ( $1.47 \pm 0.86$  mmol/l), remnant cholesterol ( $2.53 \pm 4.04$  mmol/l) and non-HDL-C ( $3.29 \pm 1.46$  mmol/l), in the 15-18 years age group – high LDL-C ( $3.44 \pm 1.66$  mmol/l), TG ( $1.14 \pm 0.46$  mmol/l) and non-HDL-C ( $3.96 \pm 1.68$  mmol/l). All patients with FH exhibited a significant decrease in apoA1 protein levels ( $< 1.0$  mmol/L) and a notable increase in lipoprotein(a) levels ( $> 30$  mg/dL). It could be employed for the purpose of cardiovascular risk stratification in individuals diagnosed with FH.

In Ukraine, for the first time, comprehensive physical examinations and cardiac diagnostic studies have been undertaken to assess the cardiovascular health of children afflicted with dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. The study investigates changes in carotid intima-media thickness, arterial stiffness assessed using the ankle-brachial index, as well as cardiac morphology and functional ultrasound characteristics in children with dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. Throughout the examination, no deviations from age-related norms were observed in blood pressure measurements, echocardiographic parameters (ejection fraction, shortening fraction, E/A, LAVI, RWT, LVMI), and ankle-brachial index among children in all age groups with FH. This indicates a lack of evidence for cardiac and vascular macroremodeling in our sample of FH patients. The common carotid artery intima-media complex thickness (CIMT) on both sides in children with FH and the comparison group did not exceed the 0.9 mm threshold in all age groups. However, a statistically significant p-value was found in the left CIMT for children with FH aged 15-18 years ( $t = -3.08$ ;  $p = 0.001$ ; 95% CI  $[-6.44, -0.84]$ ). Hence, alterations identified through instrumental research methods, such as carotid intima-media thickness (CIMT), the ankle-brachial index (ABI), and atypical morphological and functional echocardiographic features, represent late indications of dyslipidemia.

For the first time in Ukraine, we performed an integrated analysis of the associations between the nutritional profile data, the health-related quality of life scores, the physical activity energy expenditure level, an extended lipid profile, the dp-uc MGP protein level, and cardiac diagnostic studies data. Furthermore, we devised a statistical

model with predictors and implemented it to create a program for preventing and treating cardiovascular disease in high-risk children.

A stepwise multiple linear regression analysis was performed, and the fitted regression model was as follows: dp-uc MGP level = 593.65 + 19.16\*(age in years) + 0.70\*(the FFQ® daily cholesterol intake in mg). The regression model showed that the predictors explained 91.01% of the variance, and a collective significant effect was found,  $F = 46.56$ ,  $p < 0.0001$ ,  $R^2 = 0.91$ . The individual predictors result in: age ( $\beta = 19.16$ ,  $t = 4.23$ ,  $p = 0.0039$ ) and cholesterol intake ( $\beta = 0.70$ ,  $t = 5.13$ ,  $p = 0.0013$ ). No correlation was detected in the comparison group. It could be argued that prolonged exposure to elevated cholesterol levels in children with FH is consistently associated with higher levels of the vascular microcalcification marker dp-uc MGP protein.

The regression model also showed that the predictor “the FFQ® daily cholesterol intake” from the significantly predicted the variable “the KINDL® Self-esteem score” in our sample of children with FH – the model explained 49.55% of the variance, and a collective significant effect was found,  $F = 9.84$ ,  $p = 0.01$ ,  $R^2 = 0.49$ . Conversely, the comparison group exhibited no such correlation.

In all age groups of children with FH, the dp-uc MGP level was significantly higher than in the comparison group. The mGla protein level in children with FH, aged 5-9 years, was found to be significantly different from the comparison group of the same age. A two-sided t-test for independent samples (estimated equal variances,  $p = 0.88$ ) was conducted and revealed statistical significance ( $t = -4.73$ ;  $p = 0.004$ ; 95% CI [-1383.2, -64.80]). In the 10-14 age group, significant differences were found in the mGla protein levels between the FH children and those in the comparison group ( $t = -5.11$ ;  $p = 0.0037$ ; 95% CI [-755.0; -249.8]). Similarly, significant differences were found among FH subjects in the 15-18 age group ( $t = -9.02$ ;  $p < 0.0001$ ; 95% CI [-685.1; -400.4]).

We have uncovered scientific evidence supporting the use of mGla protein levels as a marker for vascular wall calcification in patients diagnosed with FH. A level of  $\geq 751.49$  pmol/L indicates stratification of the FH patients from healthy peers with a sensitivity of 82.17% and a specificity of 85.87% (area under the curve (AUC) 0.912;



Youden J index = 0.680). This enables the development of timely preventive measures to prevent microcalcification of the vascular wall and may become a backup to reduce cardiovascular damage.

Logistic regression analysis was performed stepwise with inclusion to examine the effect of a set of variables on the LDL-C target level variable to predict the value “reaching the LDL-C target level”. The analysis showed that the model as a whole was statistically significant ( $\text{Chi}^2(3) = 7.07$ ,  $p < 0.01$ ,  $n = 15$ ) and had a positive  $b$  coefficient of 1.34 ( $p = 0.02$ ), with the odds ratio of the statin variable being 3.82. Therefore, it can be deduced that including statins in the treatment plan results in 3.82 times increase in the likelihood of reaching the target LDL-C level. It is worth noting that the variable "energy expenditure for physical activity" showed a slight tendency to impact the target LDL-C level achievement ( $p = 0.14$ ).

For the first time, a program for the management of children with dyslipidemia was proposed, including an auxological assessment, the nutritional profile analysis, the dietary compliance evaluation, the health-related quality of life analysis, the assessment of energy expenditure for physical activity, and an extended lipid profile analysis, as well as cardiac diagnostic studies of the cardiovascular system (ECG, echocardiography), triplex ultrasound scanning of the common carotid artery to determine the CIMT, the arterial stiffness assessment by ABI, the evaluation of the dp-uc MGP level as a marker of vascular wall calcification. The proposed program enables a tailored pharmacological correction of the identified dysfunctions to prevent the progression of cardiovascular disease.

**Keywords:** dyslipidemia, children, familial hypercholesterolemia, state of the cardiovascular system, health, optimal nutrition, obesity, physical activity, metabolic syndrome, calcium, vitamin D, zinc, iodine deficiency, quality of life, health-related quality of life

**Список публікацій здобувача**

1. Марушко Т. В. Визначення факторів ризику доклінічної гіперхолестеринемії у дітей. Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія / Т. В. Марушко, Є.-Е.Б. Кульчицька // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2019. – № 34. – С. 168-177. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку).*

2. Марушко Т. В. Роль дисліпідемій у дитячому віці в розвитку атеросклерозу дорослих / Т. В. Марушко, Є.-Е.Б. Кульчицька // Здоров'я України. – 2019. – № 2(49). – С. 22-24. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку).*

3. Marushko Y, Marushko T, Kulchytska YE. Epidemiology and risk factors for dyslipidemia in pediatric patients. In 8th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (2020); Available from: [https://www.frontiersin.org/books/The\\_8th\\_Congress\\_of\\_the\\_European\\_Academy\\_of\\_Paediatric\\_Societies\\_-\\_EAPS\\_2020/3959.Doi\\_0.3389/978-2-88966-540-2](https://www.frontiersin.org/books/The_8th_Congress_of_the_European_Academy_of_Paediatric_Societies_-_EAPS_2020/3959.Doi_0.3389/978-2-88966-540-2) *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані та переклала на англійську мову).*

4. Kulchytska YE, Marushko T, Kurilina T, German O. Malnutrition in paediatric patients with primary dyslipidaemia due to dietary compliance. In 9<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Paediatric Societies (2022); Available from: <https://eaps2022.kenes.com/wp-content/uploads/sites/135/2023/03/9782889710249-1.pdf> *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані та переклала на англійську мову).*

5. Kulchytska YE, Marushko T, Kurilina T, German O. Health self-evaluation using questionnaire in paediatric patients with primary hypercholesterolemia. In 9<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Paediatric Societies (2022); Available from: <https://eaps2022.kenes.com/wp-content/uploads/sites/135/2023/03/9782889710249-1.pdf> *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані та переклала на англійську мову).*
6. Marushko T, Kurilina T, Kulchytska Y-E. Impact of the Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet on nutritional profile and dietary compliance in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. CH [Internet]. 2023Feb.10 [cited 2023Apr.24];17(8):374-81. Available from: <https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1543> *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку та переклала на англійську мову).*
7. Marushko TV, Kurilina TV, Kulchytska Ye-EB. (2022). Lipid profile peculiarities and matrix Gla protein concentration in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 12–20. doi 10.15574/SP.2022.128.12. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку та переклала на англійську мову).*
8. Kulchytska Ye-EB, Marushko TV, Kurilina TV. (2023). Health-related quality of life and physical activity in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(130): 24-31. doi 10.15574/SP.2023.130.24. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину*

*діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку та переклала на англійську мову).*

9. ESPGHAN 55th Annual Meeting Abstracts. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023 Jun 1;76(S1 Suppl 1):1237-1238. doi: 10.1097/MPG.0000000000003823. Epub 2023 May 19. PMID: 37204764. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала абстракт до друку та переклала на англійську мову).*

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ .....	2
ЗМІСТ .....	21
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1. КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ: АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ .....	35
1.1. Атерогенні фактори та розвиток дисліпідемії в дитячому віці .....	35
1.2. Системи скринінгу на дисліпідемію.....	40
1.3. Інструментальна діагностика .....	43
1.4. Сімейна гіперхолестеринемія як варіант генетичного порушення, що призводить до дисліпідемії.....	44
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	51
2.1. Дизайн дослідження та етичні компоненти дослідження .....	51
2.2. Методи клінічного обстеження.....	56
2.3. Методи лабораторних та інструментальних обстежень.....	57
2.4. Методи статистичного аналізу.....	60
2.5. Клінічна характеристика групи дослідження .....	62
2.5.1. Аналіз анамнестичних даних обстежених дітей основної групи .....	62
2.5.2. Аналіз анамнестичних даних дітей з діагнозом «Сімейна гіперхолестеринемія» .....	73
2.5.3. Загальна характеристика хворих на СГ.....	76
2.5.4. Загальна характеристика групи співставлення.....	81
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ХАРЧОВОГО ПРОФІЛЮ ТА ДІЄТИЧНОГО КОМПЛАЄНСУ ПЕДІАТРИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ З ДИСЛІПІДЕМІЄЮ .....	85
3.1. Антропометричні параметри основної групи.....	85
3.1.1. Антропометричні параметри групи пацієнтів з СГ до введення дієти..	86
3.2. Вплив дієти на антропометричні параметри групи пацієнтів з СГ. Харчовий профіль та дієтичний комплаєнс дітей з СГ. ....	87
3.3. Характеристика харчового профілю дітей з групи співставлення .....	108
РОЗДІЛ 4. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ, ПОВ'ЯЗАНА ЗІ ЗДОРОВ'ЯМ, ТА ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ ДІТЕЙ З ДИСЛІПІДЕМІЄЮ .....	125
4.1. Аналіз показників якості життя у дітей з дисліпідемією, хворих на СГ ...	125
4.2. Аналіз енерговитрат на фізичну активність у дітей з СГ .....	127

РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ ТА КОНЦЕНТРАЦІЇ МАТРИКСНОГО GLA БІЛКА У ДІТЕЙ З ДИСЛІПІДЕМІЄЮ .....	134
5.1. Аналіз ліпідного профілю в основній групі .....	135
5.2. Аналіз ліпідного профілю дітей з дисліпідемією, хворих на СГ .....	139
5.3. Аналіз інструментального обстеження у дітей з дисліпідемією, хворих на СГ .....	148
5.4. Інтегральний аналіз взаємозв'язку показників. Модель з предикторами ураження серцево-судинної системи.....	150
РОЗДІЛ 6. ДІАГНОСТИЧНО-ПРОФІЛАКТИЧНА ПРОГРАМА ПРИ СПОСТЕРЕЖЕННІ ДІТЕЙ ІЗ ДИСЛІПІДЕМІЄЮ .....	155
6.1. Аналіз історії хвороби та сімейного анамнезу пацієнта .....	156
6.2. Ауксологічна оцінка пацієнта з дисліпідеміями .....	156
6.3. Оцінка харчового профілю та дієтичний комплаєнс .....	157
6.4. Якість життя, пов'язана зі здоров'ям та енерговитрати на фізичну активність .....	158
6.5. Визначення розширеного ліпідного профілю, рівня dp-uc mGla білка та інструментальні дослідження.....	160
6.6. Лікувальна схема .....	161
ВИСНОВКИ.....	169
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	172
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ .....	174
ДОДАТКИ.....	196

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза

ГПІ – гомілково-брахіальний індекс

ГПІ – гомілково-плечовий індекс

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЕКГ – електрокардіографія

ЕхоКГ – ехокардіографія

залХ – залишковий холестерин

ЗХ – загальний холестерин

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

КДР – кінцево-діастолічний розмір

КДТЗСЛШ – кінцево-діастолічна товщина задньої стінки лівого шлуночка

кІМ – комплекс інтима-медіа

КМДКЛ – Київська міська дитяча клінічна лікарня

КСО – кінцево-систолічний об'єм

КСР – кінцево-систолічний розмір

ліп (а) – ліпопротеїн (а)

ЛП – ліве передсердя

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛШ – лівий шлуночок

МШП – міжшлуночкова перегородка

Не-ЛПВЩ – не-ліпопротеїди високої щільності

Не-ЛПНЩ – не-ліпопротеїди низької щільності

САТ – систолічний артеріальний тиск

СВ – стандартне відхилення

СГ – сімейна гіперхолестеринемія

ССЗ – серцево-судинні захворювання

СЧВ – системний червоний вовчак

ТГ – тригліцериди

УЗД – ультразвукове дослідження

ФВ – фракція викиду

ФС – фракційне скорочення

ЮІА – ювенільний ідіопатичний артрит

ААР – American Academy of Pediatrics (Американська академія педіатрії)

АНА – American Heart Association (Американська асоціація серця)

b – коефіцієнт змінної

CHILD-1 – Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet (Дієта інтегрованого способу життя для здоров'я серцево-судинної системи)

dp-uc MGP – дефосфорильована-некарбоксілована ізоформа Matrix Gla-протеїну (mGla білок)

E/A – мітральне співвідношення пікової швидкості раннього та пізнього діастолічного наповнення

F – критерій Фішера

FDA – Food and Drug Administration (Управління продовольства та медикаментів)

LAVI – left atrial volume index (об'єм лівого передсердя в залежності від площі поверхні тіла)

LVM – left ventricle mass (маса лівого шлуночку)

LVMi – left ventricular mass index (маса лівого шлуночку, індексована до поверхні тіла)

M $\pm$ s – середнє значення та стандартне відхилення

PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеїн-конвертаза субтилізин/кексину типу 9)



$R^2$  – коефіцієнт детермінації

RWT – relative wall thickness of left ventricle (відносна товщина стінки лівого шлуночка)

t – критерій Стюдента

$\beta$  – коефіцієнт регресії

## ВСТУП

Одним з факторів підвищеного ризику, що свідчить про ранній розвиток атеросклерозу, є дисліпідемія. За Kavey RE [1], дисліпідемія зазвичай визначається як наявність одного або декількох аномальних показників ліпідного профілю, включаючи високий рівень загального холестерину (ЗХ), високий рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), високий рівень не-ліпопротеїдів високої щільності (не-ЛПВЩ), низький рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) або високий рівень тригліцеридів (ТГ).

Атеросклероз проявляється клінічно в середньому і пізньому дорослому віці, але добре відомо, що він має тривалу безсимптомну фазу розвитку [2]. На теперішній час виявлені докази, які підтверджують концепцію атеросклерозу – основної причини серцево-судинних захворювань у дорослих, що має своє походження ще в дитинстві [3]. У більшості дітей атеросклеротичні зміни судин є незначними і можуть бути зведені до мінімуму або попереджені за допомогою здорового способу життя [4].

Однак, у деяких груп дітей цей процес прискорюється через фактори ризику або наявність специфічних захворювань [5]. Ідентифікація дітей, які знаходяться в групі ризику атеросклерозу, може дозволити достроково вжити заходів для зменшення атеросклеротичного процесу, запобігання або уповільнення серцево-судинних захворювань (ССЗ), таких як інфаркт міокарда, інсульт і периферичні хвороби судин в дорослому віці [6]. Цей зв'язок призвів до розвитку двох концепцій профілактики атеросклерозу у дітей: першочергової профілактики, тобто запобігання розвитку факторів ризику, і основної профілактики, тобто ідентифікації наявності факторів підвищеного ризику та подальший вплив на них [7].

Прогресування розвитку атеросклерозу прямо пропорційно пов'язане з впливом високого рівня ЛПНЩ [8]. В деяких випадках процес прискорюється у осіб із сімейною гіперхолестеринемією (СГ) – генетичним розладом, що спричинений мутацією в генах LDLR, ApoB і PCSK9 та характеризується підвищеним рівнем ліпопротеїдів низької щільності і передчасним розвитком

серцево-судинних захворювань вже в ранньому віці [5]. Поширеність СГ оцінюється в 1 випадку на 200 до 250 осіб, але таке порушення обміну ліпідів недостатньо діагностується та, внаслідок цього, не лікується належним чином [9]. Носії СГ-мутацій страждають на підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, пов'язаних із тривалим впливом підвищеного рівня ЛПНЩ [10]. Відповідно до інших перехресних досліджень The Dutch lifelines cohort study демонструє, що розподіл рівня ліпідів змінюється з віком [11].

На даний момент бракує епідеміологічних даних щодо поширеності дисліпідемій та особливостей перебігу цих порушень серед дитячого населення України.

Підвищений рівень загального холестерину (ЗХ) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), дисліпідемія не-ЛПНЩ, що включає низький рівень ЛПВЩ, підвищений рівень тригліцеридів або високі рівні залишкового холестерину (залХ), пов'язані з підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань [9]. Багато несприятливих факторів способу життя дедалі частіше переважають у молодих людей, що призводить до розвитку дисліпідемії не-ЛПНЩ та стимулює збільшення рівня захворюваності на атеросклероз-індуковані серцево-судинні захворювання в подальшому житті [12]. Раннє розпізнавання та лікування не-ЛПНЩ дисліпідемії та її визначальних факторів може сприяти зменшенню захворюваності, але в доступній літературі нами не виявлено аналізу значення не-ЛПНЩ дисліпідемії та її визначальних факторів в дитячому віці.

Раннє виявлення дисліпідемії та зниження ризику в дитячому та підлітковому віці мають важливе значення [13]. За даними Kelishadi, найбільш ранні стадії атеросклерозу можуть бути зупинені шляхом зниження рівнів ліпідів, що містять аполіпротеїни В (апоВ). Універсальний скринінг рекомендується авторами дослідження у 8-11 віці та повторно у віці 17-18 років, але проведення такого скринінгу в межах України не затверджено.

Традиційні фактори ризику такі як дисліпідемія, підвищений індекс маси тіла, підвищений артеріальний тиск, які є прогностичними для серцево-судинних

захворювань у дорослих, можуть бути присутніми в дитинстві, що є предиктором майбутніх серцево-судинних захворювань [5]. Фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань у дорослих може служити товщина комплексу інтима-медіа (кІМ) [14]. Незважаючи на наявність факторів ризику ураження ендотелію у дітей, діагностика ендотеліальної дисфункції досі не набула належної важливої ролі. Пошук неінвазивних методів діагностики та оцінки ендотеліальної дисфункції у таких груп хворих, як одного з перспективних та раціональних діагностичних інструментів для раннього виявлення та профілактики уражень судин у дітей, є необхідним для створення більш оптимальних алгоритмів лікувально-діагностичних заходів.

Низка уражень серцево-судинної системи, що маніфестує у дорослому житті, починається у деяких груп дітей з раннього віку, при чому більшість цих причин піддаються модифікації та, таким чином, потребують лише інформованості лікаря та ініціації ранніх діагностичних пошуків [13].

Прагнення 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 виявлених порушень з наступною розробкою способів корекції.

**Зв'язок з науковими програмами.** 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.).

**Мета роботи:** удосконалити діагностику та профілактично-лікувальні заходи щодо уражень серцево-судинної системи у дітей з дисліпідеміями на

основі оцінки клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних впливу атерогенних факторів.

**Завдання** дослідження:

1. Проаналізувати особливості змін якісного та кількісного складу харчового профілю та дієтичного комплаєнсу у дітей з дисліпідемією, в тому числі із сімейною гіперхолестеринемією.
2. Проаналізувати якість життя та енерговитрати на фізичну активність у дітей з дисліпідемією, в тому числі із сімейною гіперхолестеринемією.
3. Провести аналіз складу ліпідів сироватки крові, концентрації аполіпопротеїну A1 і B, ліпопротеїну (a) та маркеру-предиктору мікрокальцифікації dp-uc MGP білка у хворих на сімейну гіперхолестеринемію з використанням системного підходу.
4. Провести клініко-інструментальні дослідження стану серцево-судинної системи у дітей з дисліпідемією, в тому числі із сімейною гіперхолестеринемією: вивчити зміни показників товщини комплексу інтима-медіа каротидної артеріальної судини, зміни жорсткості стінки магістральних артерій за допомогою гомілково-плечового індексу, визначити особливості морфо-функціонального стану серця.
5. Провести 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 для утворення статистичної моделі з предикторами ураження серцево-судинної системи.
6. Розробити діагностично-профілактичну програму для попередження ураження серцево-судинної системи у дітей з дисліпідемією, в тому числі з сімейною гіперхолестеринемією.

**Об'єкт** дослідження: первинні та вторинні дисліпідемії у дітей.

**Предмет дослідження:** показники фізичного розвитку та розширеного ліпідного профілю; концентрація dp-uc MGP білок, харчовий профіль (добове споживання енергії (ккал), холестерин (г), загальні білки (г), загальні жири (г), загальні вуглеводи (г), вітаміни (вітамін А (мкг), В1 (мг), В2 (мг), В6 (мг), В12 (мкг), С (мг), D (мкг), Е (мг)) та мікроелементи (кальцій (мг), мідь (мг), залізо (мг), йод (мкг), магній (мг), фосфор (мг), селен (мкг), цинк (мг))), енергетичні витрати на фізичну активність; якість життя, пов'язана зі здоров'ям; показники товщини комплексу інтима-медіа каротидної артеріальної судини; показники діастолічної функції серця за даними ЕхоКГ; показники жорсткості стінки магістральних артерій.

**Методи дослідження:**

- Загально-клінічні: фізикальний огляд, антропометрія
- Біохімічні: ліпідний профіль крові (ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, залХ, не-ЛПВЩ, ліп (а)), аполіпопротеїни А1 та В, dp-uc MGP білок
- Інструментальні: ЕКГ, триплексне сканування артерій, ЕхоКГ, вивчення жорсткості стінки магістральних артерій
- Анкетування (KINDL®, C(Y)PAQ®, FFQ®)
- Бібліосемантичні: встановлення рівня сучасних знань та трендів щодо діагностики та лікування дітей з дисліпідемією
- Статистичні: SAS OnDemand for Academics®, IBM® SPSS Statistics, Microsoft® Excel 2021

**Наукова новизна отриманих результатів.** Доповнено наукові дані щодо фізичного розвитку дітей з дисліпідеміями, в тому числі з генетично обумовленими. Вперше в Україні представлені результати оцінки фізичного розвитку у дітей з дисліпідемією, в тому числі хворих на сімейну гіперхолестеринемію.

У роботі вперше в Україні були вивчені особливості змін якісного та кількісного складу харчового профілю та дієтичного комплаєнсу у дітей з дисліпідеміями, в тому числі з сімейною гіперхолестеринемією.

Уперше в Україні досліджено якість життя та енерговитрати на фізичну активність у дітей з дисліпідемією, хворими на сімейну гіперхолестеринемією. Досліджені специфічні зв'язки сегментів опитувальника якості життя та особливостей харчування дітей з дисліпідемією, в тому числі з сімейною гіперхолестеринемією. Доведено залежність між споживанням холестерину та самооцінкою, та рівнем фізичного благополуччя з кількістю спожитої енергії у дітей з сімейною гіперхолестеринемією.

Уперше в Україні проведений аналіз складу ліпідів сироватки крові дітей з дисліпідеміями та сімейною гіперхолестеринемією, концентрації аполіпопротеїну A1 і B, ліпопротеїну (a), та маркеру-предиктору мікрокальцифікації dp-uc MGP білка у хворих на сімейну гіперхолестеринемію з використанням системного підходу.

Уперше в Україні проведений клініко-інструментальні дослідження стану серцево-судинної системи у дітей з дисліпідеміями, в тому числі з 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.

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.

Отримані обґрунтовані наукові дані, що пацієнтам з СГ рекомендовано визначати рівень mGla білка, як маркера кальцифікації судинної стінки, який при

рівні  $\geq 751,49$  пмоль/л з чутливістю 82,17% та специфічністю 85,87% (площа під кривою (AUC) 0,912; індекс Youden  $J = 0,680$ ) стратифікує хворих на СГ від здорових однолітків і дає змогу розробити своєчасні профілактичні заходи для попередження мікрокальцифікації стінок судин та стати резервним шляхом зниження серцево-судинної захворюваності.

Отримані обґрунтовані наукові дані, що наявність статинів у лікувальній схемі пацієнтів з СГ у 3,82 рази підвищувало вірогідність, що залежна змінна має значення «досягнення цільового рівня ЛПНЩ». Змінна «енерговитрати на фізичну активність» демонструвала тенденцію до набуття впливу на досягнення цільового рівня ЛПНЩ ( $p = 0,14$ ).

**Практичне значення отриманих результатів.** Уперше в Україні запропоновано програму обстеження дітей з дисліпідемією, 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 визначенням товщини комплексу інтима-медіа, гомілково-плечового індекс, визначення рівнів циркулюючого dp-uc mGla білка як маркеру кальцифікації судинної стінки. Запропонована до застосування у практичній діяльності програма з ведення дітей з дисліпідемією дає змогу диференційованої медикаментозної корекції виявлених порушень для запобігання прогресування ураження серцево-судинної системи.

Розроблені рекомендації для пацієнтів з СГ щодо аналізу показників фізичного розвитку, харчового профілю, дієтичного комплаєнсу, якості життя, енерговитрат на фізичну активність та розширеного ліпідного профілю.

Розроблено та запропоновано для впровадження в практику спосіб виявлення мікрокальцифікації судин за допомогою визначення циркулюючого dp-uc mGla білка як маркеру, що стратифікує хворих на СГ від здорових однолітків і дає змогу розробити своєчасні профілактичні заходи.



**Впровадження результатів дослідження в практику.** Практичні рекомендації згідно з результатами дослідження впроваджено в клінічну практику відділення кардіоревматології КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня (КМДКЛ) №1», також впроваджені в педагогічний процес кафедри педіатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика для циклів тематичного удосконалення «Вибрані питання педіатрії» та «Вибрані питання дитячої кардіоревматології».

Також наукові та практичні положення дисертаційної роботи були внесені в навчальний процес на кафедрі педіатрії НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Під керівництвом наукового керівника д-ра мед. наук, професора Марушко Т. В. здобувач сформулювала мету, завдання, методологію проведення та підготувала дизайн дослідження. Дисертант самостійно провела аналіз літературних джерел, патентно-інформаційний пошук, відбір тематичних хворих до груп спостереження, розробила індивідуальну картку дослідження, створила комп'ютерну базу даних, здійснила статистичне опрацювання отриманих даних, інтерпретацію результатів проведеної роботи з написанням усіх розділів дисертації та формулюванням висновків. Автор безпосередньо приймала участь у клінічному веденні хворих та виконанні ультразвукового дослідження.

Положення наукової новизни, практичної значимості дисертаційного дослідження обговорені та остаточно сформульовані спільно з науковим керівником д-ром мед. наук, професором Марушко Т. В.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи були представлені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «Новітні технології у педіатричній науці, практиці та освіті», м. Одеса, 11 квітня 2019; «XXI Всеукраїнська науково – практична конференція з міжнародною участю «Актуальні Питання Педіатрії» (Сідельниковські Читання)», 16-18 вересня 2019; «8th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS 2020)», м. Барселона, Іспанія, 16-20 жовтня 2020; «Науково-практична конференція з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра», м. Київ, 16-17 грудня 2020; «Науково-практична конференція з

міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра», м. Київ, 16-17 березня 2021; «Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні академічні знання у практиці лікаря загальної практики-сімейного лікаря», м. Київ, 17-19 лютого 2022; «23й Національний конгрес кардіологів України», м. Київ, 20-23 вересня 2022; «9th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS 2022)», м. Барселона, Іспанія, 7-11 жовтня 2022; «Науково-практична конференція з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра» (онлайн режим)», м. Київ, 11-12 квітня 2023; «55th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition», м. Відень, Австрія, 17-20 травня 2023.

**Публікації.** Результати дисертаційної роботи представлено у 9 наукових працях, з них: 4 статті у фахових наукових виданнях України, рекомендованих МОН України, 3 з яких опубліковані у журналах, що індексовані у наукометричній базі Scopus, 10 публікацій у матеріалах наукових конференцій, з'їздів, конгресів, з яких 5 є іноземними.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою за загальноприйнятою схемою на 202 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається з анотації, вступу, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (містить 166 найменувань, з них 161 є іноземними, та займають 24 сторінок) та додатків. Текст дисертації ілюстровано 20 таблицями та 75 рисунками.

## РОЗДІЛ 1. КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ: АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

### 1.1. Атерогенні фактори та розвиток дисліпідемії в дитячому віці

Факт, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті людей, широко визнаний різними організаціями охорони здоров'я по всьому світу [15]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ССЗ є основною причиною смерті в усьому світі, на яку припадає понад 17 мільйонів смертей щорічно [15]. За даними Державної служби статистики України за останні 10 років (2012-2021) на долю смертей від серцево-судинних захворювань припадає 14,9 випадків смерті на 100 000 дітей у віці 0-17 років щорічно, при чому протягом 10 років зареєстровано лише 1 випадок смерті від атеросклеротичної хвороби серця (Додаток А).

Звіти та настанови ВООЗ підкреслюють важливість профілактики та лікування ССЗ шляхом зміни способу життя, наприклад, здорового харчування, підтримання здорової маси та достатньої фізичної активності, а також застосування ліків та медичних процедур у разі необхідності [16].

У той час, як серцево-судинні захворювання зазвичай клінічно проявляються в зрілому віці, пошкодження серцево-судинної системи, включаючи потовщення стінок великих артерій, може початися в ранньому дитинстві [17]. Вже на першому десятилітті життя можуть бути присутніми зміни, які приведуть до утворення атеросклеротичних бляшок [18]. Наявність раннього атеросклерозу – тривожне явище, яке було продемонстровано одним з перших у світі дослідженням The Bogalusa Heart Study [19]. Спостереження при посмертній біопсії у дітей у віці від 2 до 15 років показали, що майже у всіх дітей спостерігалися жирові смуги в аорті, а поширеність жирових смуг в коронарних артеріях становила приблизно 50%. Крім того, поширеність фіброзних бляшок становила близько 20% на рівні аорти та 8% на рівні коронарних артерій [19]. Ступінь ураження аорти і коронарних артерій була тісно пов'язана з більш високими показниками індексу маси тіла (ІМТ) і артеріального тиску, а також зі

змінами ліпідного профілю. Ці дані викликають особливу тривогу, особливо з урахуванням значного збільшення поширеності ожиріння серед дітей, що відбувається в останні десятиліття [20].

Одним з найважливіших факторів ризику розвитку атеросклерозу є дисліпідемія [21].

За визначенням Kavey RE [1], дисліпідемії – це порушення обміну ліпопротеїдів, які призводять до наступних змін ліпідного профілю:

- підвищений рівень загального холестерину
- високий рівень ЛПНЩ
- високий рівень не-ЛПВЩ
- високий рівень тригліцеридів
- низький рівень ЛПВЩ

Американська академія педіатрії (ААП) надала рекомендації щодо класифікації дисліпідемії у дітей на основі ліпідного профілю натщесерце [22]. Визначені рівні ліпідів плазми, ліпопротеїну та аполіпопротеїдів класифікуються наступним чином:

- Допустимий рівень: рівень до 75-го перцентилю для віку та статі.
- Пограничний рівень: між 75-м і 95-м перцентилем для віку і статі.
- Високий рівень: вище 95-го перцентиля для віку та статі.

В МКХ-10 дисліпідемічні порушення знайшли відображення в блоці E78 [23].

Серед дисліпідемій, які є предикторами ураження серцево-судинної системи в дитячому віці, згідно даним [24], найчастіше розповсюджена така вроджена дисліпідемія, як сімейна гіперхолестеринемія, що є моногенним порушенням, пов'язаним з передчасним розвитком ішемічної хвороби серця. У дітей з СГ перші ознаки атеросклерозу присутні вже з раннього віку, незважаючи на відсутність скарг або клінічних симптомів [25].

Одним з ключових напрямків досліджень у медичній галузі стало виявлення ранніх факторів ризику дисліпідемії в дитячому віці [19]. Низка досліджень показали, що ожиріння та недостатня фізична активність є двома основними

факторами, що сприяють розвитку дисліпідемії у дітей [26, 27]. Інші фактори, такі як обтяжена сімейна історія серцево-судинних захворювань [28], інсулінорезистентність [29] і дієта з високим вмістом насичених жирів [30], також були визначені як потенційні фактори ризику. У дослідженні Olson було продемонстровано, що ожиріння у дітей призводить до дисліпідемії та раннього захворювання судин [14]. Крім того, у певних груп дітей до розвитку дисліпідемії причетні генетичні фактори – мутації в генах LDLR, ApoB і PCSK9, що робить їх групою високого ризику розвитку кардіоваскулярних хвороб [31]. Але дані про дисліпідемічний стан у дітей в Україні поодинокі та несистематизовані.

У наш час діти стикаються з серйозною кризою здоров'я через їхні нераціональні харчові звички. Надання пріоритетів швидкому харчуванню та нездорових варіантів перекусів призводить до того, що дітям стає все важче підтримувати збалансоване та поживне харчування. Ця проблема ще більше поглиблюється в Україні через відсутність освіти щодо здорових харчових звичок та браком доступу до поживної їжі в деяких групах населення. Наслідком цього – наявні декілька поколінь дітей, які мають надмірну масу тіла, або недоїдають та піддаються ризику виникнення цілого ряду проблем зі здоров'ям, включаючи хвороби серця, діабет та інші хронічні захворювання [32]. Зв'язок між харчовими звичками в ранньому дитинстві та прогресуванням атеросклерозу вперше був встановлений у дослідженні, проведеному McBean і Speckmann у 1974 році. Це дослідження показало, що діти, які споживали нездорову їжу, були більш схильні до розвитку атеросклерозу в подальшому житті [33]. Споживання дієти, бідної на овочі та фрукти, було достовірно пов'язано як з факторами ризику серцево-судинних хвороб у дорослому віці, так і з ранніми судинними змінами, що є доказом підвищеного ризику розвитку серцево-судинних хвороб, який був доведений Kaikkonen (2011), та у мета-аналізі Rocha (2017) [34, 35]. Авторами був визначений чіткий зв'язок між споживанням великої кількості доданих цукрів і підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань у дітей. Дослідження Vos (2017) показали, що надмірне споживання доданих цукрів призводить до збільшення споживання калорій, збільшення кількості жиру в організмі та

аномального рівня ліпідів у крові, що сприяє підвищенню ризику серцево-судинних захворювань. Тому експерти рекомендують дітям обмежити споживання доданих цукрів до 25 грамів (або 100 калорій, що еквівалентно приблизно 6 чайним ложкам цукру) на день, а дітям віком до 2 років – повністю відмовитися від них [36]. Дослідження Aghayan (2019) показало позитивний вплив вибору здорових закусок на товщину кІМ, як маркера субклінічного атеросклерозу у дітей та підлітків, при чому вибір енергетично щільних твердих снєків з низьким вмістом поживних речовин (EDNP) достовірно асоціювався з підвищеною масою тіла та ожирінням [37]. Але даних про аналіз харчових факторів ризику розвитку дисліпідемії в дитячому віці в Україні в доступній літературі ми не виявили.

Збалансоване харчування має вирішальне значення для запобігання підвищенню рівня ліпідів у сироватці крові, надмірному набору маси та підвищеному артеріальному тиску. Ідея профілактики ІХС шляхом втручання в дитячому віці підкріплюється тим фактом, що харчові звички та вподобання формуються в ранньому віці і мають тенденцію зберігатися протягом усього життя людини. Сьогодні сприяння позитивним змінам способу життя і зміцнення психологічного благополуччя широко визнані важливими факторами, які можуть призвести до більш тривалих ефектів і зменшити так зване алостатичне навантаження у педіатричних пацієнтів та їхніх сімей, що в кінцевому підсумку покращує підхід до лікування дітей і підлітків з високим серцево-судинним ризиком на фоні дисліпідемії [38, 39].

Визначення конкретних поживних речовин, необхідних для здоров'я серцево-судинної системи дитини дає змогу розробити цілеспрямовані превентивні заходи або лікувальну програму з метою зниження ризику серцево-судинних захворювань у дітей. Такі компоненти як вітаміни С [40], D [41], Е [42], мікроелементи магній [43], кальцій [44] та цинк [45] мають доведений значний вплив на серцево-судинне здоров'я у дитячому віці.

Також доведено, що з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань у дорослому віці пов'язана гіподинамія в дитинстві: дослідження показали, що

діти, які не мають достатньої фізичної активності, мають більший ризик розвитку серцево-судинних захворювань у дорослому віці [46]. Малорухливий спосіб життя з раннього віку пов'язаний з негативним впливом на серцево-судинне та метаболічне здоров'я в дорослому віці, що може проявлятися в дисліпідемії [47]. Слід зазначити, що навіть помірне збільшення фізичної активності може значно знизити ці ризики [48]. Але на сучасному етапі життя поширеність дитячого та підліткового ожиріння продовжує зростати [49]. Приблизно 60-70% пацієнтів з ожирінням мають дисліпідемію [50]. У пацієнтів з ожирінням аномалії вмісту ліпідів включають підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові, ЛПДНЩ, аполіпопротеїну В та не-ЛПВЩ [51]. Підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові зумовлене збільшенням виробництва печінкою частинок ЛПДНЩ та зниженням кліренсу багатих на тригліцериди ліпопротеїдів [52]. Фізична активність відіграє вирішальну роль у профілактиці надмірної маси тіла та дисліпідемії у дітей. Діти, які мають більш високий рівень фізичної активності, як правило, рідше мають ознаки дисліпідемії порівняно з тими, хто менш активний [53]. Зниження енерговитрат на фізичну активність є одним з найбільш значущих чинників дитячого ожиріння, яке, якщо медичного втручання не відбудеться, може зберігатися з дитинства до дорослого віку [54].

Відсутність фізичної активності може посилити хронічне запалення, яке є ключовим фактором розвитку серцево-судинних захворювань. Фізичні вправи можуть допомогти зменшити поширені проблеми, пов'язані з ожирінням і пов'язаними з ним проблемами зі здоров'ям, покращуючи функцію серцево-судинної системи і метаболізм. Нещодавнє відкриття того, що скелетні м'язи є ендокринним органом [55], який виробляє різноманітні метаболічні фактори, такі як міокіни, забезпечує чіткий механізм, що пов'язує м'язове скорочення з позитивним впливом на системне запалення і здоров'я. Фізична активність слугує нефармакологічним засобом зворотного розвитку запального стану низького ступеня, який часто зустрічається у людей з надмірною масою та ожирінням [56]. Регулярні заняття фізкультурою в поєднанні з дієтичним втручанням слід розглядати як важливий компонент здорового способу життя, що сприяє фізичній

активності з раннього віку та обмежує шкідливий вплив ожиріння на загальний стан здоров'я, як було показано у рев'ю Calcaterra (2022) [56].

За результатами дослідження Baran (2018), низька фізична активність може впливати на рівень ліпідів у крові: доведено, що діти, які мало рухаються, мають несприятливі ліпідні профілі. Приділення щонайменше 60 хвилин на день помірній та активній фізичній активності може бути пов'язане з більш здоровим рівнем ЛПВЩ та меншим відсотком жиру в організмі дітей та підлітків. Кореляція між відсутністю щоденної фізичної активності від середньої до високої інтенсивності та підвищеним рівнем ЛПВЩ і жиру в організмі підкреслює важливість заохочення фізичної активності у молодих пацієнтів [57].

Відсутність фізичної активності може призвести до змін у структурі та функції серцево-судинної системи, що може підвищити ризик серцево-судинних захворювань. Дослідження, проведені серед дітей та підлітків, чітко продемонстрували, що фізична активність і здоров'я безпосередньо пов'язані з покращенням структури та функції судин [58]. Крім того, програми втручання з підвищенням фізичної активності для дитячих груп ризику показали багатообіцяючі результати, вказуючи на те, що помірні фізичні вправи позитивно впливають на раннє збільшення товщини та жорсткості судинної стінки, як було продемонстровано у дослідженні Baumgartner (2020) [59]. Результатів впливу фізичного навантаження на раннє збільшення товщини та жорсткості судинної стінки в дитячому віці в Україні нами виявлено не було.

В результаті вище наведеного актуальним є проведення досліджень харчових факторів ризику розвитку дисліпідемії та фізичної активності на серцево-судинне та метаболічне здоров'я в дитячому віці з метою профілактики атерогенних факторів ризику у дітей.

## 1.2. Системи скринінгу на дисліпідемію

Ефективність різних скринінгових підходів у зниженні довгострокового ризику серцево-судинних захворювань у дітей є активною сферою досліджень.



Досі немає консенсусу щодо використання універсального або цілеспрямованого скринінгу рівня ліпідів в дитячому віці.

У США [60] та Канаді [61] універсальний ліпідний скринінг рекомендований для дітей віком від 9 до 11 років, і селективний скринінг з 2 років для осіб, які мають позитивний сімейний анамнез передчасних атеросклероз-індукованих серцево-судинних хвороб. У Бразилії оновлена настанова з профілактики серцево-судинних захворювань Бразильського товариства кардіологів-2019 теж рекомендує універсальний ліпідний скринінг у віці 9-11 років, а також для дітей віком від 2 років і старше за наявності інших факторів ризику [62].

У Великобританії на деяких територіях з жовтня 2021 діє пілотна програма скринінгу на сімейну гіперхолестеринемію «Програма скринінгу для дітей та батьків» (Child-Parent Screening Service), що пропонує батькам дітей у віці 1-2 років в рамках візиту до постачальника медичних послуг щодо планової імунізації пройти дослідження рівня загального холестерину за допомогою капілярного тесту з проколом п'ятки новонародженого, при чому у випадку підвищеного рівня холестерину буде проведено генетичний аналіз [63]. У Нідерландах проводиться всеохоплюючий каскадний скринінг населення, починаючи з віку 6 років, з використанням генетичного тестування та дослідження ліпідного профілю [64]. В Австрії на даний момент використовується каскадний скринінг при виявленні хворого на СГ з дослідження ліпідного профілю та генетичного профілю, при чому в деяких регіонах проводиться пілотна програма з поєднаним селективним та каскадним скринінгом дітей віком 5-7 років з позитивним результатом опитувальника [65]. У Німеччині Робоча група з дитячих метаболічних порушень (APS) Німецького товариства дитячої та підліткової медицини (DGKJ) пропонує універсальний скринінг як частину профілактичного огляду для дітей у віці 5 років (скринінг U9), в той же час в деяких регіонах проводяться пілотні програми поєданого універсального та каскадного скринінгу для дітей у 2-6 років та 5-14 років з дослідженням ліпідного профілю та ліпідного профілю разом з генетичним тестуванням [66]. У Норвегії діє національна програма каскадного скринінгу

родичів першої лінії [67]. У Італії діє національна програма з виявлення первинної дисліпідемії – поєднання каскадного та селективного скринінгів для дітей з обтяженим сімейним анамнезом або з дисліпідемією, за якого проводиться дослідження ліпідного профілю та генетичне тестування [68]. В Болгарії проводиться каскадний скринінг для дітей та дорослих з дослідженням лише ліпідного профілю [69]. У Чеській республіці наразі проводиться пілотна програма універсального скринінгу новонароджених з дослідженням ліпідного профілю та генетичного тестування, якщо рівень ЛПНЩ > 85 перцентиля, а також діють системи каскадного та селективного скринінгу для дітей від 5-13 років з обтяженим сімейним анамнезом [70]. У Данії діє лише система каскадного скринінгу з дослідженням ліпідного профіля та генетичного тестування [69]. У Греції проводиться тестування пілотної програми поєднання універсального та каскадного скринінгу для дітей 3 років з дослідженням ліпідного профілю та генетичного тестування [67]. У Ірландії проводиться пілотна програма каскадного скринінгу для дорослих та дітей старших 10 років з генетичним дослідженням у випадку ідентифікації мутації у пробанда, в іншому випадку – ліпідний профіль [71]. У Латвії проводиться національна пілотна програма каскадного скринінгу, спрямовано здебільшого на дорослих пацієнтів, з дослідженням ліпідного профілю [72]. У Литві проводиться пілотна програма каскадного скринінгу системи електронних медичних записів на підвищенні рівні ЛПНЩ [73]. У Польщі діє пілотна програма каскадного скринінгу для дорослих та в окремих закладах для дітей з дослідженням ліпідного профілю та генетичного тестування [67]. У Португалії діє національна пілотна програма каскадного скринінгу для населення віком від 2 до 80 років з дослідженням ліпідного профілю та генетичним тестуванням [74]. У Словаччині працює національна програма універсального скринінгу, поєднаного з каскадним скринінгом для дітей з 11 по 17 років з дослідженням ліпідного профілю [69]. У Словенії діє національна програма універсального скринінгу дітей 5-річного віку, поєднаним з каскадним скринінгом родичів першої лінії, з дослідженням ліпідного профілю та наступним генетичним профілюванням [75]. У Швеції на національному рівні

використовують каскадний скринінг родичів першої лінії: дітей 6-8-річного віку та дорослих з використанням ліпідного профілю та генетичного тестування [69]. У Швейцарії подекуди використовується каскадний скринінг членів родин від 1 до 100 років з використанням ліпідного профілю та генетичного тестування [76]. У Туреччині на національному рівні тестування характеризується як опортуністичне та застосовується для дітей до 1 року з групи високого ризику, дітей з 2 до 7 років або у пубертаті не з групи ризику з використанням ліпідного профілю [77].

У Японії, в рамках пілотної програми універсального скринінгу рекомендується дослідження ліпідного профілю та генетичне тестування всім дітям у віці 9-11 років [78], тоді як, наприклад, у Китаї, використовується селективний та каскадний скринінг для дітей, які мають сімейний анамнез дисліпідемії або серцево-судинних захворювань [79]. Південно-корейські настанови рекомендують проводити скринінгові тести на рівень не-ЛПВЩ не-натщесерце у віці 9-11 років та 17-21 рік [80].

Експертна група на чолі з Horton [81] рекомендують проводити регулярний скринінг рівня ліпідів у дітей з групи високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань, оскільки раннє виявлення та втручання можуть мати вирішальне значення для запобігання довготривалим серцево-судинним ушкодженням.

В Україні каскадний скринінг проводиться на базі відділення ендокринної кардіології та дисліпідемій НУЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» для населення у віці від 6 до 60 років з дослідженням ліпідного профілю [67]. Але в Україні немає юридично затверджених рекомендацій по проведенню як загального, так і каскадного скринінгу для аналізу дисліпідемій у дітей, що підтверджує доцільність проведених досліджень.

### 1.3. Інструментальна діагностика

Значну роль у діагностиці уражень органів та систем при дисліпідемії займає серцево-судинна візуалізація, використання якої також можна віднести до скринінгового обстеження.

Ехокардіографія – неінвазивний метод візуалізації, який може бути використаний для оцінки морфофункціонального стану серця у дітей із дисліпідеміями [82].

Збільшення товщини інтима-медіа сонних артерій (кІМ) при триплексному скануванні є встановленим маркером раннього атерогенезу [83].

Систематичний огляд опублікованих даних демонструє, що різниця в середньому показнику кІМ між дітьми з СГ та неураженими сиблінгами може бути значною вже у віці 7 років [84]. Коронарна кальцифікація присутня приблизно у 25% підлітків і юнаків у віці 11-23 років з фенотипічною СГ і переважно в аорті у більшості підлітків з СГ [85]. Однак показники кальцію в коронарних судинах та аорті рідко, якщо взагалі коли-небудь, бувають позитивними у дітей допідліткового віку з дисліпідеміями. На противагу цьому, рівень кальцію в коронарних судинах ледве визначається при атеросклеротичних ураженнях у підлітків у загальній популяції [86]. У порівнянні з дітьми з дефектними алелями рецептору LDLR, діти з нульовими алелями LDLR (повна втрата функції) мають вищі рівні ЛПНЩ, більш розвинутий атеросклероз і, відповідно, підвищений рівень кІМ [87].

1.4. Сімейна гіперхолестеринемія як варіант генетичного порушення, що призводить до дисліпідемії

Спадкові розлади, що призводять до виникнення дисліпідемії, в тому числі СГ, охоплюють кілька станів, включаючи аутосомно-домінантну гіперхолестеринемію (АДГ), полігенну гіперхолестеринемію та рідкісні стани, такі як аутосомно-рецесивна гіперхолестеринемія (АРГ) [88]. Всі ці стани призводять до підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), що значно збільшує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) [88]. АДГ включає

генетичні локуси, такі як LDLR, APOB, PCSK9 та APOE, які відповідають за вироблення білків, що беруть участь у регуляції рівня холестерину [88]. Ці білки включають рецептор ЛПНЩ (LDLR), аполіпропротеїн В-100 (apoB-100), протеїнконвертазу субтилізин/кексин типу 9 (PCSK9) та аполіпропротеїн Е (APOE). Однак значний відсоток людей з тяжкою гіперхолестеринемією не мають ідентифікованого генного дефекту, що може свідчити про існування полігенної гіперхолестеринемії [88]. Тому виявлення конкретного генетичного патологічного варіанту не є обов'язковою умовою для встановлення діагнозу дисліпідемії та генетичної гіперхолестеринемії [88].

Вроджена дисліпідемія у 70% випадків викликається функціональною генетичною мутацією у гені, що кодує рецептор LDLR [88]. На даний час ідентифіковано близько 1500 варіантів патогенної мутації. У 6-8% випадків мутація виникає у гені apoB, що кодує аполіпропротеїн В-100, відповідальний за зв'язок між ЛПНЩ та відповідним рецептором печінки [88]. В 1-2% випадків за мутації набуття функції в гені PCSK9, що визначає функцію пропротеїн-конвертази субтилізин/кексин-9 – білку, що бере безпосередню участь у деградації рецептора ЛПНЩ [89, 90]. У близько 20% випадків генетична мутація не визначається [91].

Найбільш дослідженою та вивченою в залежності від генетичного варіанту виділяють гомозиготну та гетерозиготну форму СГ [92, 93, 94]. Гетерозиготний варіант СГ частіше зустрічається у популяції, 1:200 [9] проти 1 на 160 000 – 300 000 осіб у осіб з гомозиготною формою [95]. Обидва варіанти СГ призводять до значного зниження здатності печінки виводити атерогенні, багаті на холестерин ЛПНЩ з кровообігу, що призводить до накопичення ЛПНЩ. Починаючи з внутрішньоутробного періоду, високий рівень ЛПНЩ в кровообігу призводить до прискореного відкладення холестерину і запалення судин, що призводить до розвитку атеросклерозу, особливо в коронарних артеріях і аорті, і передчасної ІХС. Люди з гомозиготною формою СГ мають надзвичайно високий ризик, і якщо їх не лікувати, у багатьох з них у дитинстві або підлітковому віці проявиться ішемічна хвороба серця або інші серцево-судинні захворювання [96].

У пацієнтів з гомозиготною СГ рівень ЛПНЩ може перевищувати 13 ммоль/л, а початок ССЗ може відбуватися в ранньому віці, що призводить до скорочення тривалості життя [96].

СГ може маніфестувати в ранньому віці, при чому серцево-судинні події в дитячому віці, як правило, рідкісні [97]. Однак у дітей з СГ можуть спостерігатися функціональні та морфологічні зміни в стінці судин, про що свідчить збільшення товщини інтима-медіа сонних артерій (кІМ) та порушення дилатації, опосередкованої потоком, порівняно зі здоровими особами [9]. Крім того, наявність фізичних характеристик, таких як рогівкова дуга, ксантелазма та ксантоми, особливо в Ахілловому сухожиллі, може свідчити про СГ [9].

Діагноз СГ встановлюється на основі фенотипових критеріїв, що включають підвищений рівень ЛПНЩ плюс сімейний анамнез щодо підвищеного рівня ЛПНЩ, передчасної ІХС та/або генетичного діагнозу, або тільки за допомогою виявлення генетичної мутації [9]. Однак, у всьому світі СГ часто не діагностується і не лікується належним чином, а стратегії систематичного скринінгу впроваджуються непослідовно, в тому числі в Україні. Враховуючи доведену атерогенність ЛПНЩ в експериментальних моделях та у людей з СГ, а також докази того, що вплив навіть помірної гіперхолестеринемії збільшує довгостроковий ризик нового випадку ІХС, існує нагальна потреба у ранньому виявленні та лікуванні СГ з метою максимізації терапевтичної користі [96].

Діти з СГ потребують дуже специфічної та суворої дієти для контролю рівня холестерину [22]. Такі пацієнти часто стикаються з унікальними проблемами в плані харчування, оскільки їм необхідно уникати певних продуктів з високим вмістом холестерину, отримуючи при цьому всі основні поживні речовини, необхідні для росту і розвитку [98]. Крім того, деякі діти з СГ можуть мати проблеми з дотриманням здорової дієти через нерозуміння свого стану або відсутність підтримки з боку сім'ї чи громади [98].

Вплив нераціональних харчових звичок у дітей з СГ є значним. Вони не лише підвищують ризик серцевих захворювань, але й впливають на загальний

стан здоров'я та благополуччя, призводячи до фізичних та емоційних проблем, які можуть зберігатися і в дорослому віці.

Для вирішення проблеми порушеного харчування важливо застосовувати комплексний підхід, спрямований на усунення першопричин нераціональних харчових звичок у дітей з СГ. Це може включати покращення доступу до поживних продуктів харчування, навчання здоровим харчовим звичкам та підтримку сімей і громад, які допомагають дітям з СГ дотримуватися здорової дієти. Це також може включати співпрацю з медичними працівниками, щоб допомогти дітям з СГ контролювати свій стан і забезпечити їх ресурсами та підтримкою, необхідними для збереження здоров'я.

Іншим важливим напрямком досліджень у цій галузі є розробка нових і більш ефективних методів лікування дисліпідемії у дітей [99].

Для постановки діагнозу СГ необхідні різні діагностичні критерії, включаючи особистий і сімейний анамнез, фізикальне обстеження, рівень ліпідів і генетичне тестування.

Оскільки особи з тяжкою гіперхолестеринемією мають високий ризик ССЗ, лікування включає модифікацію дієти та способу життя, а також ранній початок гіполіпідемічної фармакотерапії. Статини є препаратами першої лінії лікування, але більшість пацієнтів потребують додаткових препаратів, таких як моноклональні антитіла, що блокують PCSK9, та езетиміб – гіполіпідемічний засіб, який селективно інгібує абсорбцію холестерину [100]. Клінічні дослідження продемонстрували зниження захворюваності на атеросклероз-індуковані ССЗ при додаванні езетимібу або моноклональних антитіл, що блокують PCSK9, на тлі терапії статинами [101].

Нещодавні терапевтичні досягнення включають інклізиран – технологію генного інгібування на основі малих інтерферуючих рибонуклеїнових кислот (siRNA), яка пригнічує вироблення PCSK9 [102], бемпедоеву кислоту – інгібітор аденозинтрифосфат(АТФ)-цитратліази (схвалений FDA для гетерозиготної СГ та пацієнтів з передчасними ССЗ і підвищеним рівнем ЛПНЩ) [103], та евінакумаб, повністю людське моноклональне антитіло, що інгібує ангіопоетин-подібний

білок 3 (ANGPTL3) (схвалений FDA лише для гомозиготної СГ) [104]. Пацієнтам з надзвичайно високими рівнями ЛПНЩ, які не піддаються корекції, для лікування тяжкої гіперхолестеринемії можуть знадобитися більш агресивні методи лікування, такі як аферез ліпопротеїдів, та такі препарати, як інгібітори мікосомального білка перенесення тригліцеридів (MTP) та евінакумаб [104]. Але в Україні відсутні стандарти медичної допомоги дітям із дисліпідеміями, в тому числі, з СГ.

На додаток до лікування, є необхідність у навчанні пацієнтів та їх залучення до лікування дисліпідемії. Це включає інформування дітей та їхніх родин про важливість зміни способу життя, а також надання інструментів та ресурсів, які допоможуть їм здійснити ці зміни. Крім того, багато медичних працівників зараз використовують методи мотиваційного інтерв'ювання та підходи, орієнтовані на пацієнта, щоб допомогти дітям та їхнім сім'ям краще зрозуміти і контролювати свій стан [96].

Нарешті, зростає визнання важливості скоординованого, мультидисциплінарного підходу до лікування дисліпідемії у дітей. Це включає співпрацю між педіатрами, кардіологами, дієтологами та іншими медичними працівниками, а також інтеграцію ресурсів громади та систем підтримки для надання комплексної та ефективної допомоги дітям з дисліпідемією [96].

Наразі у світовій літературі бракує інформації про профіль харчування дітей із сімейною гіперхолестеринемією. Як кількісний, так і якісний склад їхнього раціону недостатньо вивчений. Так само бракує даних про рівень фізичної активності та енерговитрати дітей із сімейною гіперхолестеринемією.

Крім того, у світовій літературі недостатньо інформації про якість життя дітей з дисліпідеміями, із сімейною гіперхолестеринемією, пов'язаною зі станом здоров'я. В Україні не проводилося досліджень ліпідного профілю у пацієнтів дитячого віку з цим захворюванням. Потрібно також зазначити, що в Україні до сих пір не проводився аналіз стану судин та морфофункціонального стану серця у пацієнтів дитячого віку з сімейною гіперхолестеринемією.



Також у доступній світовій літературі відсутній інтегральний аналіз багатоманітних 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.

Насамкінець слід зазначити, що в Україні наразі відсутні рекомендації щодо лікування пацієнтів з первинною дисліпідемією.

За останні п'ять років спостерігається значний прогрес у нашому розумінні дисліпідемії у дітей та її лікуванні. Від виявлення ранніх факторів ризику та розробки нових методів лікування до покращення освіти та залучення пацієнтів – ця галузь робить важливі кроки у покращенні здоров'я та благополуччя дітей з дисліпідемією [105].

## Висновки до розділу 1

Проведений аналіз сучасної літератури показав, що атеросклероз може розвиватися з дитинства і прогресувати протягом життя. Дисліпідемія може бути першою ознакою раннього ураження судин із послідуочим розвитком атеросклерозу. Це впливає на здоров'я та благополуччя дітей і підвищує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) у дорослому віці. Тому важливо якомога раніше виявляти та розробити логістичні напрями корегування дисліпідемії, стандарти медичної допомоги при СГ в Україні, в тому числі зменшуючи кількість та вплив атерогенних факторів ризику у дітей.

СГ є одним із найпоширеніших спадкових розладів, яким страждає приблизно 1 із 250 людей у всьому світі. Однак багато випадків СГ залишаються не діагностованими та не лікованими, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. В Україні відсутня система універсального скринінгу СГ у дітей, незважаючи на високу поширеність ССЗ серед дорослих і дітей, тому багато дітей із СГ не знають про свій стан і не отримують належної допомоги та консультацій.

Недостатньо даних щодо епідеміології, клінічних особливостей та наслідків дисліпідемій, в тому числі, СГ у дітей в Україні та світі. Наприклад, в Україні немає даних про кількість дітей із СГ. У світовій літературі відсутні інтегральні дані щодо харчових звичок, рівня фізичної активності та якості життя дітей із дисліпідеміями та СГ. В Україні немає даних щодо стану серцево-судинної системи та характеристик ліпідного профілю дітей із СГ. Також відсутній комплексний аналіз взаємозв'язків між цими факторами та їхнім впливом на ризик ССЗ у дітей із дисліпідеміями, в тому числі із СГ.

Зважаючи на це, необхідні дослідження для характеристики дисліпідемій та СГ у дітей, для покращення профілактики, діагностики та лікування цих станів. Такі дослідження також сприятимуть розробці науково-обґрунтованих рекомендацій щодо скринінгу та лікування дисліпідемій та СГ у дітей в Україні, що може допомогти зменшити тягар серцево-судинних захворювань і покращити здоров'я та якість життя мільйонів людей у всьому світі в дорослому віці.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. [98] Marushko T, Kurilina T, Kulchytska Y-E. Impact of the Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet on nutritional profile and dietary compliance in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. CHILD'S HEALTH [Internet]. 2023 [cited 2023 May 29];17(8):374–81. Available from: <https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1543>
2. Marushko Y, Marushko T, Kulchytska YE. Epidemiology and risk factors for dyslipidemia in pediatric patients. In 8th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (2020); Available from: [https://www.frontiersin.org/books/The\\_8th\\_Congress\\_of\\_the\\_European\\_Academy\\_of\\_Paediatric\\_Societies\\_-\\_EAPS\\_2020/3959](https://www.frontiersin.org/books/The_8th_Congress_of_the_European_Academy_of_Paediatric_Societies_-_EAPS_2020/3959). Doi 0.3389/978-2-88966-540-2

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Дизайн дослідження та етичні компоненти дослідження

Роботу було виконано на кафедрі педіатрії Національного університету охорони здоров'я України (у той час – кафедра педіатрії-2 НМАПО імені П. Л. Шупика) (завідувач кафедри д-р мед. наук, професор Т. В. Марушко) та на клінічній базі кафедри КНП «КМДКЛ №1» з 2018 по 2022 рр. (головний лікар – Кожара Ю.О.).

Було проведено обсерваційне, описове, поперечне дослідження з використанням методу підбору пар за антропометричними та статевими ознаками.

Етичні компоненти проведеної роботи: інформована згода, дотримання конфіденційності та правил етики, захист емоційної сфери учасників.

В кожному окремому випадку отримано індивідуальні інформовані згоди на дослідження від батьків (якщо вік дитини до 14 років) чи додатково і самих пацієнтів, що досягли 14-річного віку.

Дослідження було схвалене експертами комісії з питань етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика (у той час – НМАПО імені П. Л. Шупика), які дійшли погодженої думки, що в ході проведення цієї дисертаційної роботи передбачені заходи з дотримання безпеки та здоров'я пацієнтів, їхніх прав, людської гідності, морально-етичних норм у відповідності до Гельсінської декларації прав людини, до вимог Європейської конвенції з захисту хребетних тварин (Страсбург, 08.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства з захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986 р.), закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7, 8, 12, настанов ІСН GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), відповідно до вимог та норм, типових положень з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Для вирішення поставлених задач під нашим спостереженням перебувало 118 дітей (69 дівчаток та 49 хлопчик) віком від 5 до 18 років з ознаками дисліпідемії, які спостерігались у кардіоревматологічному відділенні КНП «КМДКЛ №1».

Дизайн дослідження схематично представлений на рисунку 2.1.1.

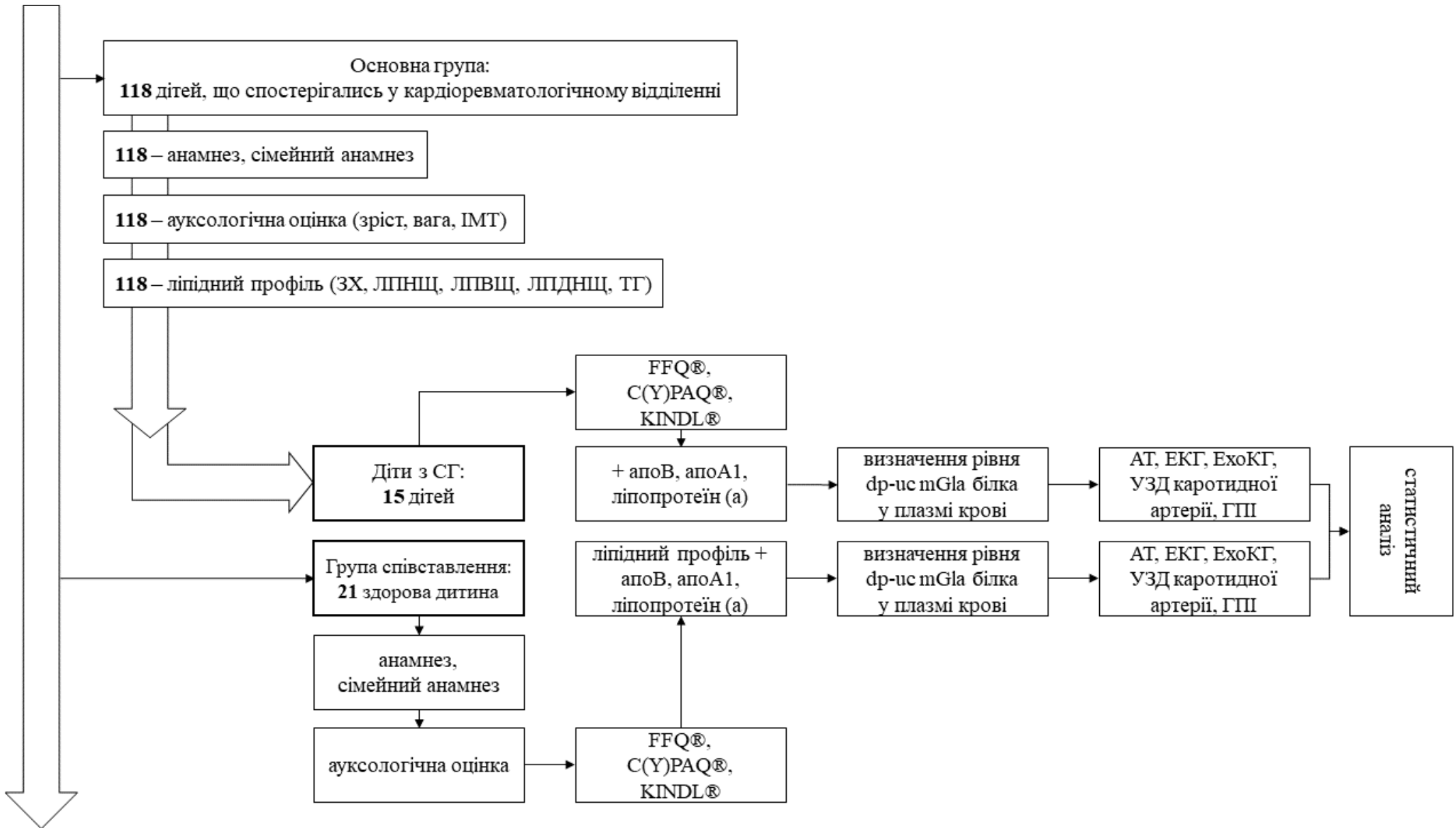


Рисунок 2.1.1. Схема дизайну дослідження

Критеріями включення в дослідження були:

1. вік від 5 до 18 років
2. виявлена дисліпідемія у 2 послідовних аналізах крові з інтервалом мінімум 1 місяць
3. підписана інформована згода дитини та батьків (або законних представників).

Критеріями виключення були:

1. вік до 5 років
2. відкликання інформованої згоди
3. прийом лікарських засобів, що викликають порушення ліпідного обміну (аміодарон, тіазидні діуретики, бета-адреноблокатори, глюкокортикоїди, імунодепресанти, протисудомні препарати тощо).

За період з січня 2018 року по грудень 2021 року були обстежені 118 дітей з явищами дисліпідемії. Вони відповідали критеріям включення та дали згоду на участь у дослідженні, інформовану згоду на участь у дослідженні надали як діти, так і батьки (або законні опікуни).

До основної групи були включені діти із дисліпідемією ( $n = 118$ ), в тому числі діти з дисліпідемією, хворі на сімейну гіперхолестеринемією ( $n = 15$ ).

Для встановлення діагнозу дисліпідемія використовували критерії, що узгоджуються з рекомендаціями Національного інституту серця, легенів і крові, Американської академії педіатрії та Американської кардіологічної асоціації/Американського коледжу кардіології [22, 106].

Для встановлення діагнозу сімейної гіперхолестеринемії використовували критерії Dutch Lipid Clinic Network [107].

Обстежені діти були у віці 5-18 років. Групу співставлення склали здорові однолітки ( $n = 21$ ).

У подальшому діти були стратифіковані за віком. Відповідно до рекомендацій ВООЗ були виділені наступні вікові категорії: від 5 до 9 років, від 10 до 14 років та від 15 до 18 років. Групи були репрезентативними за статтю.

Відповідно озвученій меті дослідження фокус дослідження був зосереджений на групі з первинними (генетично обумовленими) дисліпідеміями, як групі вищого ризику розвитку серцево-судинних захворювань через пожиттєву експозицію більш високих рівнів ЛПНЩ [8], що значно перевищують такі рівні ЛПНЩ у групі вторинних дисліпідемій.

Для оцінювання харчового профілю проводилось порівняння надходження нутрієнтів відповідно до рекомендацій CHLD-1 [22]. Рекомендоване споживання поживних речовин для пацієнтів з CHLD-1 становило <300 мг холестерину на добу, <30% жирів, 50% вуглеводів і 20% білків від відповідної віку добової потреби в калоріях [22]. Дієтичні рекомендації для здорових однолітків групи співставлення регламентувалися чинним Наказом МОЗ України № 1073 від 03.09.2017 «Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії» [108].

Діти з сімейною гіперхолестеринемією, що включені в дослідження, були опитані за допомогою адаптованого опитувальника частоти прийому їжі (FETA, FFQ EPIC Tool for Analysis® University of Cambridge) [109]. Опитування проводилося в присутності батьків (усі пацієнти висловили це бажання).

Опитувальник частоти споживання продуктів харчування FFQ EPIC Tool for Analysis® Кембриджського університету призначений для вимірювання звичайного споживання продуктів харчування респондентом протягом попереднього року. Основна частина опитувальника містить перелік зі 130 найбільш часто та рідко вживаних продуктів харчування. Для кожної позиції у списку респондентів просять вказати звичайну частоту споживання, обравши одну з дев'яти категорій частоти. Категорії варіюються від «ніколи» або «рідше одного разу на місяць» до «6+ разів на день». Порції вказуються в одиницях або звичайних порціях (наприклад, одне яблуко, одна скибка хліба) або в побутових мірах (наприклад, склянка, чашка, ложка). Кожній позиції в анкеті було присвоєно середній розмір порції (цей розмір порції є однаковим для всіх учасників, незалежно від їхньої статі чи віку). Вхідні дані були оброблені в програмі FETA® Кембриджського університету.

Визначали наступні дані щодо середньодобового споживання поживних речовин, а саме добове споживання енергії (ккал), холестерин (г), загальні білки (г), загальні жири (г), загальні вуглеводи (г), вітаміни (вітамін А (мкг), В1 (мг), В2 (мг), В6 (мг), В12 (мкг), С (мг), D (мкг), Е (мг)) та мікроелементи (кальцій (мг), мідь (мг), залізо (мг), йод (мкг), магній (мг), фосфор (мг), селен (мкг), цинк (мг)). Відхилення на 25% і більше від рекомендованого рівня споживання вважалося дефіцитом або надлишком, відповідно.

Ауксологічні параметри (маса тіла, зріст, індекс маси тіла (ІМТ)) отримували методом рутинної антропометрії. Харчовий статус оцінювали за допомогою програмного забезпечення Anthro+® BOOЗ (Weight-for-age, Stature-for-age та ВМІ-for-age в % та за z-score) та відповідних шкал росту BOOЗ для кожного пацієнта. Для визначення харчового статусу використовували класифікаційні критерії BOOЗ [110]. При z-score > 2 ідентифікували дітей з високим співвідношенням маси тіла до зросту (надлишковою масою тіла) [111].

Для встановлення значення показника якості життя та рівня фізичної активності використовували опитувальники The KINDL® [112] і Children/Youth Physical Activity Questionnaire (C(Y)PAQ) [113]. Опитування проводили в присутності батьків (усі пацієнти висловили це бажання).

Опитувальник The KINDL® – це загальний інструмент для оцінювання якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, у дітей і підлітків віком від 3 років і старше. Опитувальник KINDL® складається з 24 пунктів за шкалою Лайкерта, пов'язаних із шістьма параметрами: фізичний добробут, емоційний добробут, самооцінка, сім'я, друзі та повсякденна діяльність (школа або дитячий садок), і, таким чином, є стислим, методологічно придатним, психометрично обґрунтованим та гнучким показником якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, у дітей та підлітків. Субшкали цих шести параметрів були об'єднані для отримання загального показника якості життя. Учасники відповіли на запитання за 5-бальною шкалою Лайкерта (0 = ніколи, 1 = рідко, 2 = іноді, 3 = часто і 4 = постійно). Потім усі субшкали були перетворені в бали від 0 до 100, де вищі бали відповідали кращому показнику якості життя.

Опитувальник фізичної активності дітей (CPAQ) було застосовано до наймолодшої групи (5-9 років) і заповнювався за частковою участю батьків. Опитувальник CPAQ оцінює вид, частоту і тривалість фізичної активності та малорухливого способу життя у всіх сферах за останні 7 днів. Опитувальник фізичної активності для підлітків (YPAQ) був використаний серед дітей старшого віку (10-14 років і 15-18 років). Цей інструмент дає змогу визначити частоту і тривалість 47 різних видів діяльності як у будні, так і у вихідні дні за останній тиждень. Таким чином, C(Y)PAQ оцінює режим, частоту і тривалість фізичної активності та малорухливого способу життя за всіма параметрами, включно зі шкільним часом і вільним часом за останні 7 днів. Оцінки енерговитрат на фізичну активність (PAEE) були отримані на базі результатів, отриманих з використаних опитувальників C(Y)PAQ і розраховані за формулою [113]. Оцінювання рівня фізичної активності проводили згідно з класифікацією за Sesso [114]:

- низький:  $<2100$  кДж на тиждень<sup>-1</sup>
- середньо-низький: 2100-4199 кДж на тиждень<sup>-1</sup>
- середній: 4200-8399 кДж на тиждень<sup>-1</sup>
- середньо-високий: 8400-12599 кДж на тиждень<sup>-1</sup>
- високий:  $\geq 12600$  кДж на тиждень<sup>-1</sup>

## 2.2. Методи клінічного обстеження

Обстеження проводили за схемою індивідуальної реєстраційної карти учасника дослідження, розробленої дисертантом.

Під час збору анамнестичних відомостей з'ясовувалися дані щодо віку, обставин встановлення діагнозу, анамнезу хвороби, сімейного анамнезу, даних щодо отриманого лікування.

Алгоритм клінічного обстеження кожного пацієнта включав збір скарг, даних щодо наявності коморбідних захворювань, атерогенних факторів ризику, клінічний огляд з проведенням ауксологічної оцінки (зріст в см, маса в кг та ІМТ).



Ріст обстежуваного було визначено за допомогою повіреного ростоміра. Проводилось 3 послідовні заміри з розрахунком середнього арифметичного показника.

Ступінь відповідності маси тіла зросту обстежуваного оцінювали за визначенням індексу маси тіла (ІМТ) в  $\text{кг}/\text{м}^2$ , згідно формули:

$$\text{ІМТ} = m/h^2, \text{ де}$$

$m$  – маса тіла в кілограмах,

$h$  – зріст дитини у метрах.

Значення ІМТ у z-score у межах  $\pm 1$  інтерпретувався як гармонійний розвиток, ІМТ  $< -2$  – як виражена недостатність маси тіла, ІМТ  $< -1$  – як недостатня маса тіла, ІМТ  $> +1$  – як надлишкова маса тіла, та ІМТ  $> +2$  – як ожиріння [110].

### 2.3. Методи лабораторних та інструментальних обстежень

Біохімічні аналізи проводилися в медичній лабораторії «Сінево Україна», що має чинне свідоцтво про атестацію.

Зразки крові для вимірювання біохімічних показників, включно з рівнем загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), аполіпопротеїну А1, аполіпопротеїну В та ліпопротеїну (а), брали щонайменше після 8 годин голодування.

Плазму крові у обстежених дітей також було використано для кількісного визначення неактивної дефосфорильованої-некарбоксільованої (dp-uc) ізоформи Matrix Gla-протеїну (IDS-iSYS InaKtif MGP® США) на багатопрофільній автоматизованій системі IDS-iSYS.

У кожної дитини з основної та групи співставлення вимірювали артеріальний тиск у спокої повіреним пристроєм для виміру артеріального тиску.

Усім дітям було проведено електрокардіографію за допомогою електрокардіографа Heart Mirror 3 ІКО 3-канальний (Innomed®, Угорщина). Електрокардіографію проводили у 12 відведеннях, зі швидкістю 25 мм/сек та калібруванням 10 мм/мВ. В електрокардіограмах визначали частоту серцевих скорочень, зубці P, QRS, T, інтервал PR (від початку зубця P до початку комплексу

QRS), інтервал QT (від початку зубця Q до кінця зубця T) та скоригований інтервал QT (вирахований за формулою Bazett). Відхилення від вікової норми та наявність хоча б однієї загальноприйнятої патологічної ознаки на ЕКГ інтерпретувалась як «патологічна ЕКГ», у випадку відсутності будь-яких патологічних ознак – як «нормальна ЕКГ» [115].

Товщину комплексу інтима-медіа (кІМ) загальних сонних артерій праворуч і ліворуч вимірювали за допомогою ультразвуку в В-режимі з використанням лінійного датчика з частотою 12 МГц (L12-5, Philips, США). кІМ розраховували як відстань між переднім краєм лінії просвіту й інтими та лінією медії й адвентиції на дальній стінці артерії у поздовжньому перерізі загальної сонної артерії, зупинений на зубці R на електрокардіограмі.

Ехокардіографію (2-вимірну, в М-режимі) виконували за допомогою ультразвукової системи Philips EnVisor C та датчика з частотою 3 МГц (S4-2, Philips, США). Кожному учаснику було проведено ЕКГ дослідження одночасно з ЕхоКГ відповідно до рекомендацій Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації [116]. Фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ), фракційне скорочення (ФС), кінцевий діастолічний (КДР) та кінцево-систоличний розміри (КСР), міжшлуночкову перегородку (МШП), кінцеву діастолічну та кінцево-систоличну товщину задньої стінки лівого шлуночка (КДТЗСЛШ, КСТЗСЛШ, відповідно) визначали за допомогою стандартного М-режиму ЕхоКГ.

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за допомогою імпульсно-хвильової доплерографії в апікальній чотирикамерній проекції. Реєстрували відношення ранньо-пізнього діастолічного потоку мітрального притоку до пізнього діастолічного потоку (Е/А). Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ) та кінцево-систоличний об'єм лівого шлуночка (КСО ЛШ) розраховували за допомогою біпланарного методу підсумовування дисків Сімпсона згідно з рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії [116, 117]. Систоличну функцію ЛШ виражали як фракцію викиду (ФВ), отриману з КДР ЛШ та КСО ЛШ. Для розрахунку фракційного скорочення використовується наступна

формула:  $ФС (\%) = (КДР - КСР) / КДО \times 100$ . Об'єм лівого передсердя визначали в апікальній чотирьох- і двокамерній проекціях. Об'єм лівого передсердя в залежності від площі поверхні тіла (LAVI) розраховували шляхом ділення об'єму ЛП на площу поверхні тіла обстежуваних.

Для оцінки ремоделювання лівого шлуночку розраховувались показники маси лівого шлуночку (LVM), маса лівого шлуночку, індексована до поверхні тіла (LVMI) та відносної товщини стінки лівого шлуночка (RWT). LVM розраховували на основі вимірювань трансоракальної ЕхоКГ за допомогою рівнянь згідно з рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії [117]. LVMI в г/м<sup>2</sup> була обрахована за формулою  $LVMI = \text{маса лівого шлуночка} / \text{площа поверхні тіла}$  [118]. Відносна товщина стінки лівого шлуночка або індекс ремоделювання стінок (RWT) розраховувалось як  $КДТЗСЛШ$  (товщина задньої стінки в кінці діастолі)  $\times 2$ , поділений на  $КДРЛШ$  (кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка) [118].

Для оцінки ремоделювання судинного русла визначали гомілково-плечовий індекс. Визначення гомілково-плечового індексу (ГПІ) здійснювалось шляхом вимірювання систолічного артеріального тиску на обох плечових артеріях, а також на тильній артерії стопи та задній великогомілкової артерії після того, як пацієнт перебував у стані спокою в положенні лежачи на спині протягом 10 хвилин. Систолічний тиск реєструвався за допомогою приладу для вимірювання тиску, відповідної віку манжети та ультразвуку в В-режимі з використанням лінійного датчика з частотою 12 МГц (L12-5, Philips, США). Показник ГПІ обчислювався для кожної ноги. Значення ГПІ визначалося шляхом ділення вищого тиску у 2 артеріях на щиколотці на систолічний тиск у плечовій артерії. При обчисленні ГПІ використовувався вищий з двох вимірів систолічного тиску на плечовій артерії. Показник більше ніж 1,4 інтерпретувався як «кальцифікація/підвищена жорсткість судин», 1,0-1,4 – «норма», 0,9-1,0 – «допустимий рівень», 0,8-0,9 – можлива хвороба судин, 0,5-0,8 – помірна хвороба судин, до 0,5 – виражена хвороба судин [119].

## 2.4. Методи статистичного аналізу

Отримані в ході дослідження клініко-лабораторні та інструментальні дані оброблені загальноновизнаними методами медичної статистики з використанням пакету Microsoft Excel 2021, програм SAS® OnDemand for Academics (SAS Institute Inc, Північна Кароліна, США) та IBM® SPSS® Statistics (IBM Corp, Нью-Йорк, США).

Передбачалося, що дані нормально розподілені (перевірено аналітично за методами Шапіро-Вілка, Колмогорова-Смирнова і графічно за графіком квантиль-квантиль нормальності Q-Q). Статистичну значущість було встановлено за  $p \leq 0,05$ .

Дані про середньодобове споживання поживних речовин препарату FETA® були описані з використанням середнього значення та стандартного відхилення. Для оцінки можливих кореляцій між змінними віку, статі, приналежності до основної групи чи групи співставлення, маси тіла, ІМТ, середньодобового споживання енергії (ккал) та поживних речовин (холестерин (г), загальні білки (г), загальні жири (г), ненасичені жирні кислоти (г), насичені жирні кислоти (г), загальні вуглеводи (г), вітаміни та мікроелементи) було використано програмне забезпечення SAS® OnDemand for Academics (SAS Institute Inc, Північна Кароліна, США).

Дані The KINDL® були проаналізовані за допомогою IBM® SPSS® Statistics (IBM Corp, Нью-Йорк, США), а потім разом з іншими змінними, такими як маса (кг), зріст (см), стать, ІМТ і оцінка енерговитрат на фізичну активність ( $PAEEq$  у  $кДж \cdot кг^{-1} \cdot добу^{-1}$ ), у SAS® OnDemand for Academics (SAS Institute Inc, Північна Кароліна, США) та описані з використанням середнього значення і стандартного відхилення.

Дані розширеного ліпідного профілю (ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, тригліцериди, залХ, не-ЛПВЩ, апоА1, апоВ, ліпопротеїн (а)), mGla білок у  $мг/л$ , дані інструментальні досліджень (САТ, ДАТ, кІМ, ФВ, ФС, Е/А, LAVI, RWT, LVMI, ГПІ) проаналізували за допомогою SAS® OnDemand for Academics

(SAS Institute Inc, Північна Кароліна, США) та описали з використанням середнього значення і стандартного відхилення.

Безперервні змінні з нормальним розподілом вказували у вигляді середніх зі стандартним відхиленням, а для порівняння між основною і групою співставлення використовували t-test і однофакторний ANOVA. Тест Хі-квадрат Пірсона ( $\text{Chi}^2$ ) використовувався для співставлення категоріальних змінних. Кореляційна матриця Пірсона була виконана, щоб перевірити, чи існує зв'язок між усіма комбінаціями змінних в основній групі та групі співставлення.

Інтерпретація результатів зроблена на основі сили зв'язку, виходячи з отриманого рівня коефіцієнта кореляції Пірсона [120].

Після аналізу кореляційної матриці були розглянуті всі можливі комбінації змінних для виявлення потенційних закономірностей і взаємодій. На основі результатів кореляційної матриці та аналізу всіх комбінацій змінних було здійснено ретельний відбір змінних для подальшого аналізу. Змінні були обрані на основі їхньої сили кореляції, статистичної значущості та відповідності цілям дослідження.

Регресійний аналіз за замовчуванням проводився покроково з включенням з критерієм входу р-значення  $< 0,05$ . На кожному кроці змінна, яка має найвищу кореляцію з залежною змінною, вводилась в модель тоді, коли вона задовольняє критерію входу та має найвище скориговане  $R^2$ . Процедура зупинялась, коли не залишалось змінних, які задовольняють критерію входу.

Було проведено однофакторний дисперсійний аналіз для порівняння рівнів ЛПНП між групами первинної, вторинної дисліпідемії та групою співставлення.

За допомогою логістичного регресійного аналізу було досліджено зв'язок рівня mGla білка з наявністю діагнозу сімейної гіперхолестеринемії. Ефективність моделі оцінювали за допомогою кривої операційних характеристик (ROC-крива).

Було проведено покроковий квадратичний дискримінантний аналіз із включенням, щоб перевірити, чи вік, ІМТ та дані ліпідного профілю значущо передбачають змінну «діагноз при госпіталізації» в основній групі.

Було проведено множинний лінійний регресійний аналіз покроково з включенням, щоб перевірити, чи які змінні значущо передбачають змінну mGla білка в основній групі та групі співставлення з подальшою оцінкою ефективності моделі.

Логістичний регресійний покроковий аналіз з включенням був проведений для вивчення впливу змінних на цільовий рівень ЛПНЩ для прогнозування значення досягнення цільового рівня ЛПНЩ у основній групі.

## 2.5. Клінічна характеристика групи дослідження

### 2.5.1. Аналіз анамнестичних даних обстежених дітей основної групи

Був виконаний аналіз анамнестичних даних дітей з дисліпідемією (n=118), де вивчався стан здоров'я дитини на момент першого ліпідного профілю з ознаками дисліпідемії. При аналізі ретроспективних даних обстежених дітей встановлено, що середній вік виявлення дисліпідемії склав  $12,0 \pm 3,63$  років.

Після аналізу анамнестичних даних були виділені первинні дисліпідемії (n = 15), та вторинні дисліпідемії (n = 103).

Відносна частота виявлення первинних дисліпідемій серед обстеженої популяції склала 12,7%.

При розподілі за статтю дітей з дисліпідемією основної групи (n=118), загалом середній вік хлопчиків (n = 49, 41,5%) з дисліпідемією склав  $11,71 \pm 3,65$  років, дівчаток (n = 69, 58,5%) –  $12,21 \pm 3,64$  років.

Дані усереднених параметрів клінічної характеристики основної групи з розподілом за віковою категорією представлені в таблиці 2.5.1.1.

*Таблиця 2.5.1.1*

Ретроспективна клінічна характеристика основної групи (M±s)

за віковою категорією

Параметр	Вікова категорія		
	5-9 років (n = 35)	10-14 років (n = 46)	15-18 років (n = 37)
Вік (років)	$7,54 \pm 1,48$	$12,0 \pm 1,51$	$16,2 \pm 0,77$

## Продовження таблиці 2.5.1.1

Маса тіла (кг)	26,9 ± 6,56	43,5 ± 9,27	63,6 ± 8,10
ІМТ	16,6 ± 2,37	18,8 ± 2,67	23,9 ± 3,07

Клінічна характеристика основної групи з розподілом за віковою категорією та статтю представлені в таблиці 2.5.1.2. Статистично значущої різниці за антропометричними показниками між статями виявлено не було.

## Таблиця 2.5.1.2

Ретроспективна клінічна характеристика основної групи (M±s)  
за віковою категорією та статтю

Параметр	Вікова категорія					
	5-9 років		10-14 років		15-18 років	
	Хлопці (n = 14)	Дівчата (n = 21)	Хлопці (n = 22)	Дівчата (n = 24)	Хлопці (n = 13)	Дівчата (n = 24)
Вік (років)	7,14 ± 1,74	7,80 ± 1,24	12,0 ± 1,49	12,0 ± 1,57	16,0 ± 0,86	16,3 ± 0,73
Маса тіла (кг)	26,7 ± 8,22	27,0 ± 5,39	42,8 ± 9,07	44,1 ± 9,60	64,8 ± 9,04	63,0 ± 7,67
ІМТ	16,8 ± 2,62	16,5 ± 2,25	18,5 ± 2,63	19,1 ± 2,73	23,9 ± 3,17	23,9 ± 3,09

Примітка. Статистично значущої різниці між статями не виявлено.

При аналізі даних ІМТ дітей основної групи на момент виявлення дисліпідемії було виявлено наступне (таблиця 2.5.1.3): загалом 52,54% дітей основної групи мали гармонійний розвиток (z-score у межах ±1), 1,69% дітей мали виражено недостатню масу тіла (< -2), 7,63% дітей мали недостатню масу тіла (< -1), 35,59% дітей мали надлишкову масу тіла (> +1), 2,54% дітей мали ожиріння (> +2).

Таблиця 2.5.1.3

Розподіл дітей основної групи за ІМТ  
на момент встановлення діагнозу, n (%)

Вікова категорія	Значення показника ІМТ за z-score				
	< -2	< -1	-1 / +1	> +1	> +2
5-9 років (n=35)	-	3 (8,57%)	19 (54,28%)	13 (37,15%)	-
10-14 років (n=46)	-	6 (13,04%)	19 (41,31%)	18 (39,13%)	3 (6,52%)
15-18 років (n=37)	2 (5,40%)	-	24 (64,86%)	11 (29,74%)	-
Загалом (n=118)	2 (1,69%)	9 (7,63%)	62 (52,54%)	42 (35,59%)	3 (2,54%)

На рисунку 2.5.1.1. відображений розподіл ІМТ у відсотковому відношенні в основній групі.

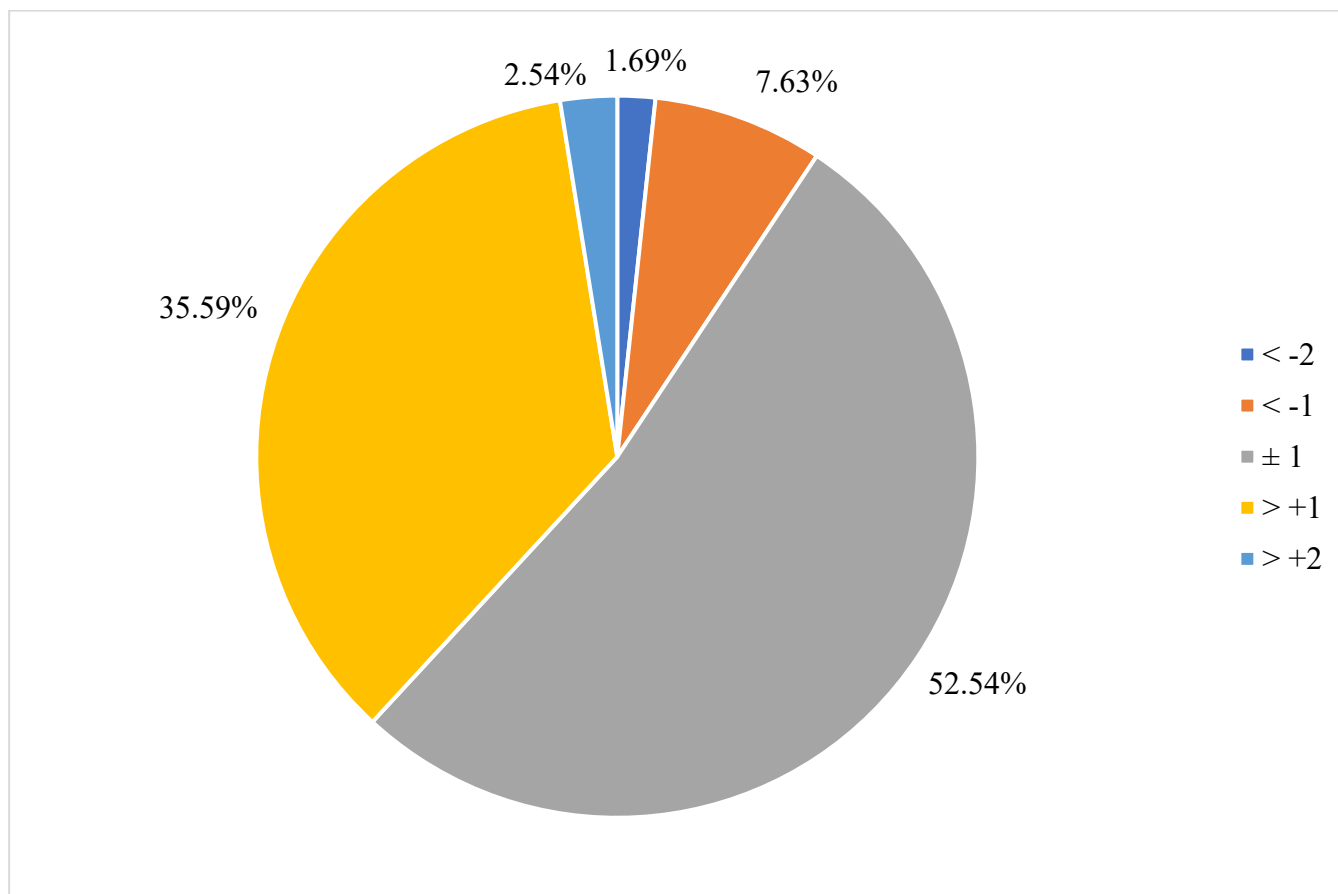


Рисунок 2.5.1.1. Розподіл ІМТ за z-score у дітей основної групи

На діаграмі розсіювання (рисунок 2.5.1.2) відображено розподіл ІМТ за z-score в залежності від віку та статі кожного обстеженого з основної групи.



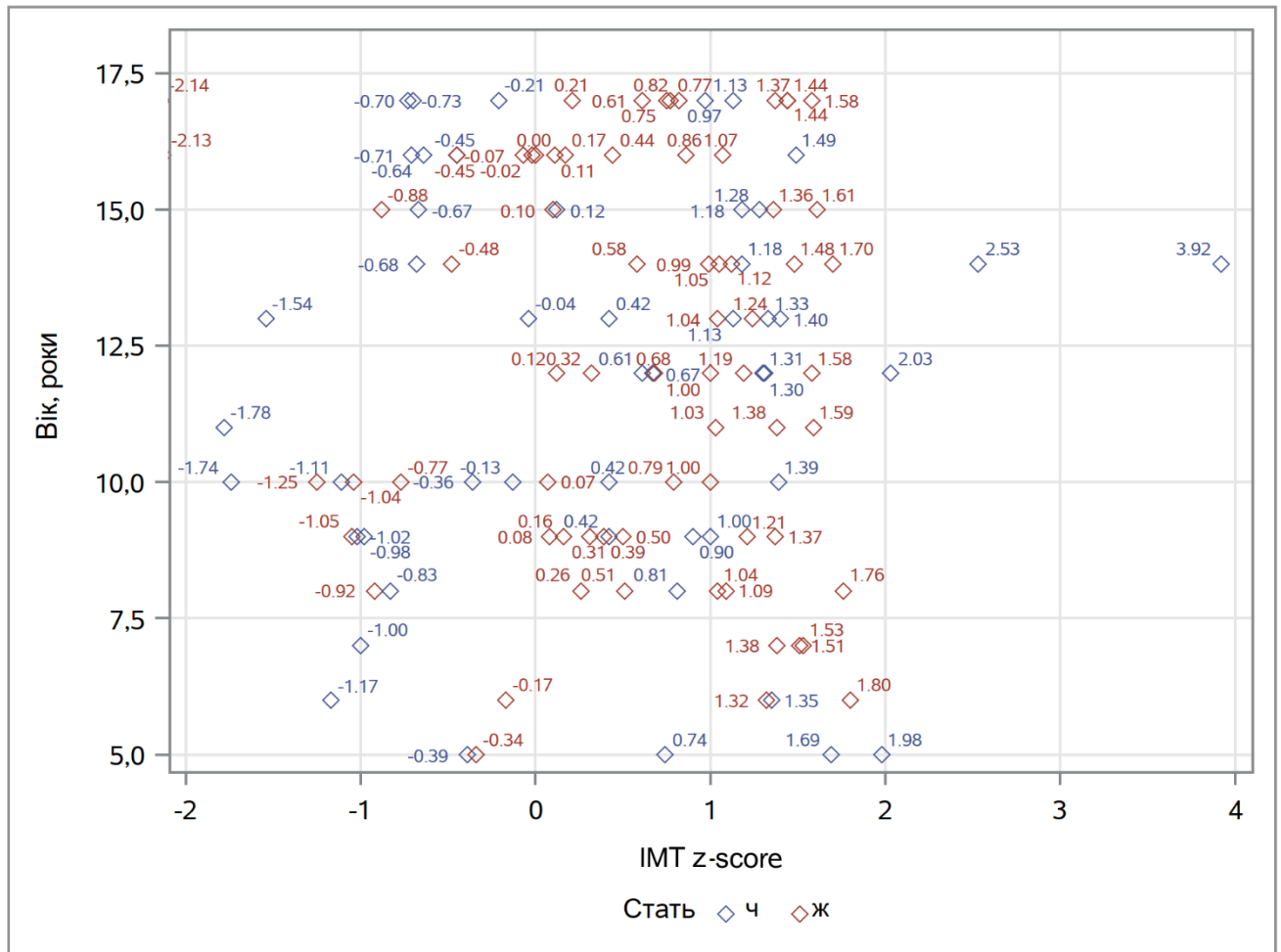


Рисунок 2.5.1.2. Діаграма розсіювання ІМТ по z-score за віком та статтю в основній групі дослідження

Атерогенні фактори ризику, які були виявлені в обстеженій популяції дітей з дисліпідемією загалом, розподілялись наступним чином (рисунок 2.5.1.3). Усі діти з основної групи мали дисліпідемію. Відносна частота виявлення фактору ризику «підвищена маса тіла» була 28,8% (n=34). 25,4% дітей (n=30) мали підвищений АТ. 3,4% дітей (n=4) мали обтяжений сімейний анамнез щодо передчасних атеросклероз-індукованих серцево-судинних захворювань, в той час як вторинне захворювання, що може викликати підвищений ризик розвитку атеросклерозу, мали 25,4% дітей (n=30). 4,2% дітей (n=5) піддавались впливу тютюнового диму вдома чи палили. У 12,7% дітей (n=15) був присутній фактор ризику «діагноз СГ у родича 1 лінії».

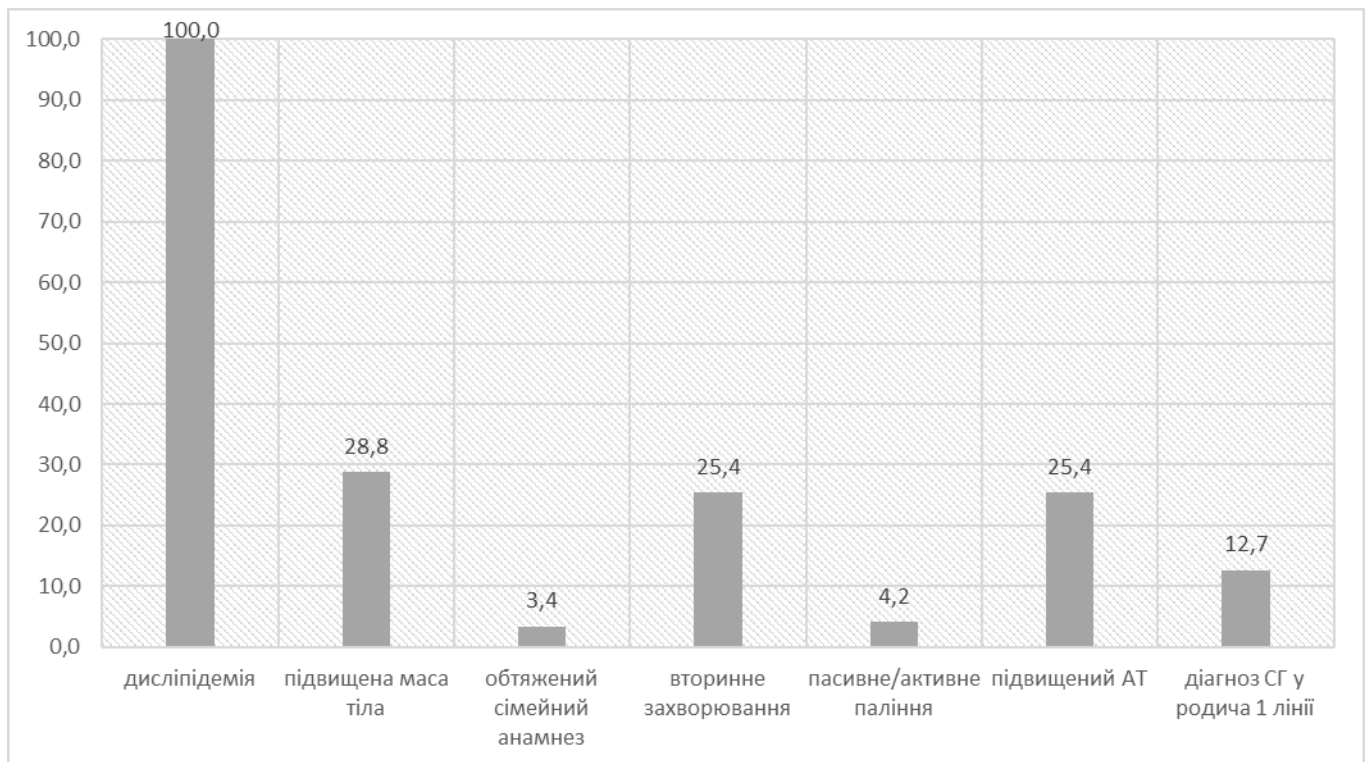


Рисунок 2.5.1.3. Відносна частота виявлення (%) атерогенних факторів ризику в основній групі

На рисунку 2.5.1.4 зображений розподіл факторів ризику у віковій категорії 5-9 років. 34,2% обстежених мали підвищену масу тіла. Обтяжений сімейний анамнез був виявлений у 5,71% обстежених у віковій категорії 5-9 років. У 40% дітей мали вторинне захворювання, що може викликати підвищений ризик розвитку атеросклерозу. 5,71% дітей піддавались впливу тютюнового диму в побуті. Жоден з дітей у віковій категорії 5-9 років не мав фактору ризику «підвищений АТ». У 14,2% обстежених у віковій категорій 5-9 років був виявлений фактор ризику «діагноз СГ у родича 1 лінії».

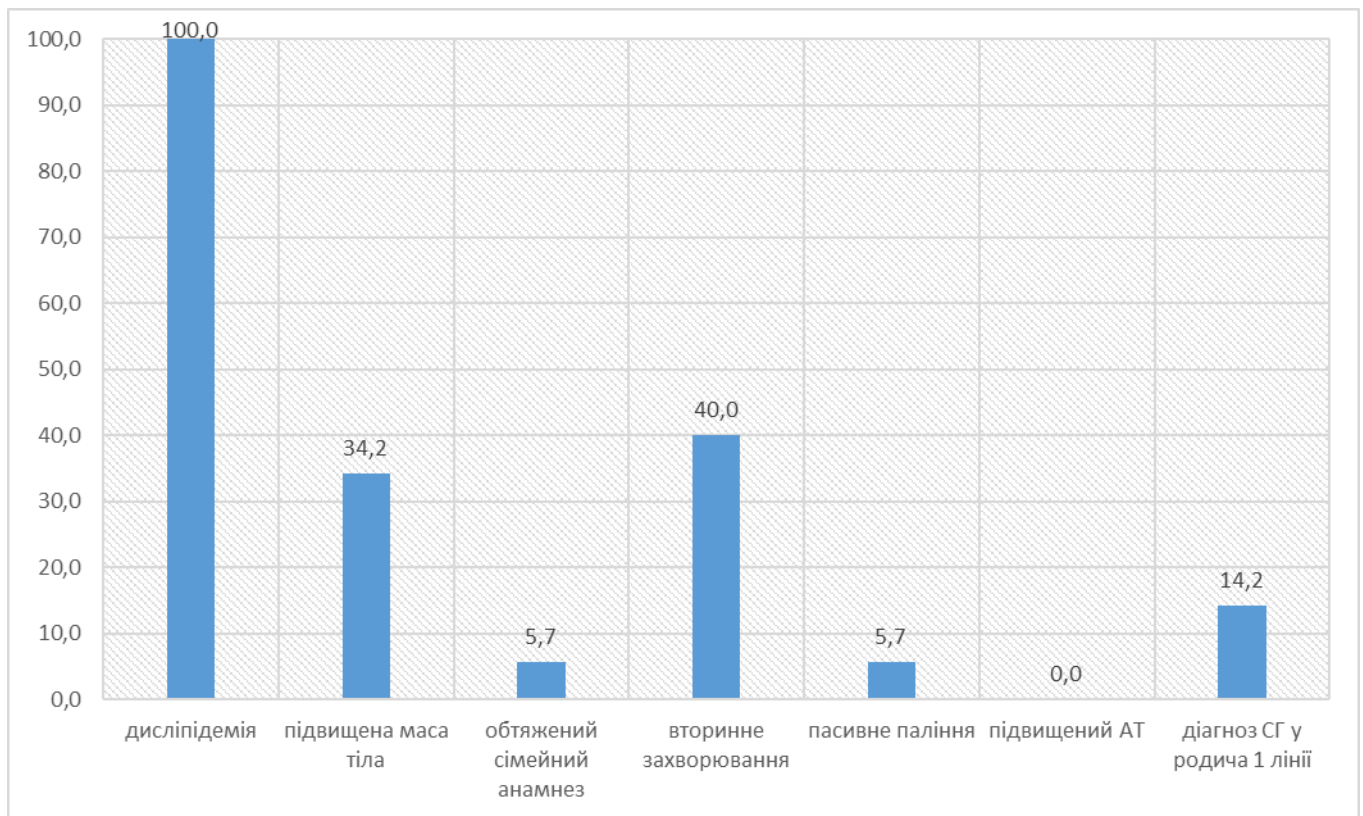


Рисунок 2.5.1.4. Відносна частота виявлення (%) атерогенних факторів ризику у віковій категорії 5-9 років

Розподіл відносної частоти виявлення у відсотках в віковій категорії 10-14 років основної групи продемонстрований на рисунку 2.5.1.5. У віковій категорії 10-14 років основної групи розподіл атерогенних факторів ризику відбувся наступним чином. Підвищена маса тіла була виявлена у 32,6% обстежених. У 2,17% дітей в основній групі був обтяжений сімейний анамнез. Вторинне захворювання було виявлено у 26,08% обстежених. 4,34% дітей піддавались впливу тютюнового диму в побуті або палили. 23,9% дітей в основній групі у віці 10-14 роки мали фактор ризику «підвищений АТ». У 10,86% обстежених у віковій категорії 10-14 років був виявлений фактор ризику «діагноз СГ у родича 1 лінії».

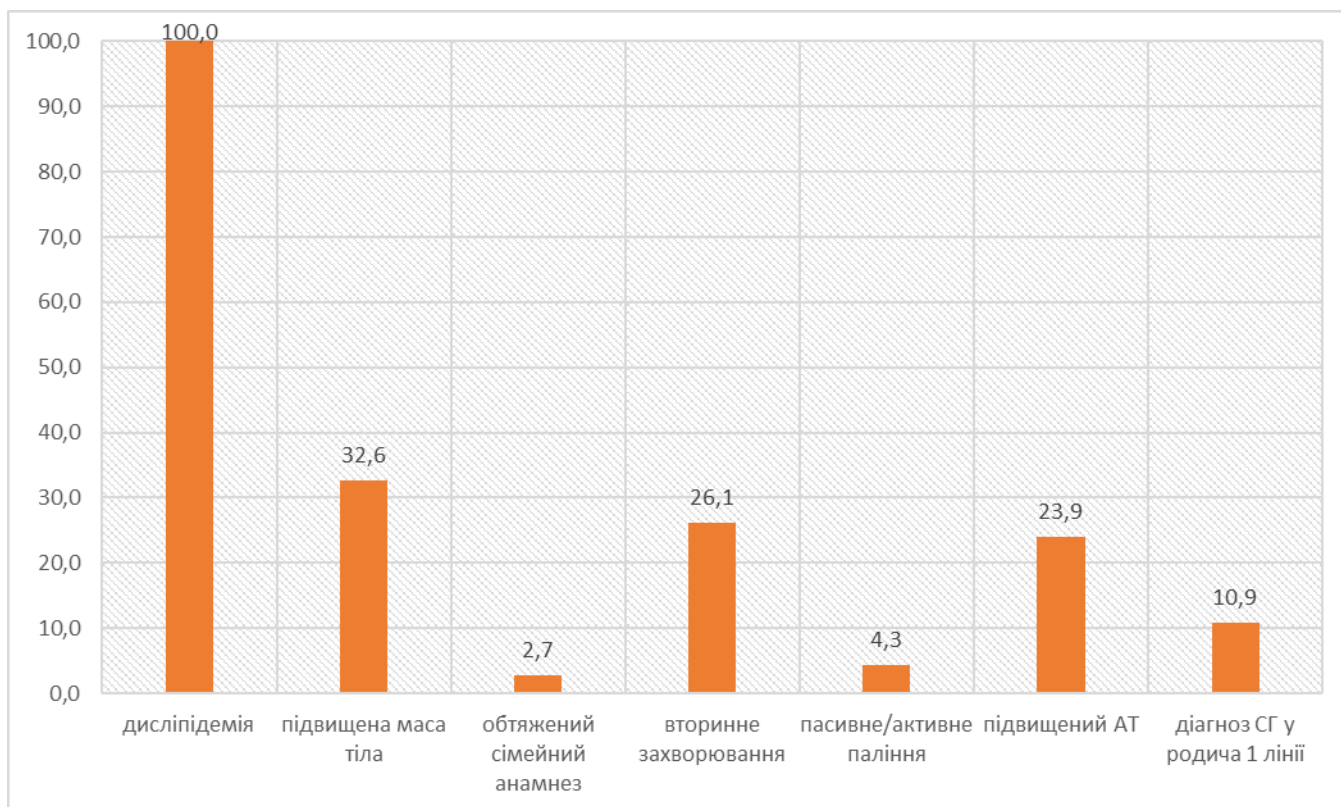


Рисунок 2.5.1.5. Відносна частота виявлення (%) атерогенних факторів ризику у віковій категорії 10-14 років

У віковій категорії 15-18 років основної групи розподіл атерогенних факторів ризику відбувся наступним чином (рисунок 2.5.1.6). Підвищена маса тіла була виявлена у 18,91% обстежених. У 2,7% дітей в основній групі був обтяжений сімейний анамнез. Вторинне захворювання було виявлено у 10,81% обстежених. 2,7% дітей піддавались впливу тютюнового диму в побуті або палили. 51,35% дітей в основній групі у віці 15-18 роки мали фактор ризику «підвищений АТ». У 13,51% обстежених у віковій категорій 15-18 років був виявлений фактор ризику «діагноз СГ у родича 1 лінії».

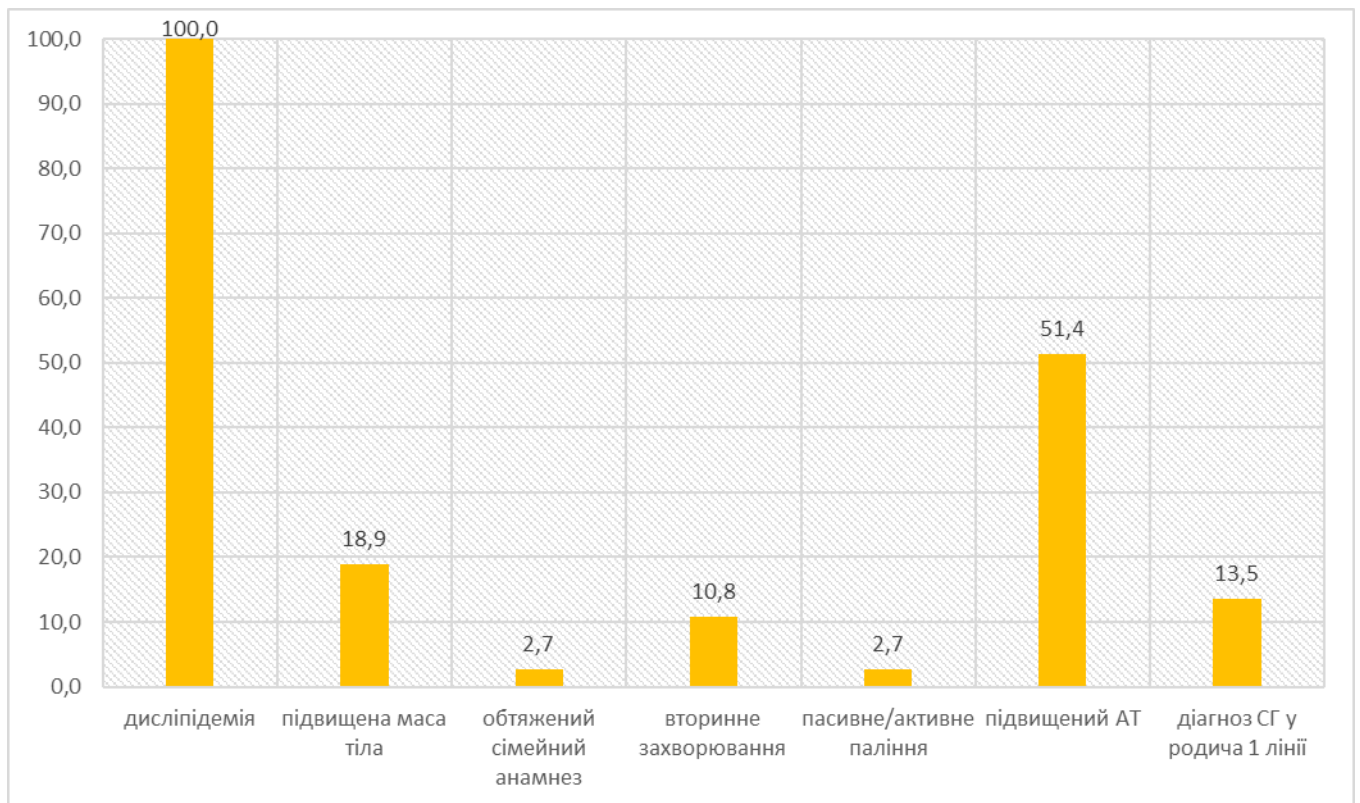


Рисунок 2.5.1.6. Відносна частота виявлення (%) атерогенних факторів ризику у віковій категорії 15-18 років

Хі-квадрат Пірсона мав значення 7,76 з 6 ступенями свободи. Відповідне значення  $p$  дорівнювало 0,256, що означає відсутність статистично вагомих доказів зв'язку між статтю та факторами ризику. Для точного тесту Фішера двостороннє значення  $p$  дорівнювало 0,277, що також підтверджувало відсутність зв'язку і робило аналіз розподілу за статтю недоцільним.

Виявлені захворювання, що були причиною госпіталізації, розподілялись у дітей основної групи загалом наступним чином (рисунок 2.5.1.7). Загалом в основній групі 14,4% дітей ( $n=17$ ) мали діагноз ЮІА (M08), 1,7% дітей ( $n=2$ ) – СЧВ (M32), у 44,9% обстежених ( $n=53$ ) був встановлений діагноз «Підвищений АТ без встановленого діагнозу АГ» (R03.0), у 5,1% дітей ( $n=6$ ) був встановлений гіпотиреоз (E03.9), у 2,5% ( $n=3$ ) – ожиріння через надлишок калорій (E66.1), у 0,8% ( $n=1$ ) – системний склероз (M34), у 0,8% ( $n=1$ ) – ювенільний дерматоміозит (M33), у 14,4% ( $n=17$ ) – есенціальна артеріальна гіпертензія (I10). 2,5% обстежених ( $n=3$ ) були госпіталізовані з діагнозом «Синкопе» (R55), а у 12,7% дітей ( $n=15$ ) був встановлений діагноз «Сімейна гіперхолестеринемія» (E78).

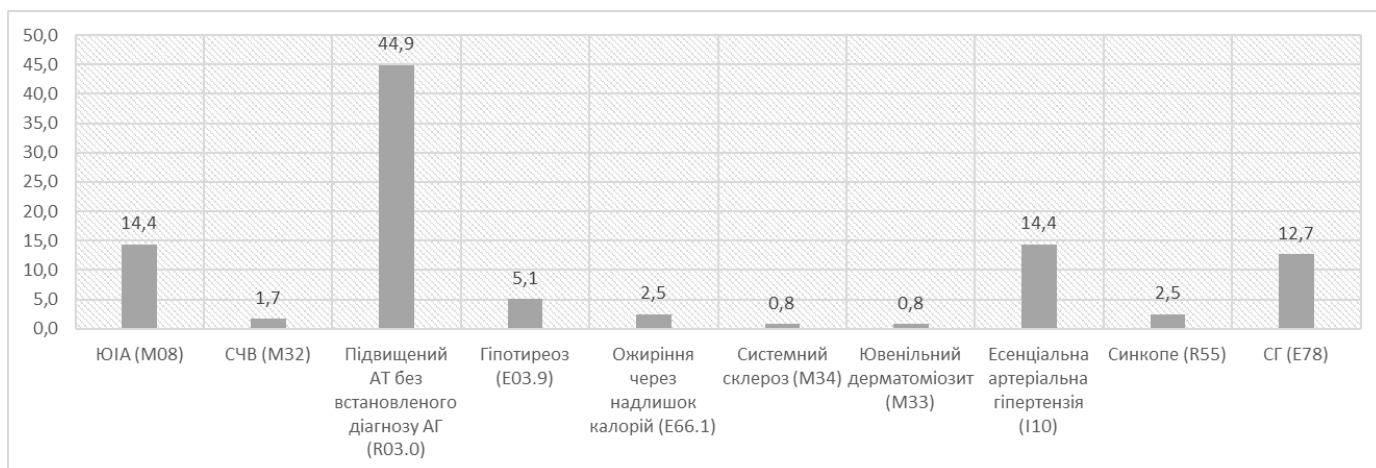


Рисунок 2.5.1.7. Відносна частота виявлення (%) захворювань, що були причиною госпіталізації (код за МКХ-10), у дітей основної групи

Розподіл відносної частоти виявлення захворювань у віковій категорії 5-9 років дітей основної групи продемонстровано на рисунку 2.5.1.8.

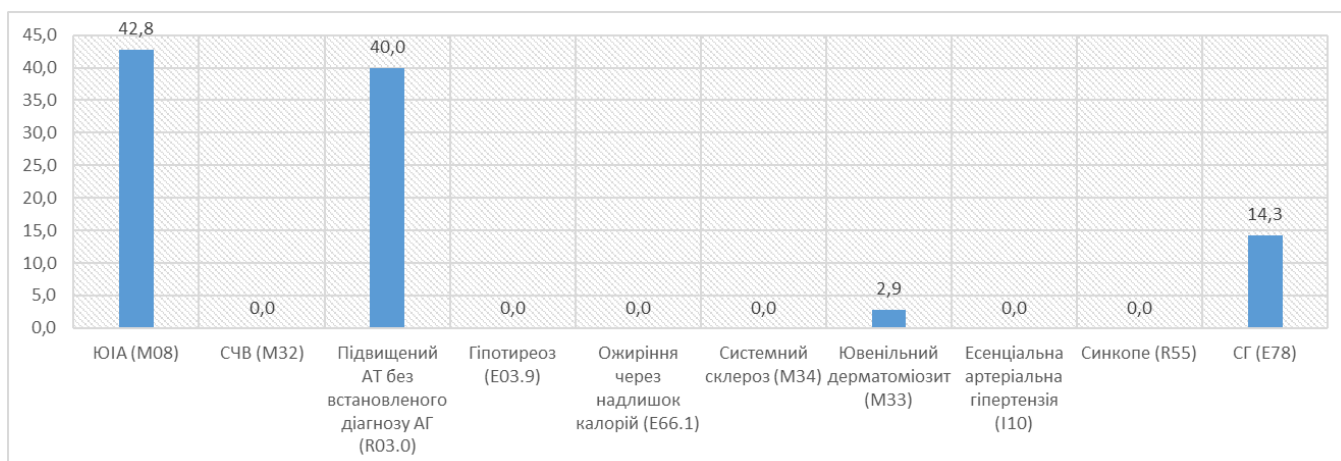


Рисунок 2.5.1.8. Відносна частота виявлення (%) захворювань, що були причиною госпіталізації (код за МКХ-10), у дітей основної групи вікової категорії 5-9 років

Відносна частота виявлення захворювань у віковій категорії 10-14 років та 15-18 років дітей основної групи відображено на рисунках 2.5.1.9 та 2.5.1.10, відповідно.

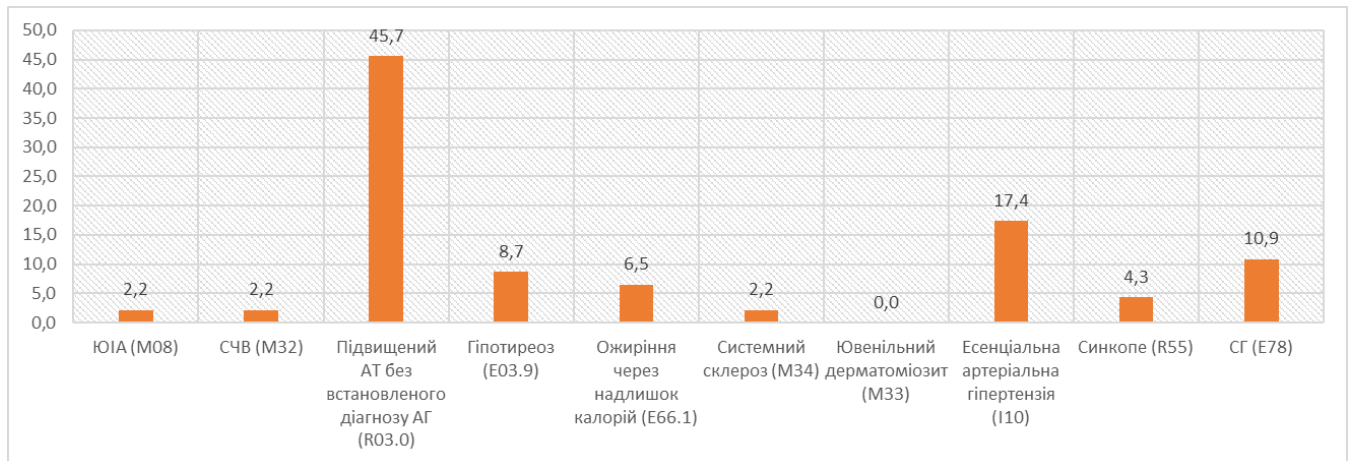


Рисунок 2.5.1.9. Відносна частота виявлення (%) захворювань, що були причиною госпіталізації (код за МКХ-10), у дітей основної групи вікової категорії 10-14 років

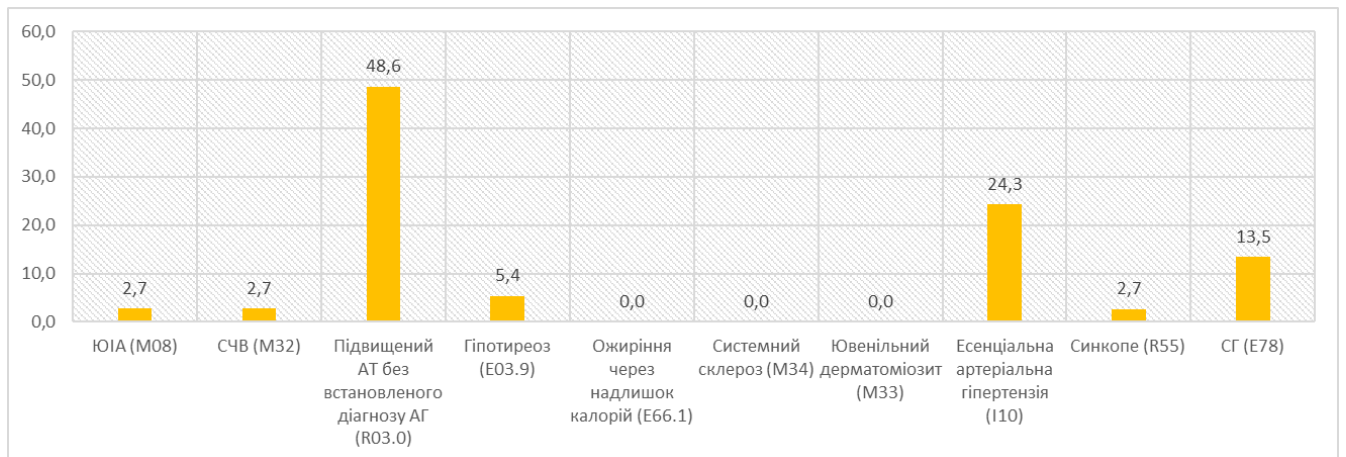


Рисунок 2.5.1.10. Відносна частота виявлення (%) захворювань, що були причиною госпіталізації (код за МКХ-10), у дітей основної групи вікової категорії 15-18 років

Через наявну гетерогенність основної групи за рівнями ЛПНЩ було прийнято рішення виділити групу з вибросами значень рівня ЛПНЩ (рисунок

2.5.1.11).

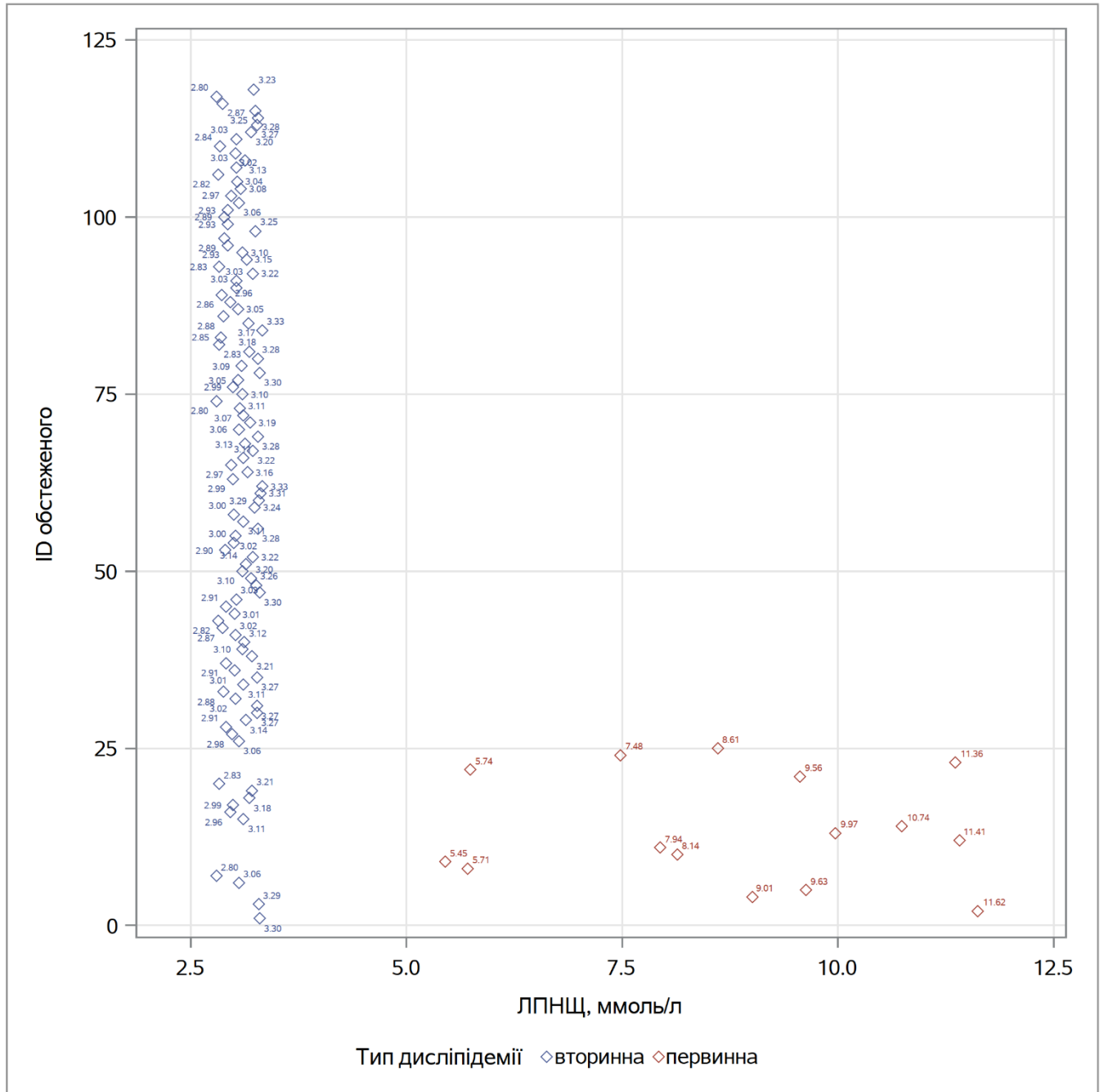


Рисунок 2.5.1.11. Діаграма розподілу рівнів ЛПНЦ (ммоль/л) у обстежених дітей з дисліпідемією в основній групі дослідження

Виділені виброси значень у межах природної варіації даних були чітко пов'язані з природою захворювання «Сімейна гіперхолестеринемія», тому були окремо досліджені та описані як група дітей з дисліпідемією, хворих на сімейну гіперхолестеринемію.



## 2.5.2. Аналіз анамнестичних даних дітей з діагнозом «Сімейна гіперхолестеринемія»

При аналізі ретроспективних даних обстежених хворих, середній вік встановлення діагнозу для дітей з діагнозом «Сімейна гіперхолестеринемія» склав  $11,6 \pm 4,06$  років. Треба відмітити, що за даними літератури, середній вік встановлення діагнозу «Сімейна гіперхолестеринемія» у пацієнта складає 50 років, при чому до цього часу більше третини пацієнтів з СГ вже мають несприятливу подію, пов'язану з атеросклероз-індукованим серцево-судинним захворюванням [121].

Середній вік встановлення діагнозу в віковій категорії 5-9 років склав  $6,8 \pm 1,30$  років, в віковій категорії 10-14 років –  $12,2 \pm 1,30$  років, та в віковій категорії 15-18 років –  $16,0 \pm 1,01$  років. Дані усереднених параметрів клінічної характеристики представлені в таблиці 2.5.2.1.

Таблиця 2.5.2.1

### Ретроспективна клінічна характеристика пацієнтів з СГ на момент встановлення діагнозу ( $M \pm s$ )

Параметр	Вікова категорія		
	5-9 років	10-14 років	15-18 років
Вік (років)	$6,8 \pm 1,30$	$12,2 \pm 1,30$	$16,0 \pm 1,01$
Маса (кг)	$27,0 \pm 11,19$	$40,9 \pm 8,71$	$64,0 \pm 12,41$
ІМТ	$18,5 \pm 3,67$	$19,9 \pm 2,97$	$19,4 \pm 3,85$

При аналізі даних ІМТ дітей з СГ на момент встановлення діагнозу було виявлено наступне (таблиця 2.5.2.2): загалом 66,6% дітей з СГ мали гармонійний розвиток (z-score у межах  $\pm 1$ ), 6,6% дітей мали недостатню масу тіла ( $< -1$ ), 13,4% дітей мали надлишкову масу тіла ( $> +1$ ) та 13,4% дітей мали ожиріння ( $> +2$ ).

Таблиця 2.5.2.2

### Розподіл дітей з СГ за показником ІМТ за z-score на момент встановлення діагнозу, n

## Продовження таблиці 2.5.2.2

Вікова категорія	ІМТ, z-score				
	< -2	< -1	-1 / +1	> +1	> +2
5-9 років (n=5)	-	-	0 0 0,5	-	2,1 2,5
10-14 років (n=5)	-	-	-0,2 -0,8 0,8 0,9	1,1	-
15-18 років (n=5)	-	-1,6	0,9 0,2 -0,7	1,2	-
Загалом (n=15)	-	1 (6,6%)	10 (66,6%)	2 (13,4%)	2 (13,4%)

Розподіл дітей з СГ за віком представлений на рисунку 2.5.2.1.

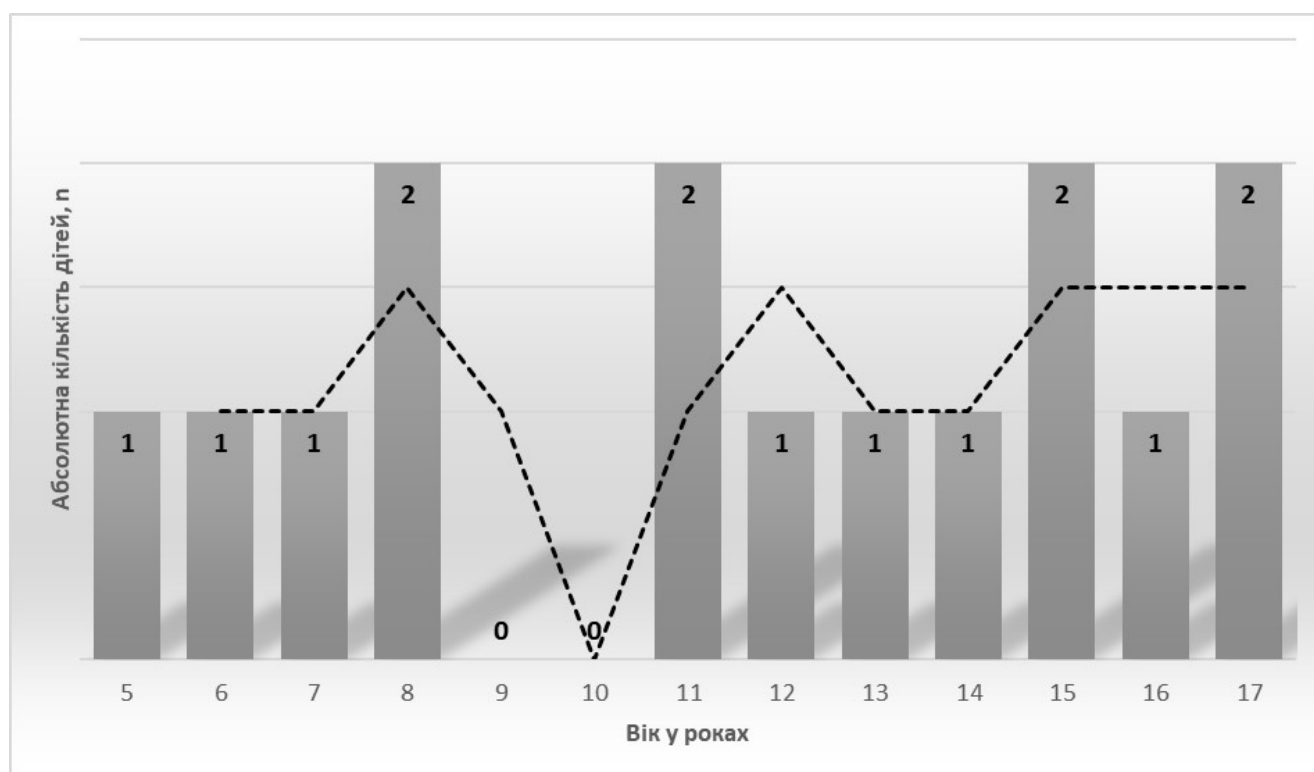


Рисунок 2.5.2.1. Розподіл пацієнтів з СГ за віком на момент встановлення діагнозу

Група пацієнтів з СГ складалась з 60% дівчат (n=9) та 40% хлопчиків (n=6), що відображено на рисунку 2.5.2.2.

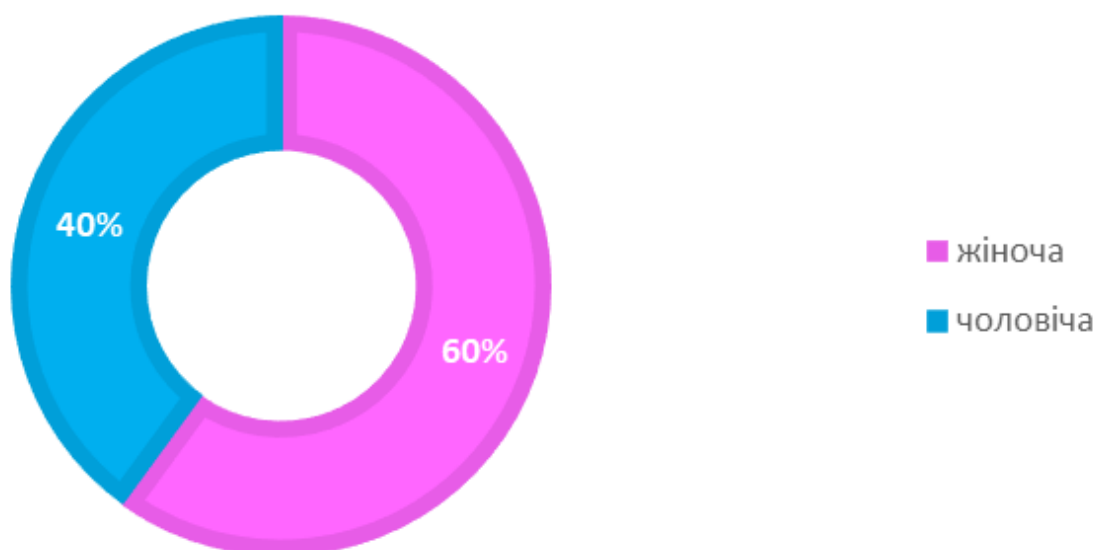


Рисунок 2.5.2.2. Розподіл пацієнтів з СГ за статтю

Розподіл дітей з СГ за статтю та віковою категорією представлений на рисунку 2.5.2.3. Серед дітей вікової категорії 10-14 років більшість становили дівчата, в той час як серед дітей 5-9 років переважали хлопчики.

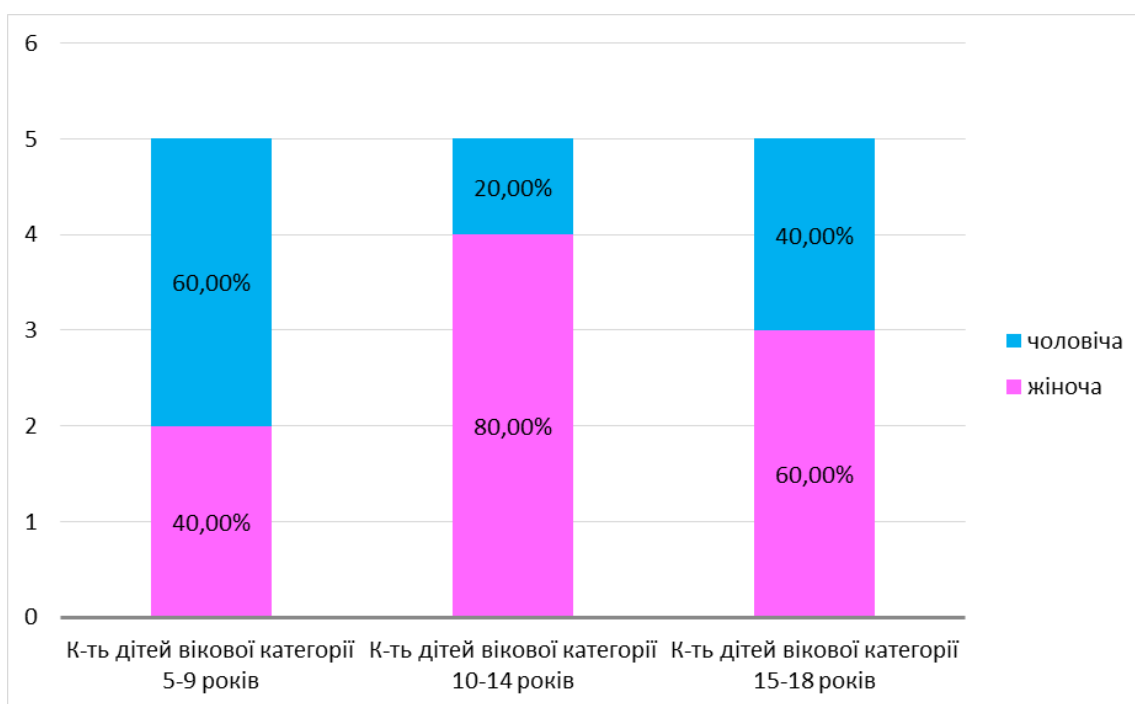


Рисунок 2.5.2.3. Розподіл дітей з СГ за статтю та віковою категорією

У віковій категорії 15-18 років розподіл змінився у протилежну сторону на відміну від розподілу у молодшій категорії 5-9 років.

З анамнезу хвороби було з'ясовано, що більшість хворих не мали скарг, окрім 20 % хворих, що мали скарги на головний біль. Дані щодо коморбідних захворювань дітей з СГ представлені у таблиці 2.5.2.1.

Таблиця 2.5.2.1

## Структура коморбідних захворювань

Вікові категорії	Коморбідні патології у пацієнтів з СГ	Кількість дітей з патологією, n
5-9 років	Аутистичний розлад (F84.0)	1
	Бронхіальна астма неалергічна (J45.1)	1
	Головний біль (R51)	1
	Міопія (H52.1)	1
	Ожиріння через надлишок калорій (E66.1)	2
	немає патології	2
10-14 років	Геміпарез внаслідок ГПМК (G81.9)	1
	Гіпоплазія матки (Q51.8)	1
	Головний біль (R51)	1
	Затримка статевого розвитку (E30.9)	1
	немає патології	2
15-18 років	Гіпоплазія матки (Q51.8)	1
	Гіпотиреоз (E03.9)	2
	Головний біль (R51)	1
	Міопія (H52.1)	1
	немає патології	3

Коморбідна патологія складалася зі станів, що не мали прямого чи опосередкованого впливу на метаболізм ліпідів або перебіг дисліпідемії.

## 2.5.3. Загальна характеристика хворих на СГ

На момент включення у дослідження середній вік дитини з СГ склав  $11,8 \pm 3,96$  років. Дані усереднених параметрів дітей з СГ за віковою категорією на момент включення в дослідження представлені у таблиці 2.5.3.1.

Таблиця 2.5.3.1

Клінічна характеристика дітей з СГ на момент включення в дослідження  
( $M \pm s$ )

Параметр	Вікова категорія дітей з СГ		
	5-9 років	10-14 років	15-18 років
Вік (років)	$7,0 \pm 1,22$	$12,4 \pm 1,14$	$16,0 \pm 1,00$
Маса (кг)	$(25,4 \pm 9,84)^*$	$(40,6 \pm 7,30)^*$	$(62,9 \pm 13,34)^*$
ІМТ	$17,0 \pm 3,45$	$19,0 \pm 2,75$	$20,7 \pm 3,42$

Примітка. \* –  $p < 0,05$  при співставленні з здоровими однолітками

Аналіз результатів розподілу дітей за масою тіла у вікових категоріях виявив достовірну відмінність показника у порівнянні з здоровими однолітками, тобто діти з СГ мали вищу масу тіла, хоча за ІМТ достовірної різниці виявлено не було.

При аналізі даних ІМТ дітей з СГ на момент включення в дослідження було виявлено наступне (таблиця 2.5.3.2): загалом 60% дітей з СГ мали гармонійний розвиток ( $z$ -score у межах  $\pm 1$ ), 6,7% дітей мали виражено недостатню масу тіла ( $< -2$ ), 20% дітей мали недостатню масу тіла ( $< -1$ ), 6,6% дітей мали надлишкову масу тіла ( $> +1$ ) та 6,7% дітей мали ожиріння ( $> +2$ ).

Таблиця 2.5.3.2

Розподіл  $z$ -score ІМТ дітей з СГ на момент включення в дослідження

Вікова категорія	ІМТ, $z$ -score				
	$< -2$	$< -1$	$-1 / +1$	$> +1$	$> +2$
5-9 років ( $n=5$ )	-	-1,8	0,9 0,3 -0,6	-	2,3
10-14 років ( $n=5$ )	-	-1,1	0,9 -0,6 0,8 0,8	-	-

## Продовження таблиці 2.5.3.2

15-18 років (n=5)	-2,4	-1,0	0,9 0,2	1,2	-
Загалом (n=15)	1 (6,7%)	3 (20%)	10 (60%)	1 (6,6%)	1 (6,7%)

Атерогенні фактори ризику, які були виявлені в обстеженій популяції – у 100% дітей була дисліпідемія та встановлений діагноз СГ у родича першої лінії. У 13,33% дітей була підвищена маса тіла. У 20% дітей з СГ був обтяжений сімейний анамнез щодо передчасних атеросклероз-індукованих серцево-судинних захворювань. 13,33% дітей мали захворювання, що може викликати підвищений ризик розвитку атеросклерозу. 13,33% дітей піддавались впливу тютюнового диму вдома чи палили. Жоден з обстежених дітей не мав встановленого діагнозу «Цукровий діабет» 1 чи 2 типів. Також жодна дитина з СГ не мала підвищеного артеріального тиску (рисунок 2.5.3.1).



Рисунок 2.5.3.1. Атерогенні фактори ризику, виявлені у дітей з СГ

Розподіл атерогенних факторів ризику в обстеженій популяції за віковою категорією представлено на рисунку 2.5.3.2.

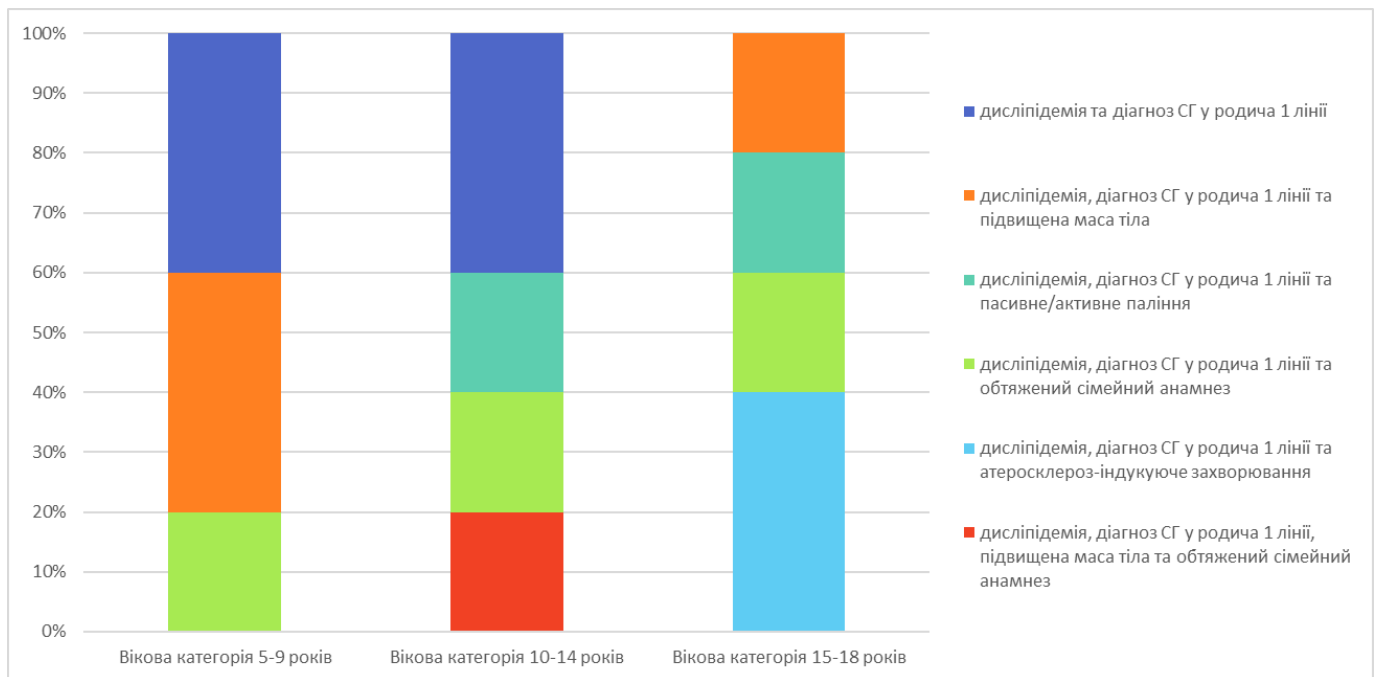


Рисунок 2.5.3.2. Розподіл атерогенних факторів ризику в групі пацієнтів з СГ за віковою категорією, %

Аналіз розподілу атерогенних факторів за віковими категоріями виявив, що з віком у дітей з'являються додаткові атерогенні фактори. Наприклад, зростання частоти виявлення серед родичів 1 лінії, пасивне/активне паління та підвищена маса тіла – у дітей 10-14 років, поява атеросклероз-індукуючого захворювання – у віковій категорії 15-18 років.

Загалом усім дітям з СГ в рамках терапевтичного втручання була призначена дієта CHILD-1. 40% дітей (n=6) отримували препарат омега-3-жирних кислот у схемі лікування. 73,4% дітей з СГ (n=11) отримували інгібітор ГМГ-КоА-редуктази (статин). 13,4% дітей (n=2) отримували селективний інгібітор абсорбції холестерину (ezetиміб). Відповідний розподіл видів призначеного лікування висвітлений на рисунку 2.5.3.3.

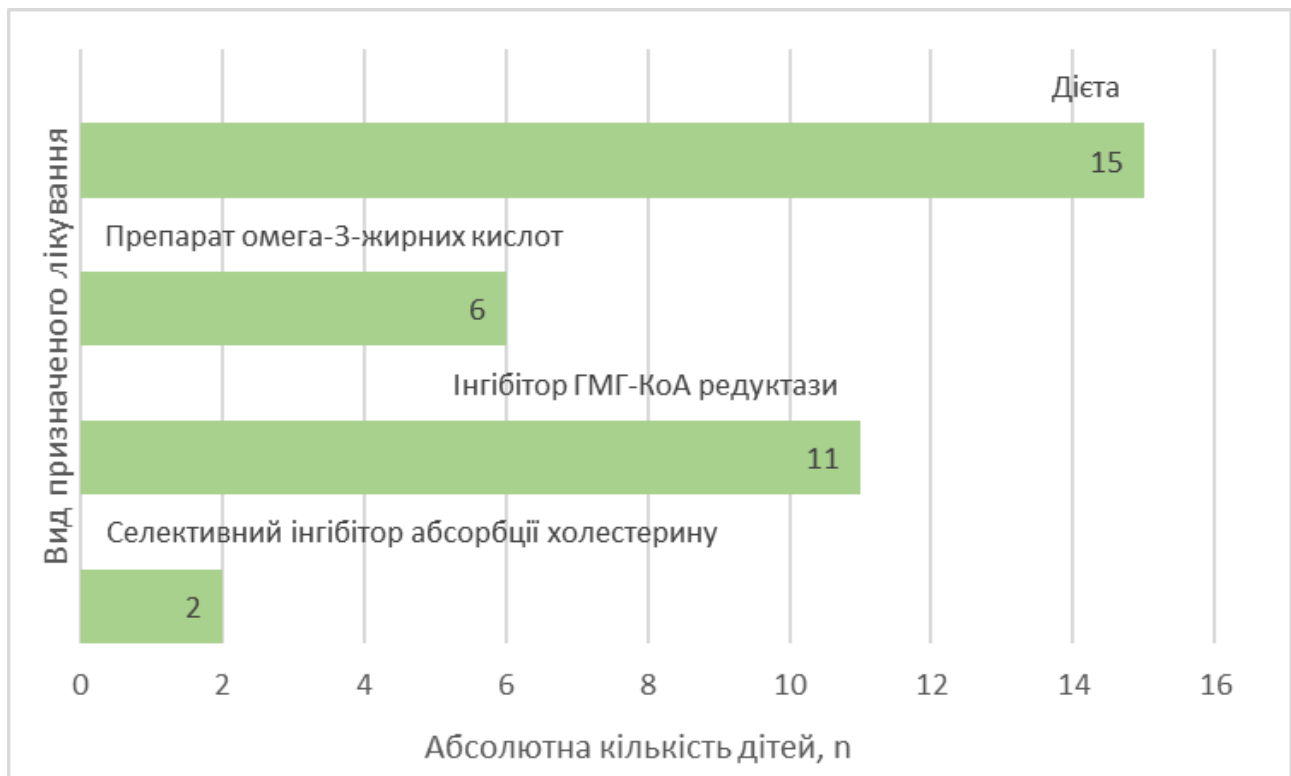


Рисунок 2.5.3.3. Розподіл видів призначеного лікування у дітей з СГ, абс.ч.

В усіх дітей вікової категорії 5-9 років частиною призначеного лікування була дієта CHILD-1. 80% хворих вікової категорії 5-9 років отримували дієту та препарат омега-3-жирних кислот. 20% хворих отримували дієту та інгібітор ГМГ-КоА-редуктази.

Усі діти вікової категорії 10-14 років дотримувались дієтичних рекомендацій. 60% хворих отримували дієту та інгібітор ГМГ-КоА-редуктази. 40% хворих отримували дієту, препарат омега-3-жирних кислот та інгібітор ГМГ-КоА-редуктази.

Усім дітям вікової категорії 15-18 років була призначена дієта. 40% хворих отримували дієту та інгібітор ГМГ-КоА-редуктази. 20% хворих отримували дієту, препарат омега-3-жирних кислот та інгібітор ГМГ-КоА-редуктази. 40% отримували дієту, інгібітор ГМГ-КоА-редуктази та селективний інгібітор абсорбції холестерину.



#### 2.5.4. Загальна характеристика групи співставлення

При аналізі групи співставлення (n=21) було визначено середній вік дитини –  $12,28 \pm 3,96$  років.

При розподілі за статтю дітей з групи співставлення загалом, середній вік хлопчиків (n = 10, 47,6%) склав  $12,60 \pm 4,35$  років, дівчаток (n = 11, 52,4%) –  $12,00 \pm 3,76$  років.

Розподіл за віковою категорією віку та антропометричних даних представлений у таблиці 2.5.4.1.

*Таблиця 2.5.4.1*

Загальна клінічна характеристика групи співставлення (M±s)  
за віковою категорією

Параметр	Вікова категорія		
	5-9 років (n=5)	10-14 років (n=8)	15-18 років (n=8)
Вік (років)	$6,60 \pm 1,40$	$11,87 \pm 1,45$	$16,25 \pm 0,88$
Маса тіла (кг)	$24,42 \pm 5,78$	$46,35 \pm 9,29$	$62,46 \pm 20,32$
ІМТ	$18,34 \pm 2,40$	$20,71 \pm 5,67$	$20,31 \pm 5,42$

При аналізі даних ІМТ дітей групи співставлення було виявлено, що 100% дітей мали гармонійний розвиток (z-score у межах  $\pm 1$ ) (рисунок 2.5.4.1).

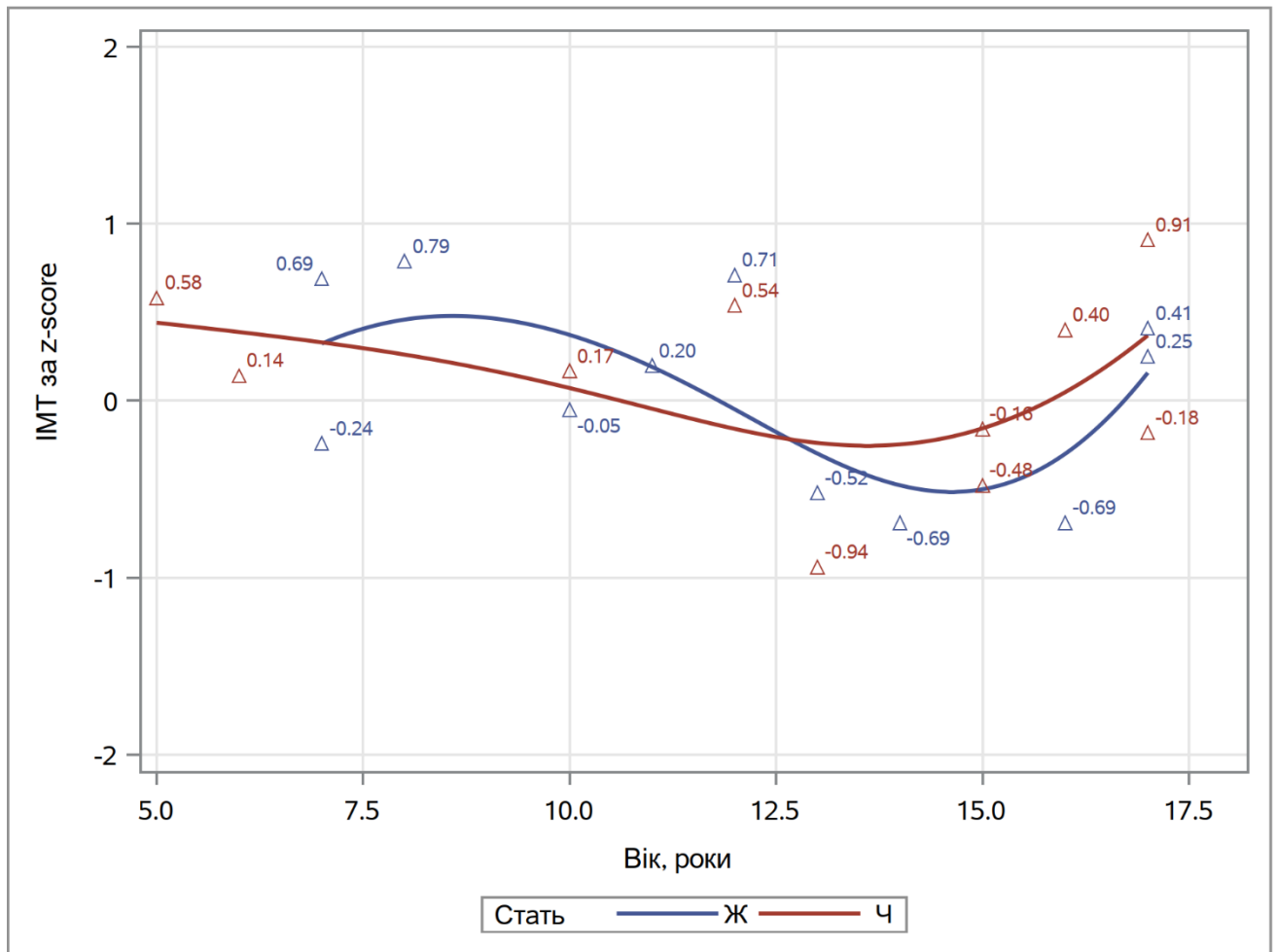


Рисунок 2.5.4.1. Розподіл ІМТ за z-score (з регуляризованими B-сплайнами) дітей за віком та статтю в групі співставлення

Виявлені захворювання, що були причиною госпіталізації, не впливали на показники, що досліджувались. Структура коморбідних захворювань у дітей групи співставлення представлена в таблиці 2.5.4.2.

Таблиця 2.5.4.2

Структура коморбідних захворювань у дітей групи співставлення, n (%)

Захворювання (код МКХ-10)	Кількість дітей з патологією, n (%)
Міопія (H52.1)	9 (42,87%)
Плоскостопість (M21.4)	2 (9,53%)
Розлад аутистичного спектра (F84.0)	1 (4,76%)
Синдром дефіциту уваги та гіперактивності (F90.0)	1 (4,76%)
Дисплазія стегнового суглоба (Q65.8)	1 (4,76%)

## Продовження таблиці 2.5.4.2

Сколіоз (M41.9)	1 (4,76%)
Мовні та мовленнєві розлади (F80-F80.9)	1 (4,76%)
Енурез (R32)	1 (4,76%)
Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (K21.9)	1 (4,76%)
Непереносимість лактози (E73.9)	1 (4,76%)
Фімоz (N47)	1 (4,76%)
Тонзиліт (J03.9)	1 (4,76%)

## Висновки до розділу 2

Аналіз загальної клінічної характеристики основної групи виявив, що середній вік виявлення дисліпідемії склав  $12,0 \pm 3,63$  років. При аналізі ауксологічних даних дітей основної групи: загалом 52,54% дітей основної групи мали гармонійний розвиток, 1,69% дітей мали виражено недостатню масу тіла, 7,63% дітей мали недостатню масу тіла, 35,59% дітей мали надлишкову масу тіла, 2,54% дітей мали ожиріння.

Аналіз загальної клінічної характеристики хворих на СГ виявив, що на момент встановлення діагнозу середній вік хворого складав  $11,6 \pm 4,06$  років. При аналізі антропометричних даних дітей з СГ було встановлено, що загалом 6,6% дітей мали недостатню масу тіла, 13,4% дітей мали надлишкову масу тіла та 13,4% дітей мали ожиріння. При аналізі анамнезу хвороби було з'ясовано, що більшість хворих не мали скарг, окрім 20% дітей з СГ, що мали скарги на головний біль.

Аналіз антропометричних даних дітей з групи співставлення виявив, що у 100% обстежених був гармонійний розвиток.

На момент включення у дослідження середній вік дитини дітей з СГ склав  $11,8 \pm 3,96$  років. Аналіз даних ауксологічної оцінки виявив, що 6,7% дітей мали виражено недостатню масу тіла, 20% дітей мали недостатню масу тіла, 6,6% дітей мали надлишкову масу тіла та 6,7% дітей мали ожиріння. Таким чином, від моменту встановлення діагнозу проведені медичні втручання призвели до скорочення відсотку хворих на СГ з надлишковою масою та ожирінням.

Атерогенні фактори ризику, які були виявлені в обстеженій популяції – у 100% дітей була дисліпідемія та встановлений діагноз СГ у родича першої лінії. У 13,33% дітей була підвищена маса тіла. У 20% дітей з СГ був обтяжений сімейний анамнез щодо передчасних атеросклероз-індукованих серцево-судинних захворювань. 13,33% дітей мали вторинне захворювання, що можуть викликати підвищений ризик розвитку атеросклерозу. 13,33% дітей піддавались впливу тютюнового диму вдома чи палили.

При аналізі призначеної терапевтичної схеми було визначено, що загалом усім дітям з СГ в рамках терапевтичного втручання була призначена дієта CHILD-1. 40% дітей отримували препарат омега-3-жирних кислот у схемі лікування. 73,4% дітей з СГ отримували інгібітор ГМГ-КоА-редуктази (статин). 13,4 % дітей отримували селективний інгібітор абсорбції холестерину (езетиміб).

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Marushko Y, Marushko T, Kulchytska YE. Epidemiology and risk factors for dyslipidemia in pediatric patients. In 8<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Paediatric Societies (2020); Available from: [https://www.frontiersin.org/books/The\\_8th\\_Congress\\_of\\_the\\_European\\_Academy\\_of\\_Paediatric\\_Societies\\_-\\_EAPS\\_2020/3959](https://www.frontiersin.org/books/The_8th_Congress_of_the_European_Academy_of_Paediatric_Societies_-_EAPS_2020/3959). doi 0.3389/978-2-88966-540-2

### РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ХАРЧОВОГО ПРОФІЛЮ ТА ДІЄТИЧНОГО КОМПЛАЄНСУ ПЕДІАТРИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ З ДИСЛІПІДЕМІЄЮ

При будь-якій формі дисліпідемії є підвищений ризик раннього ураження судин із наступним розвитком патології органів та систем. Оскільки більша частина холестерину в сироватці транспортується через ЛПНЩ, контроль рівня ЛПНЩ та оцінка впливу різних факторів на рівень ЛПНЩ у сироватці може бути корисним для прогнозування та попередження ризику атеросклероз-індукованих серцево-судинних захворювань у дітей з дисліпідемією. Рекомендації повинні бути спрямованими на зниження ЛПНЩ нижче цільового значення, визначеного для кожної вікової групи [81].

Гетерозиготна СГ є найбільш розповсюдженою формою генетично обумовленої дисліпідемією, спричиненою генетичними мутаціями рецептора ЛПНЩ, аполіпропротеїну В або пропротеїнконвертази субтилізин/кексин типу 9 (PCSK9) [9]. Ці мутації порушують нормальний кліренс ЛПНЩ у плазмі крові, що призводить до довічного підвищення рівня ЛПНЩ і прискорює розвиток атеросклерозу [96].

Для дітей із сімейною гіперхолестеринемією доцільно проаналізувати та застосувати цільовий підхід в корекції харчування, яка спрямована на усунення індивідуальних ризиків і надання додаткової підтримки з питань медичної дієтичної терапії. Саме для цієї групи хворих було проаналізовано 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.

#### 3.1. Антропометричні параметри основної групи

При аналізі ауксологічних даних обстеженої популяції було встановлено статистично значущу відмінність маси та ІМТ пацієнтів з дисліпідемією та їхніх здорових однолітків.

Вікова категорія 5-9 років основної групи важила в середньому більше ніж здорові однолітки ( $t = -0,79$ ,  $p = 0,04$ , 95% ДІ [-8,73; 3,81]), як і вікова категорія 10-14 років ( $t = 0,81$ ,  $p = 0,04$ , 95% ДІ [-4,24; 10,02]) та 15-18 років ( $t = -0,27$ ,  $p = 0,03$ , 95% ДІ [-9,85; 7,52]).

Окремо з основної групи була виділена група дітей з дисліпідемією, хворих на СГ. Статистичної різниці між антропометричними показниками групи з СГ та рештою дітей з дисліпідемією виявлено не було.

### 3.1.1. Антропометричні параметри групи пацієнтів з СГ до введення дієти

Було виявлено, що у дітей із СГ показники маси тіла-за-віком та зросту-за-віком знаходилися в межах норми за ростовими діаграмами ВООЗ.

В однієї дитини у віковій групі 5-9 років із сімейною гіперхолестеринемією виявлено надлишкову масу тіла. З іншого боку, один пацієнт у цій же групі мав знижений ІМТ ( $z$ -score менше 1).

За показниками ІМТ серед дітей з сімейною гіперхолестеринемією у віці 10-14 років надлишкової маси тіла або ожиріння не спостерігалось, хоча серед пацієнтів були виявлені особи з підвищеною та зниженою масою тіла.

В віковій категорії 15-18 років пацієнтів з СГ за показниками ІМТ також надлишкової маси тіла або ожиріння не спостерігалось.

Поза віковою стратифікацією загалом дітей з СГ було виявлено наступне: загалом 66,6% дітей з СГ мали гармонійний розвиток ( $z$ -score у межах  $\pm 1$ ), 6,6% дітей мали недостатню масу тіла ( $< -1$ ), 13,4% дітей мали надлишкову масу тіла ( $> +1$ ) та 13,4% дітей мали ожиріння ( $> +2$ ) (рисунок 3.1.1.1.).

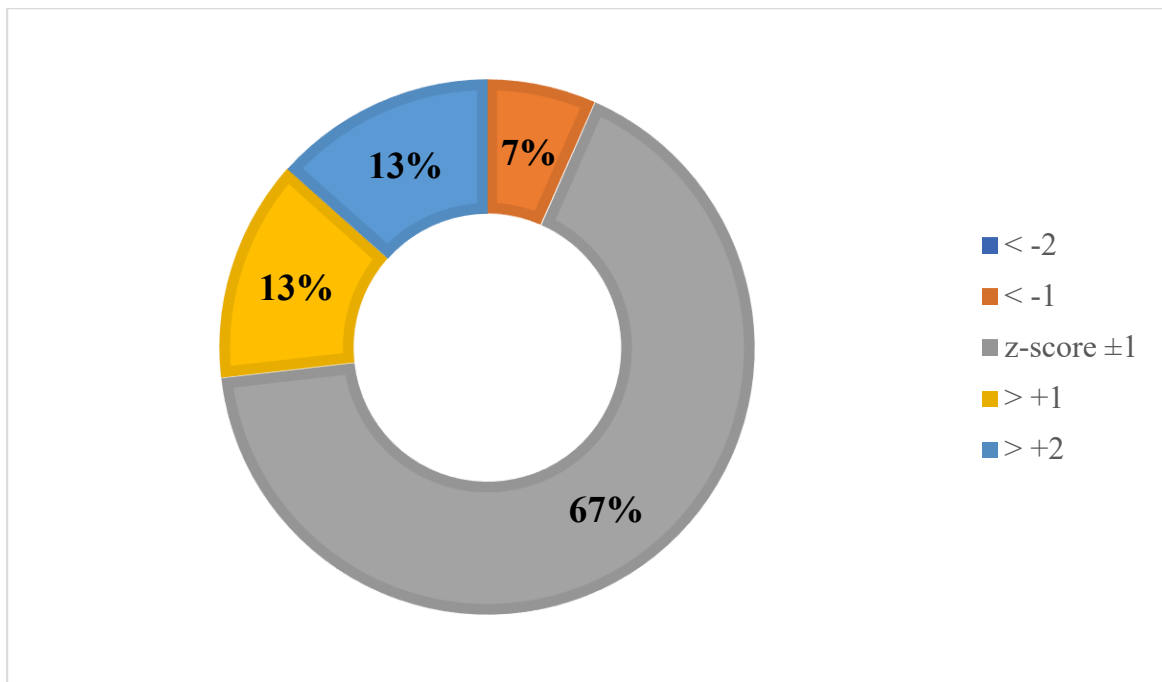


Рисунок 3.1.1.1. Розподіл ІМТ загалом у групі пацієнтів з СГ, %

Аналіз антропометричних показників за статтю виявив, що хлопчики з сімейною гіперхолестеринемією вищі та важать більше за дівчаток, а в 54,6% з них мають підвищені значення ІМТ відповідно до дівчаток, при цьому маса тіла та зріст відповідають віковим, які окремо знаходяться в межах нормальних референтних рівнів, але відрізняються більш ніж на 2 коридори (тобто розвиток не можна назвати гармонійним). На момент досягнення юнацького віку (15-18 років) 60% хлопців мали підвищену масу тіла або надмірну масу тіла, у той час як у дівчаток цього віку не відзначається відхилення ІМТ від фізіологічних меж.

### 3.2. Вплив дієти на антропометричні параметри групи пацієнтів з СГ. Харчовий профіль та дієтичний комплаєнс дітей з СГ.

Статистично значущої різниці за показниками маси тіла, ІМТ та споживанням нутрієнтів до початку та після дієти у всіх вікових категоріях групи пацієнтів з СГ виявлено не було.

При порівнянні дітей з СГ до та після введення дієтичних обмежень відповідно CHILD-1 було виявлено наступне (рисунок 3.2.1). У віці 5-9 років пацієнти з СГ споживали у середньому 1412,58 ккал/день, після дієти – 1946,54 ккал. У віці 10-14 років діти з СГ споживали 1816,35 ккал/день, після дієти –

1375,88 ккал/день. У віці 15-18 років пацієнти з СГ споживали 2405,44 ккал/день до введення дієти, після дієти – 2254,87 ккал/день.

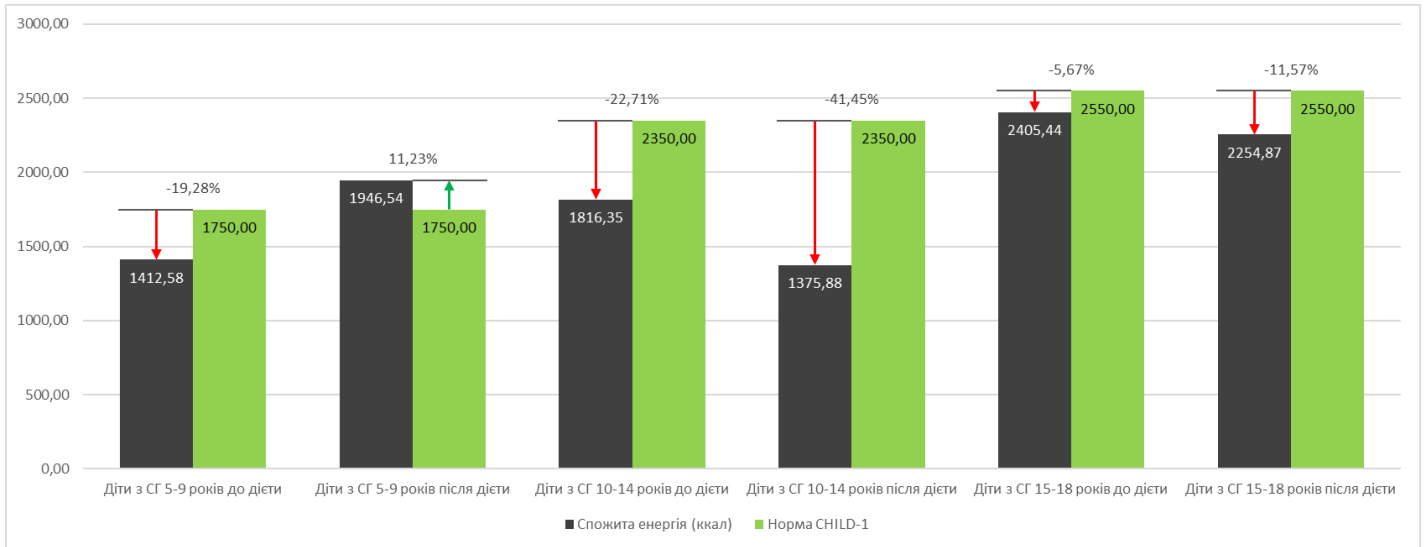


Рисунок 3.2.1. Середньодобове споживання енергії (ккал) у дітей з СГ до та після введення обмежень дієти CHILD-1 по відношенню до рекомендованого рівня дієти CHILD-1

Важливо зазначити, що споживання калорій дітьми з СГ у всіх вікових категоріях до початку дієти було недостатнім для задоволення їхніх щоденних енергетичних потреб.

Дієта CHILD-1 для вікової категорії 10-14 років дітей з СГ виявилася недостатньою для перекриття потрібних цьому віку кілокалорій, тому потрібні донати для вирівнювання необхідних показників.

Споживання калорій у віковій категорії 15-18 років відносно знизилось після введення дієтичних рестрикцій.

Споживання холестерину (рисунок 3.2.2) у пацієнтів з СГ у віці 5-9 років до дієти складало 260,34 мг на день, після введення дієти – 238,83 мг. У віці 10-14 років пацієнти з СГ споживали 306,46 мг, після дієти – 145,21 мг. Пацієнти з СГ у віковій категорії 15-18 років споживали холестерину 396,36 мг, після дієти – 389,89 мг.



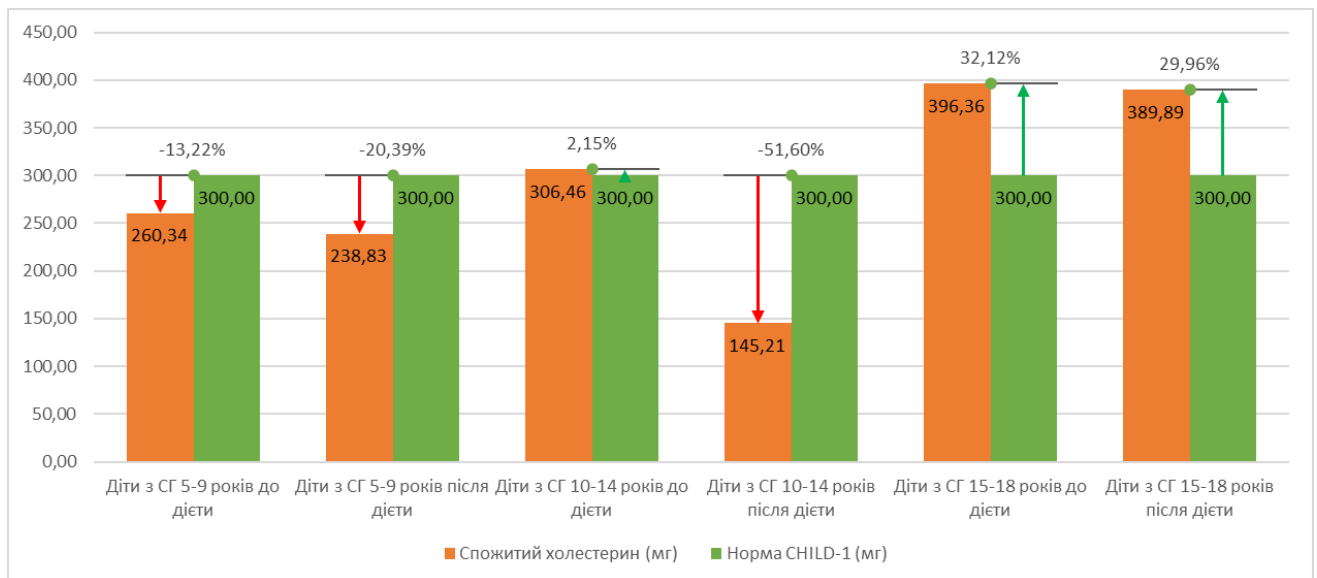


Рисунок 3.2.2. Середньодобове споживання холестерину (мг) у дітей з СГ до та після введення обмежень дієти CHILD-1 по відношенню до рекомендованого рівня дієти CHILD-1

При аналізі споживання холестерину було відмічено, що лише вікова категорія 15-18 років пацієнтів з СГ значно перевищувала рівень споживання холестерину до та після введення дієтичних рекомендацій.

Одне з можливих пояснень труднощів, з якими стикаються підлітки з СГ при дотриманні дієти CHILD, пов'язане зі складним характером зміни харчових звичок. Підлітки також можуть бути більш імпульсивними і менш схильними до планування, що може призвести до неправильного вибору продуктів харчування [122].

Отже, проблеми, з якими стикаються 15-18-річні діти з СГ при дотриманні дієти CHILD і споживанні рекомендованих рівнів холестерин-вмісних продуктів, є багатогранними. Підлітковий вік – це час значного соціального та емоційного розвитку, і зміни в раціоні харчування можуть бути складними для впровадження. Крім того, дієта CHILD може сприйматися деякими підлітками як занадто обмежувальна або неприваблива, тому підтримка та участь батьків мають вирішальне значення для досягнення успіху. Медичні працівники та опікуни можуть допомогти підліткам з СГ подолати ці труднощі, надаючи їм освіту та підтримку, залучаючи їх до планування та приготування їжі, а також

наголошуючи на довгострокових перевагах дієти CHILD для контролю СГ та зниження ризику ССЗ.

За даними опитувальника частоти харчування FFQ після призначення дієти пацієнти з СГ, незалежно від статі та віку, частіше (5-6 разів на тиждень) вживали куряче м'ясо, хліб грубого помелу та хлібці з борошна грубого помелу, вівсяні пластівці, твердий сир, авокадо, овочевий суп, шоколад, чай та фрукти. Вживання цукру у дітей із сімейною гіперхолестеринемією було мінімальним (1-2 рази на місяць).

Середньодобове споживання поживних речовин за останній рік після введення дієтичних рекомендацій CHILD (таблиця 3.2.1.) у хворих на СГ віком 5-9 років становило 1946,54 ккал (95% довірчий інтервал (ДІ) 679,35-2701,56; стандартне відхилення (СВ) 1104,12), віком 10-14 років – 1375,88 ккал (95% ДІ 1009,83-1912,13; СВ 474,62), віком 10-14 років – 2254,87 ккал (95% ДІ 1590,78-2851,80; СВ 536,02).

Таблиця 3.2.1

Середньодобова норма споживання макроелементів у вікових категоріях дітей з СГ в порівнянні з рекомендованими референтними діапазонами

Нутрієнти	Рекомендовано CHILD-1	Діти з СГ
Вікова категорія 5–9 років		
Енергетична цінність (ккал)	1750,00	1946,54
Білки загальні (г)	87,50	88,05
Жири загальні (г)	58,33	68,15
Вуглеводи загальні (г)	218,75	262,11
Холестерин (мг)	< 300,00	238,83
Вікова категорія 10–14 років		
Енергетична цінність (ккал)	2350,00	1357,88
Білки загальні (г)	117,50	55,37
Жири загальні (г)	78,33	44,24
Вуглеводи загальні (г)	293,75	202,29

## Продовження таблиці 3.2.1

Холестерин (мг)	< 300,00	145,21
Вікова категорія 15–18 років		
Енергетична цінність (ккал)	2550,00	2254,87
Білки загальні (г)	127,50	120,4
Жири загальні (г)	85,00	86,16
Вуглеводи загальні (г)	318,75	266,5
Холестерин (мг)	< 300,00	389,89

Примітка. Референтний діапазон для групи з СГ – обмеження дієти CHILD-1 [22].

У дітей із СГ віком 5-9 років добове споживання калорій перевищувало вимоги раціону CHILD-1 на 11,23%. У віці 10-14 років діти з СГ мали знижене споживання на 41,45%. У віковій групі 15-18 років дітей з СГ калорійність раціону була знижена на 11,77% (рисунок 3.2.3).

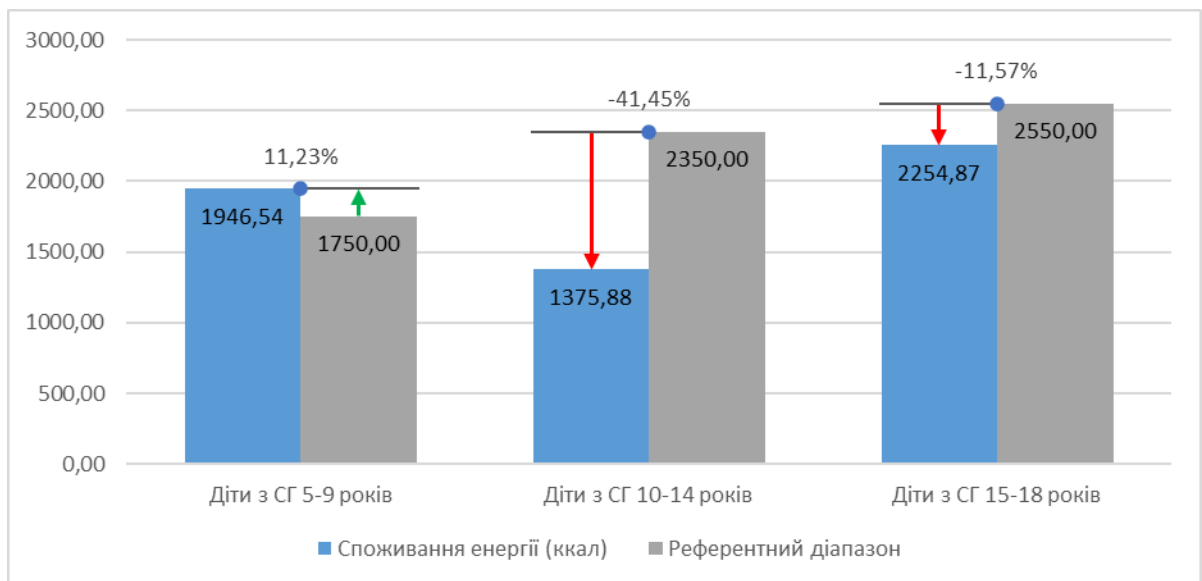


Рисунок 3.2.3. Середньодобове споживання енергії (ккал) у дітей з СГ

Виявлена статистично значуща гендерна різниця в споживанні калорій спостерігалася і в групі хворих на СГ у віці 15-18 років. Пацієнти чоловічої статі споживали більше калорій ( $M = 2658,4$ ,  $СВ = 273,5$ ), ніж пацієнтки ( $M = 1871,6$ ,  $СВ = 262,9$ ), ( $t = -3,23$ ,  $p = 0,04$ , 95% ДІ  $[-1561,0; -12,68]$ ).

Аналіз споживання білка у дітей з СГ показав, що в середньому пацієнти з СГ віком 5-9 років споживали 88,05 г білка на добу (95% ДІ 32,08-135,72; СВ

52,31), віком 10-14 років – 55,37 г (95% ДІ 41,50-81,86; СВ 22,94), віком 15-18 років – 120,40 г (95% ДІ 80,57-139,56; СВ 27,18).

Так, встановлено, що у дітей з СГ у віці 5-9 років перевищення необхідного рівня білка становило 0,63%. У дітей з СГ віком 10-14 років споживання білка було зниженим на 52,88%. У пацієнтів з СГ віком 15-18 років споживання білків було знижено на 5,57% (рисунок 3.2.4). Таким чином, при аналізі кількості білку у якості нутрієнту, виявлено, що діти з СГ у віці 10-14 та 15-18 років отримують недостатню кількість білка.

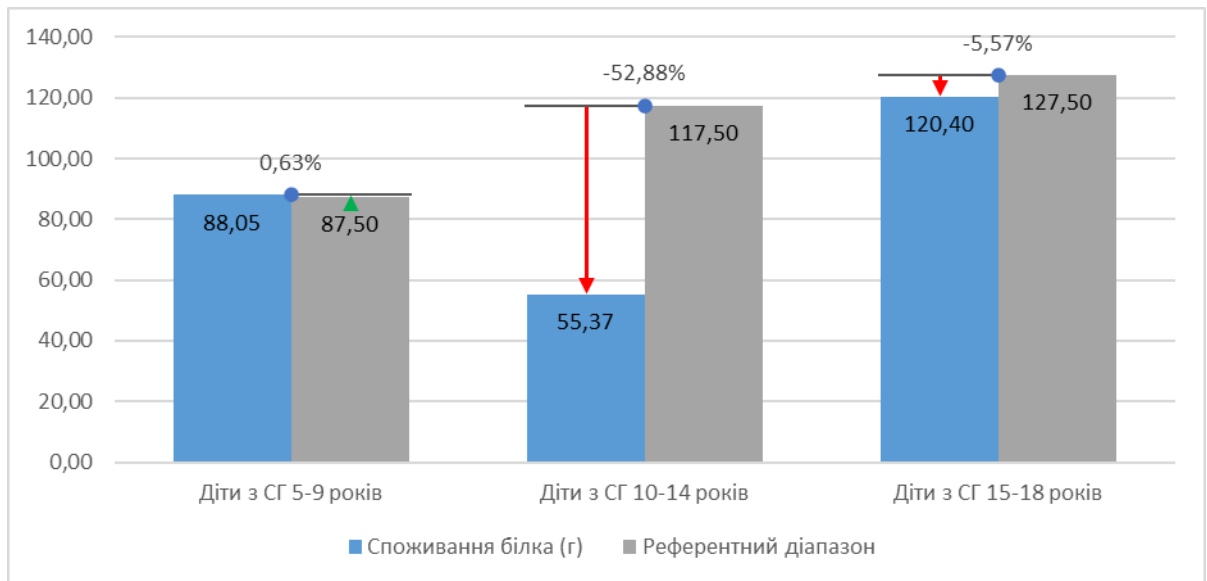


Рисунок 3.2.4. Середньодобове споживання білка (г) у дітей з СГ

Середньодобове споживання жирів у пацієнтів з СГ становило 68,15 г (95% ДІ 23,47-90,52; СВ 38,69) у групі 5-9 років, 44,24 г (95% ДІ 29,71-67,60; СВ 20,42) у групі 10-14 років та 86,16 г (95% ДІ 66,42-104,68; СВ 15,93) у групі 15-18 років.

За результатами дослідження встановлено, що діти з СГ віком 5-9 років перевищували необхідний рівень жирів на 16,84%. У дітей з СГ віком 10-14 років споживання білків було знижено на 43,52%. Пацієнти віком 15-18 років перевищували добову потребу в жирах на 1,36% (рисунок 3.2.5).

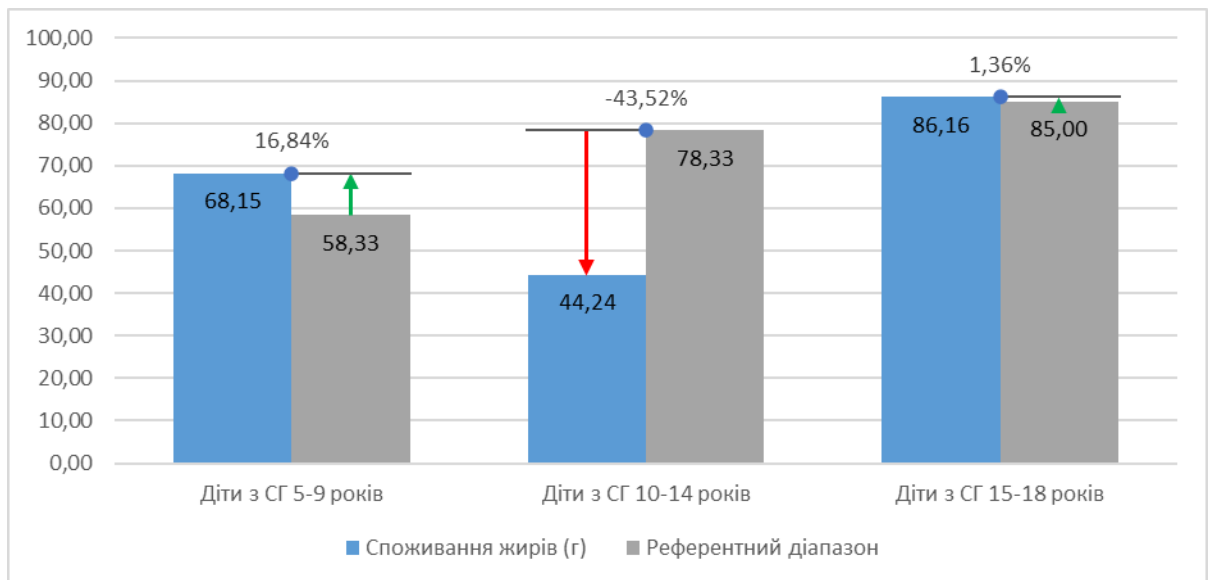


Рисунок 3.2.5. Середньодобове споживання жирів (г) у дітей з СГ

Дані про середньодобові значення споживання ненасичених та насичених жирів у пацієнтів з СГ наведені на Таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2

Середньодобове споживання насичених та ненасичених жирів (г)  
у пацієнтів з СГ,  $M \pm s$

Вікова категорія	Ненасичені жирні кислоти (неНЖК)	Насичені жирні кислоти (НЖК)
5-9 років	36,32±23,03	25,53±12,89
10-14 років	29,49±16,52	10,91±4,60
15-18 років	48,00±12,83	30,22±4,68

У пацієнтів з СГ у віці 5-9 років споживання неНЖК (ненасичених жирних кислот) було знижено на 6,7% від рекомендованого CHLD-1 рівня, споживання НЖК (насичених жирних кислот) перевищено на 64,1%.

У пацієнтів у віці 10-14 років споживання неНЖК скоротилося на 43,5%, а споживання НЖК також скоротилося на 47,8%.

У віковій групі 15-18 років пацієнти з СГ споживання неНЖК було зменшено на 15,3%, а споживання НЖК було перевищено на 33,3%.

Можна зробити висновок, що спостерігалася тенденція до меншого споживання рекомендованих ненасичених жирних кислот і більш високого споживання насичених жирів у всіх вікових категоріях, що відхиляється від рекомендацій дієтичного харчування [166].

Аналіз споживання вуглеводів показав, що пацієнти з СГ віком 5-9 років споживали 262,11 г (95% ДІ 90,64-401,29; СВ 157,82), віком 10-14 років – 202,29 г (95% ДІ 139,64-261,16; СВ 60,84), віком 15-18 років – 266,58 г (95% ДІ 179,14-376,07; СВ 87,42).

Діти з СГ віком 5-9 років перевищували необхідний рівень вуглеводів на 19,82%. У дітей з СГ віком 10-14 років споживання вуглеводів було знижено на 31,14%. У пацієнтів віком 15-18 років споживання вуглеводів було знижено на 16,37% (рисунок 3.2.6).

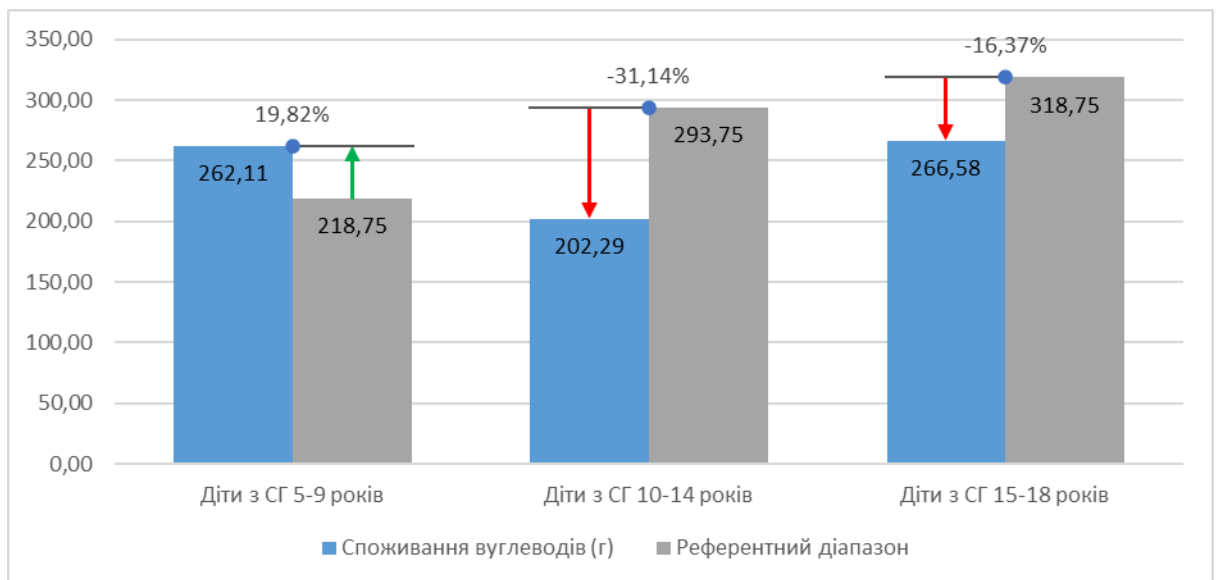


Рисунок 3.2.6. Середньодобове споживання вуглеводів (г) у дітей з СГ

Варто відзначити, що у дітей з СГ спостерігається статистично значуща різниця в споживанні нутрієнтів між статями. Так, у віковій групі 10-14 років хлопчики з СГ споживали в середньому більше жирів ( $M = 67,01$ ,  $СВ = 0,83$ ), ніж дівчатка ( $M = 32,57$ ,  $СВ = 4,03$ ), ( $t = -11,83$ ,  $p < 0,01$ , 95% ДІ [-46,97; -21,91]). Хлопчики з СГ також споживали більше білка ( $M = 81,21$ ,  $СВ = 0,91$ ), ніж дівчатка ( $M = 42,13$ ,  $СВ = 0,90$ ), ( $t = -43,15$ ,  $p < 0,01$ , 95% ДІ [-42,97; -35,18]).

Щодо добового споживання холестерину (рисунок 3.2.7), то пацієнти з СГ віком 5-9 років споживали 238,83 мг (95% ДІ 91,50-398,03; СВ 153,60), віком 10-

14 років – 145,21 мг (95% ДІ 77,08-232,97; СВ 79,77), а віком 15-18 років – 389,89 мг (95% ДІ 336,77-446,35; СВ 45,44).

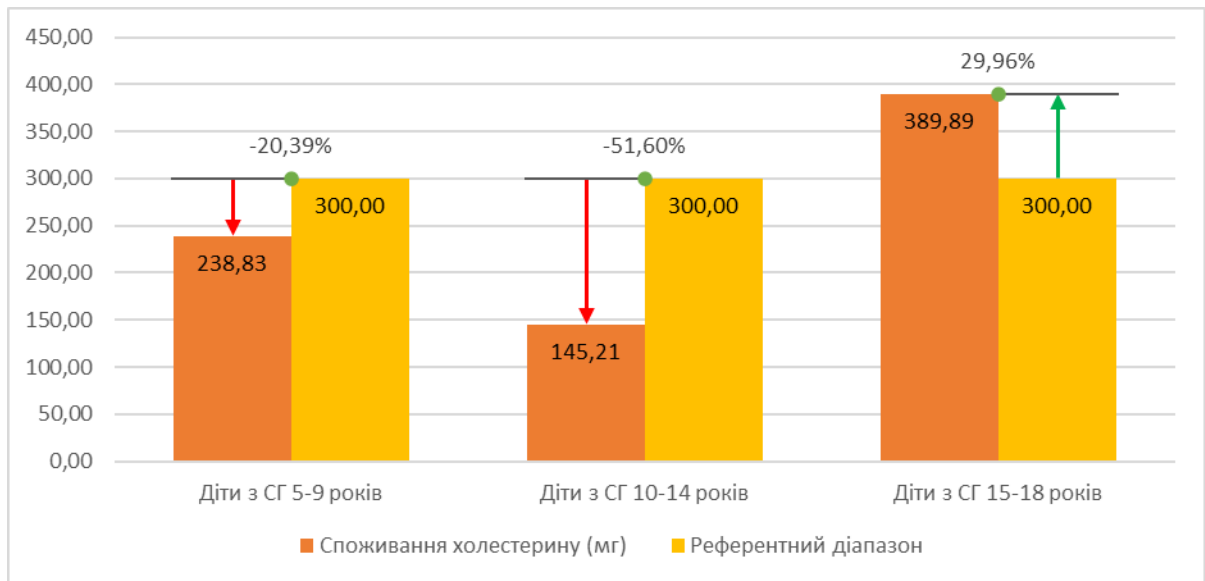


Рисунок 3.2.7. Середньодобове споживання холестерину у дітей з СГ, мг

У хворих на СГ віком 5-9 років рівень споживання холестерину був знижений на 20,39%. У дітей з СГ віком 10-14 років споживання холестерину було знижено на 51,60%. У пацієнтів віком 15-18 років перевищення норми споживання холестерину становило 29,96%. Рекомендований дієтою CHILD-1 рівень холестерину менше 300 мг/добу був перевищений пацієнтами з СГ лише у віковій групі 15-18 років.

Аналіз середньодобового споживання мікроелементів та вітамінів за останній рік у дітей з СГ виявив, що діти групи з СГ віком 5-9 років спожили 940,89 мг кальцію (95% ДІ 145,80-1421,59; СВ 693,56), віком 10-14 років – 561,30 мг (95% ДІ 379,45-804,21; СВ 218,86), віком 15-18 років – 982,65 мг (95% ДІ 571,87-1422,80; СВ 349,15).

Встановлено, що пацієнти із СГ віком 5-9 років вживали кальцію на 4,54% вище рекомендованого рівня. Пацієнти віком 10-14 років споживали кальцію на 53,22% нижче від рекомендованого рівня. Діти групи з СГ у віці 15-18 років вживали кальцію на 18,11% нижче від рекомендованого рівня (рисунок 3.2.8).

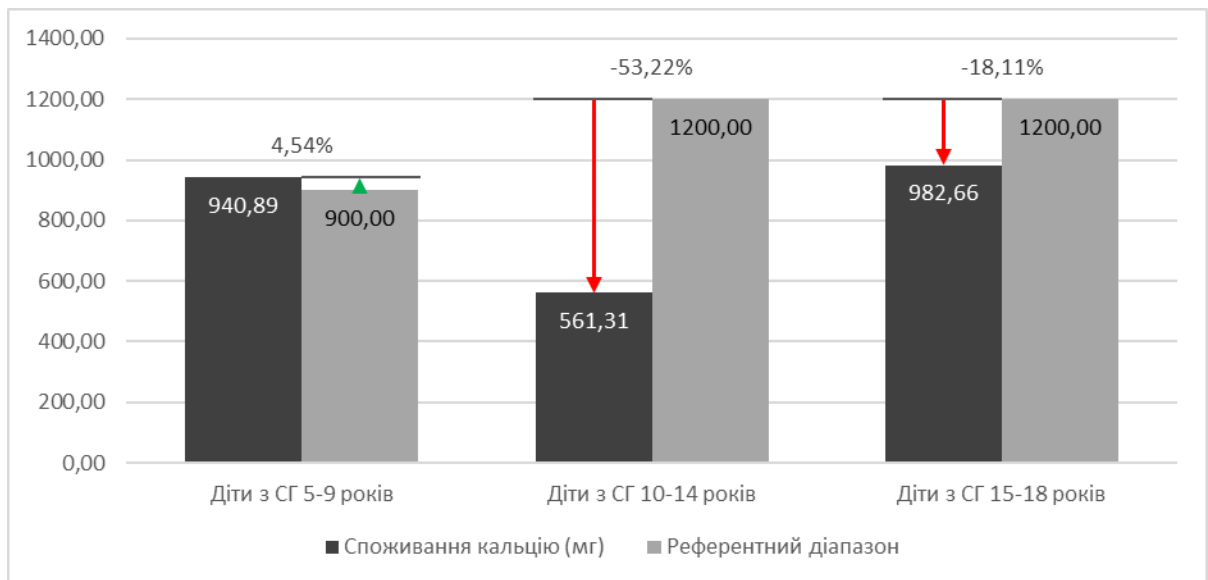


Рисунок 3.2.8. Середньодобове споживання кальцію у дітей з СГ, мг

Вживання заліза за останній рік у середньому за добу пацієнтами з СГ у віці 5-9 років становило 11,51 мг заліза (95% ДІ 3,09-16,89; СВ 7,38), у віці 10-14 років – 9,78 мг (95% ДІ 6,73-14,11; СВ 3,84), у віці 15-18 років – 13,78 мг (95% ДІ 7,95-18,25; СВ 4,27).

Відповідно до цих даних, діти з СГ віком 5-9 років вживали заліза на 4,72% вище рекомендованого рівня. Пацієнти віком 10-14 років споживали заліза на 27,49% нижче рекомендованого рівня. У віці 15-18 років діти групи з СГ вживали заліза на 8,08% нижче від рекомендованого рівня (рисунок 3.2.9).

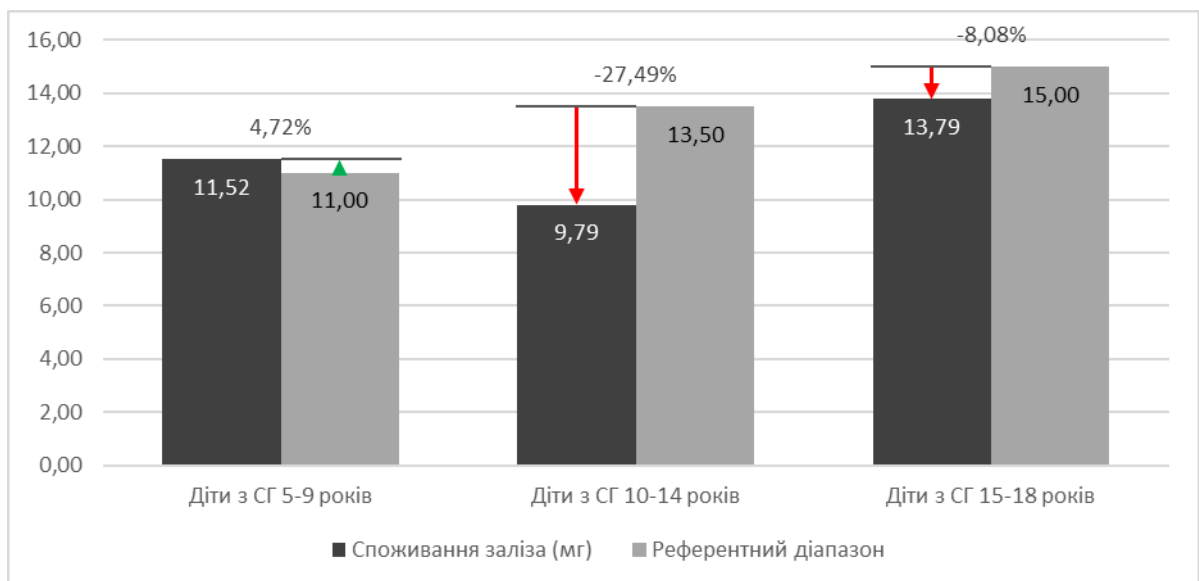


Рисунок 3.2.9. Середньодобове споживання заліза у дітей з СГ, мг



Оцінка вживання міді за останній рік у середньому за добу дітьми з СГ дала змогу встановити, що у віці 5-9 років пацієнти спожили 1,63 мг міді (95% ДІ 0,39-2,42; СВ 1,08), у віці 10-14 років – 1,50 мг (95% ДІ 0,92-2,18; СВ 0,63), у віці 15-18 років – 1,73 мг (95% ДІ 0,83-2,54; СВ 0,74).

Відповідно, пацієнти із СГ віком 5-9 років вживали міді на 16,93% вище рекомендованого рівня. У пацієнтів віком 10-14 років вживання міді було на 14,27% нижчим за рекомендований рівень. Пацієнти віком 15-18 років споживали міді на 22,89% нижче від рекомендованого рівня (рисунок 3.2.10).

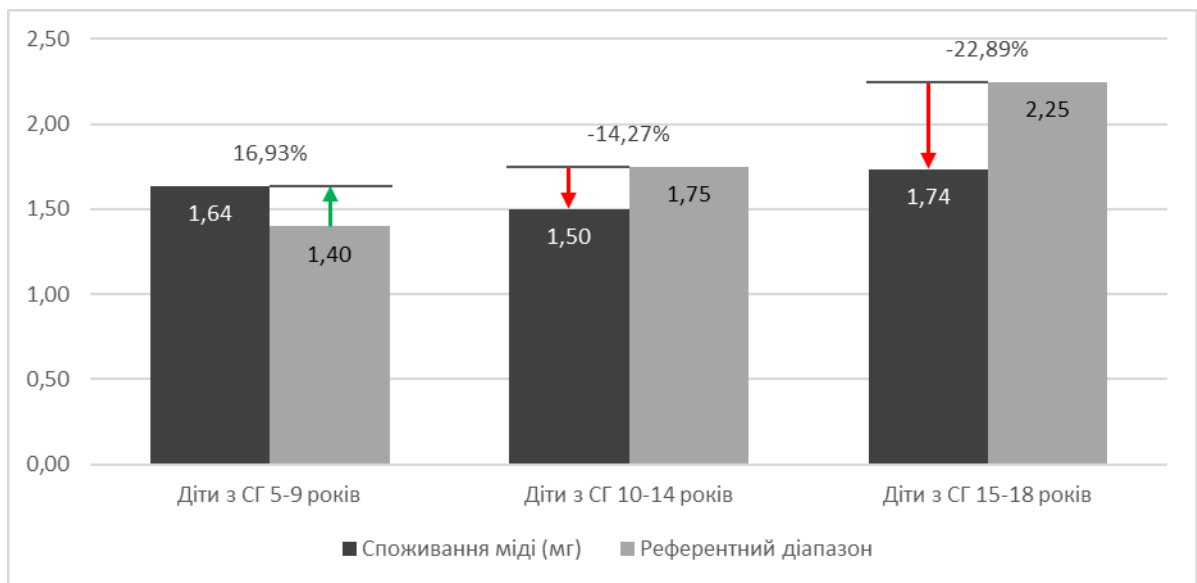


Рисунок 3.2.10. Середньодобове споживання міді у дітей з СГ, мг

За останній рік у середньому за добу група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років спожила 119,87 мкг йоду (95% ДІ 33,69-177,57; СВ 76,04), у віці 10-14 років – 80,88 мкг (95% ДІ 45,18-131,80; СВ 45,26), у віці 15-18 років – 141,06 мкг (95% ДІ 124,94-159,87; СВ 15,98).

Група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років вживала йоду на 15,93% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 10-14 років вживала йоду на 46,07% нижче рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 15-18 років вживала йоду на 5,95% нижче рекомендованого рівня (рисунок 3.2.11).

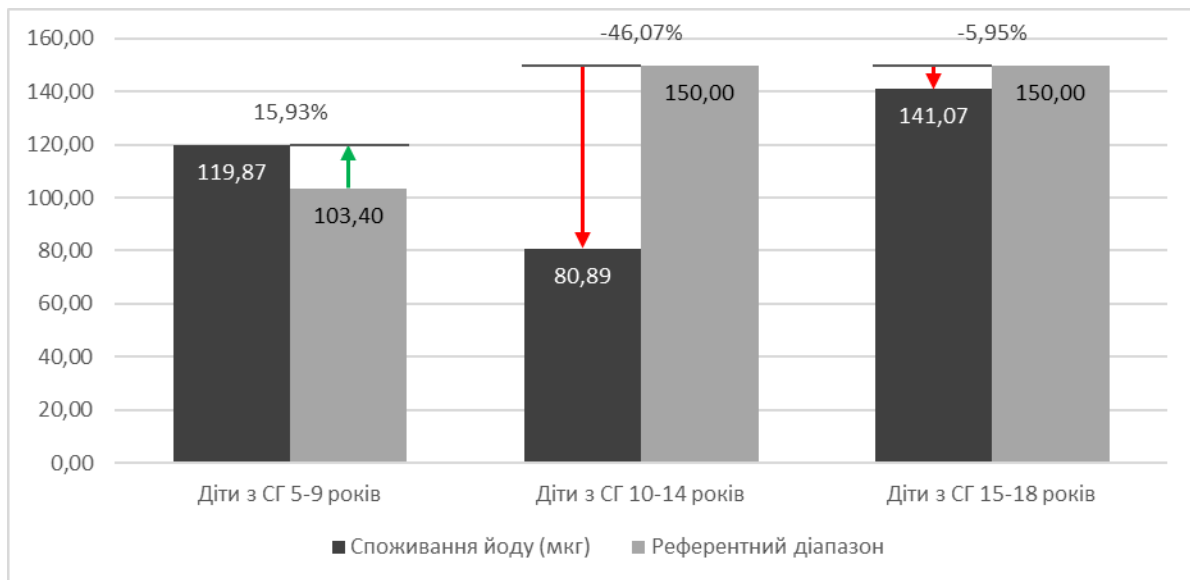


Рисунок 3.2.11. Середньодобове споживання йоду у дітей з СГ, мкг

За останній рік у середньому за добу група пацієнтів із СГ віком 5-9 років спожила 334,29 мг магнію (95% ДІ 65,84-522,27; СВ 238,61), віком 10-14 років – 294,07 мг (95% ДІ 218,19-396,81; СВ 92,28), віком 15-18 років – 380,96 мг (95% ДІ 235,40-510,69; СВ 114,89).

Група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років вживала магнію на 127,88% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 10-14 років вживала магнію на 2,29% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 15-18 років вживала магнію на 8,85% вище рекомендованого рівня (рисунок 3.2.12).

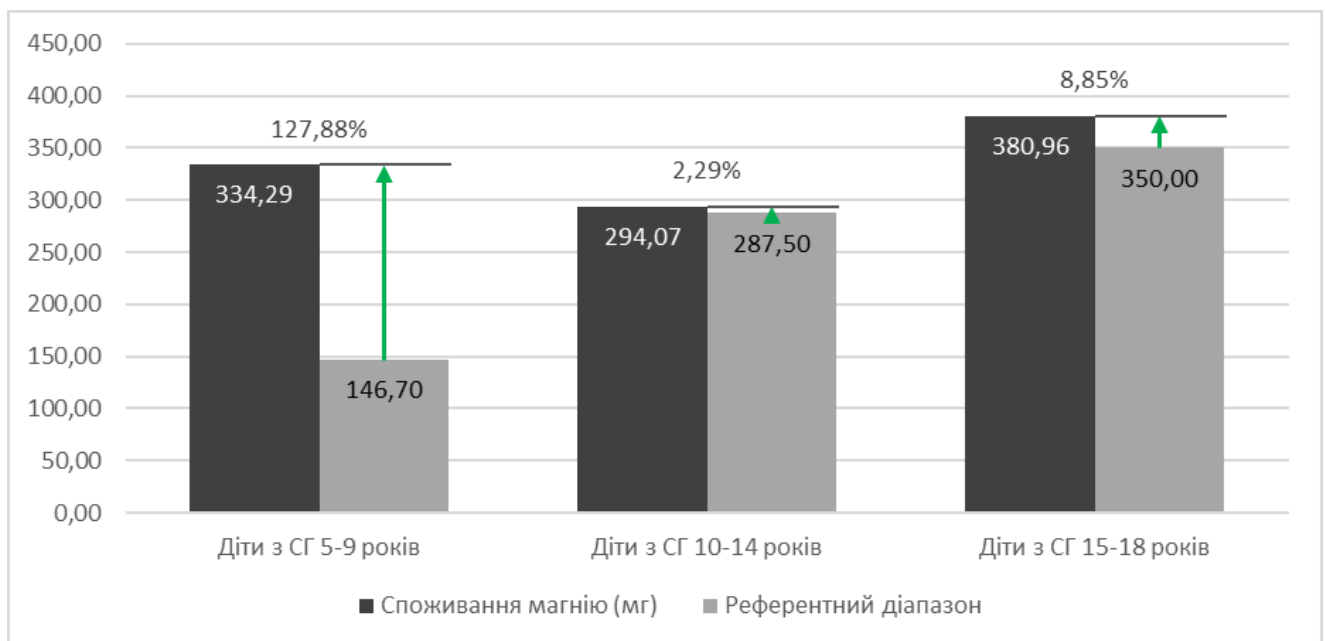


Рисунок 3.2.12. Середньодобове споживання магнію у дітей з СГ, мг

За останній рік у середньому за добу група пацієнтів із СГ віком 5-9 років спожила 1458,10 мг фосфору (95% ДІ 383,88-2076,97; СВ 933,88), віком 10-14 років – 978,25 мг (95% ДІ 746,43-1433,69; СВ 394,44), віком 15-18 років – 1791,89 мг (95% ДІ 1286,14-2093,04; СВ 381,33).

Група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років вживала фосфору на 68,24% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 10-14 років вживала фосфору на 18,48% нижче рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 15-18 років вживала фосфору на 49,32% вище рекомендованого рівня (рисунок 3.2.13).

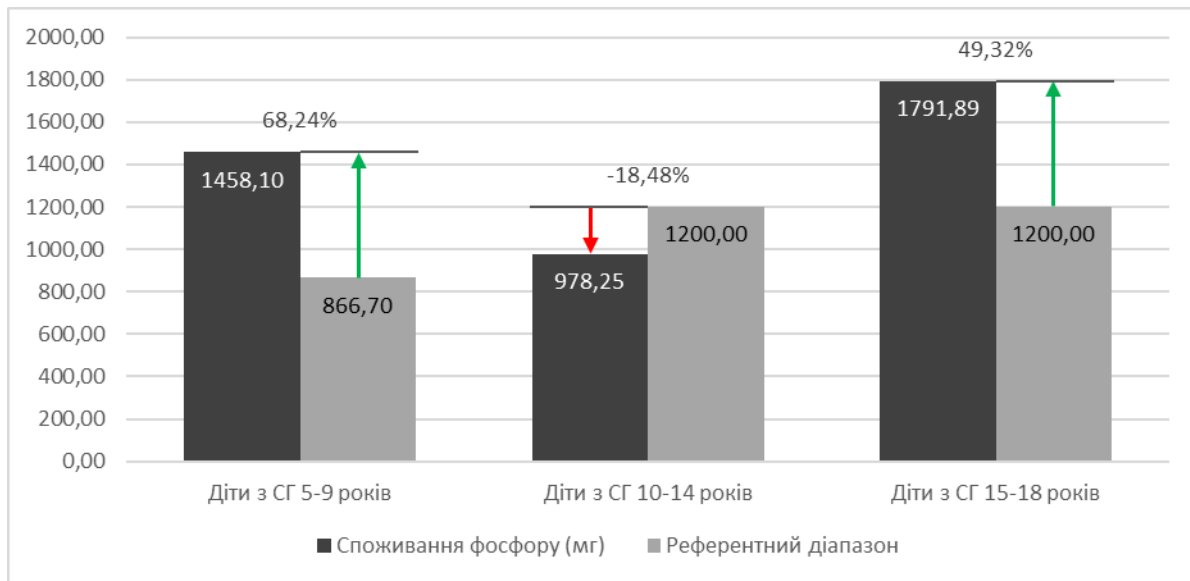


Рисунок 3.2.13. Середньодобове споживання фосфору у дітей з СГ, мг

За останній рік у середньому за добу група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років спожила 11,09 мг цинку (95% ДІ 5,26-15,03; СВ 5,15), у віці 10-14 років – 6,81 мг (95% ДІ 4,78-10,11; СВ 2,88), у віці 15-18 років – 14,54 мг (95% ДІ 8,00-20,48; СВ 5,11).

Група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років вживала цинку на 10,92% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 10-14 років вживала цинку на 49,58% нижче рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 15-18 років вживала цинку на 3,86% вище за рекомендований рівень (рисунок 3.2.14).

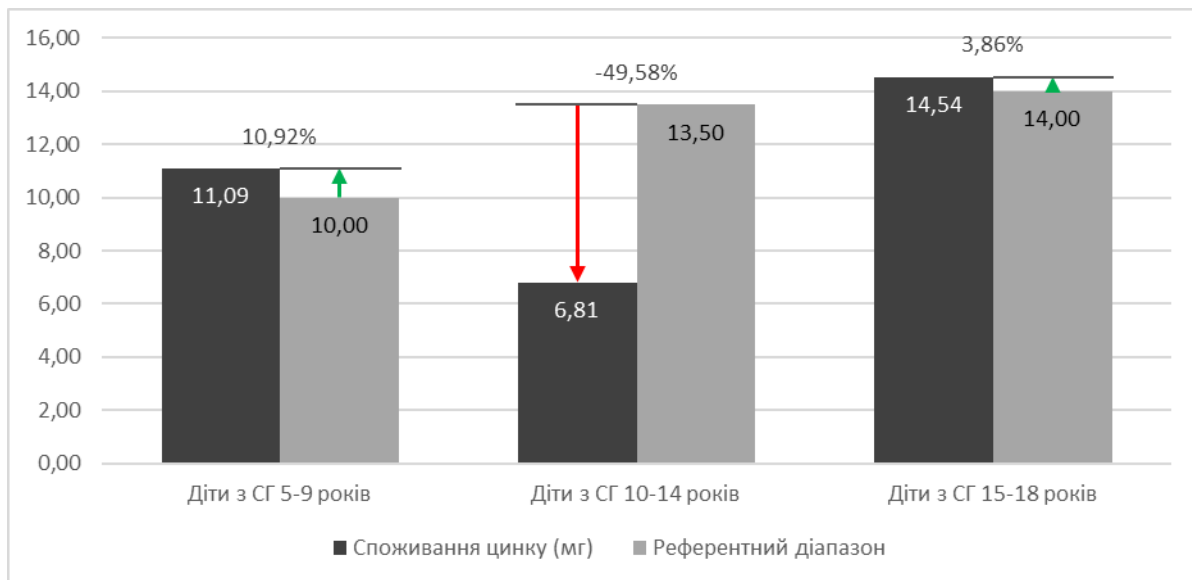


Рисунок 3.2.14. Середньодобове споживання цинку у дітей з СГ, мг

За останній рік у середньому за добу група пацієнтів із СГ віком 5-9 років спожила 74,86 мкг селену (95% ДІ 26,61-103,01; СВ 41,98), віком 10-14 років – 58,06 мкг (95% ДІ 38,82-91,85; СВ 29,35), віком 15-18 років – 87,08 мкг (95% ДІ 58,22-121,65; СВ 29,62).

Група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років вживала селену на 181,43% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 10-14 років вживала селену на 36,62% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 15-18 років вживала селену на 75,61% вище за рекомендований рівень (рисунок 3.2.15).

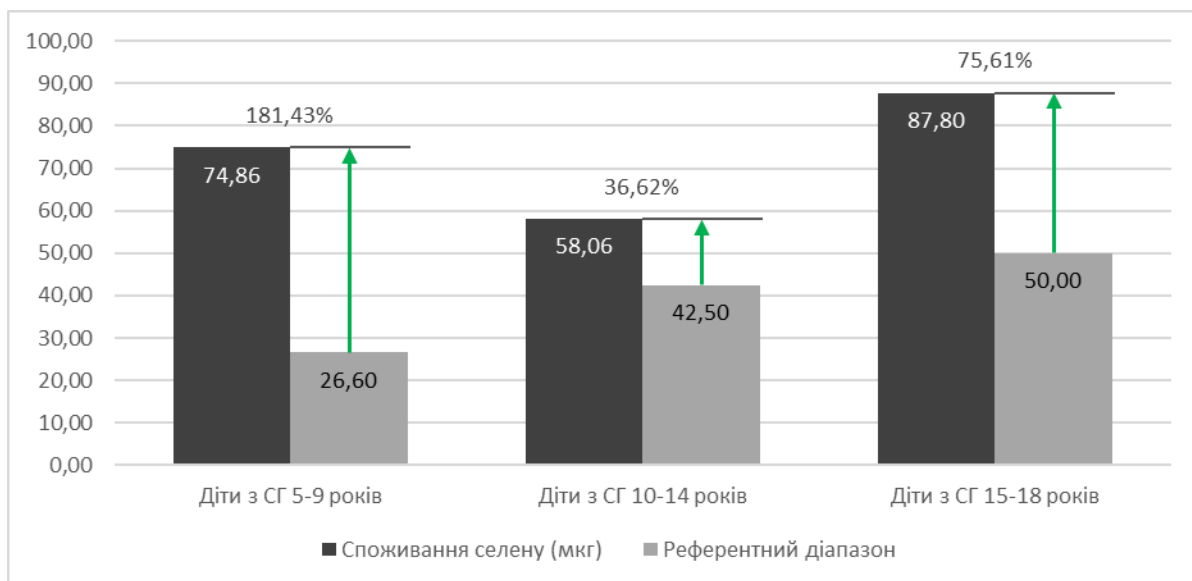


Рисунок 3.2.15. Середньодобове споживання селену у дітей з СГ, мкг

За останній рік у середньому за добу група пацієнтів із СГ віком 5-9 років спожила 801,27 мкг вітаміну А (95% ДІ 105,67-1179,38; СВ 603,17), віком 10-14 років – 624,62 мкг (95% ДІ 132,72-932,37; СВ 430,46), віком 15-18 років – 745,67 мкг (95% ДІ 161,24-1200,37; СВ 543,78).

Група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років вживала вітаміну А на 60,25% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 10-14 років вживала вітаміну А на 4,10% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 15-18 років вживала вітаміну А на 24,28% вище рекомендованого рівня (рисунок 3.2.16).

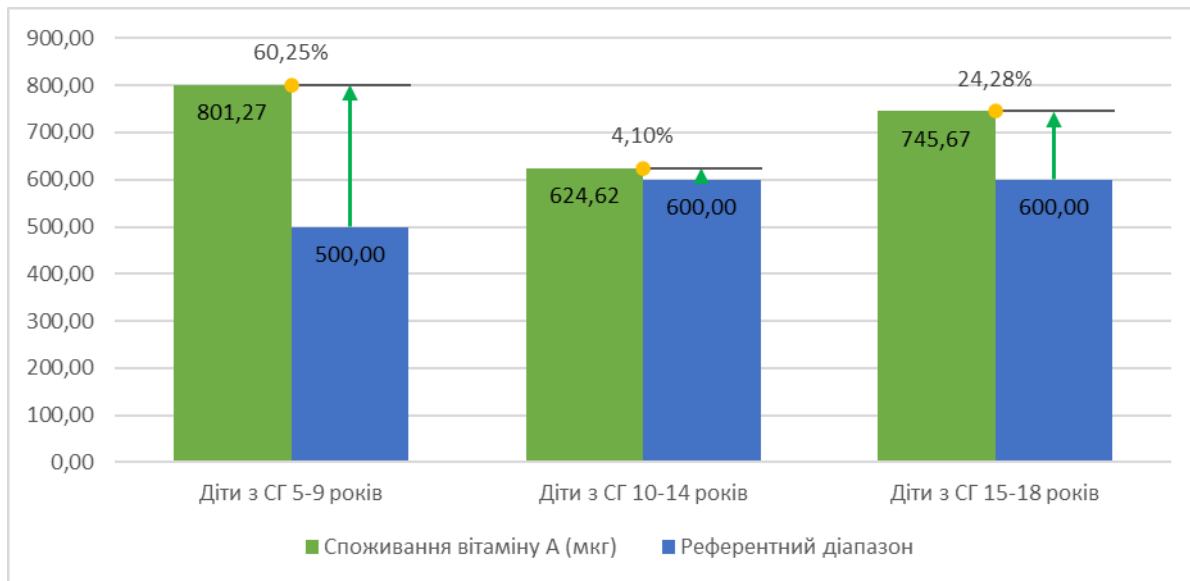


Рисунок 3.2.16. Середньодобове споживання вітаміну А у дітей з СГ, мкг

За останній рік у середньому за добу група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років спожила 1,64 мг вітаміну В1 (95% ДІ 0,31-2,57; СВ 1,19), у віці 10-14 років – 1,42 мг (95% ДІ 1,15-1,81; СВ 0,35), у віці 15-18 років – 1,75 мг (95% ДІ 1,08-2,41; СВ 0,60).

Група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років вживала вітаміну В1 на 82,62% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 10-14 років вживала вітаміну В1 на 17,96% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 15-18 років вживала вітаміну В1 на 34,62% вище рекомендованого рівня (рисунок 3.2.17).

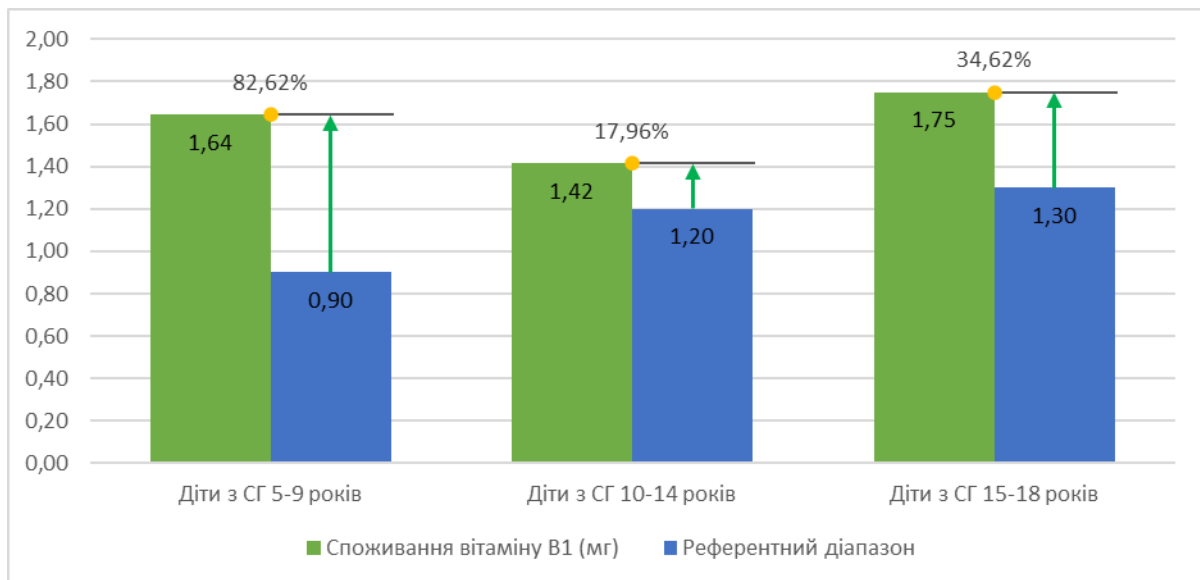


Рисунок 3.2.17. Середньодобове споживання вітаміну B1 у дітей з СГ, мкг

За останній рік у середньому за добу група пацієнтів із СГ віком 5-9 років спожила 1,66 мг вітаміну B2 (95% ДІ 0,29-2,55; СВ 1,21), віком 10-14 років – 1,12 мг (95% ДІ 0,76-1,64; СВ 0,46), віком 15-18 років – 1,87 мг (95% ДІ 1,58-2,15; СВ 0,24).

Група пацієнтів із СГ віком 5-9 років вживала вітаміну B2 на 51,14% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 10-14 років вживала вітаміну B2 на 20,29% нижче рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 15-18 років вживала вітаміну B2 на 13,42% вище рекомендованого рівня (рисунок 3.2.18).

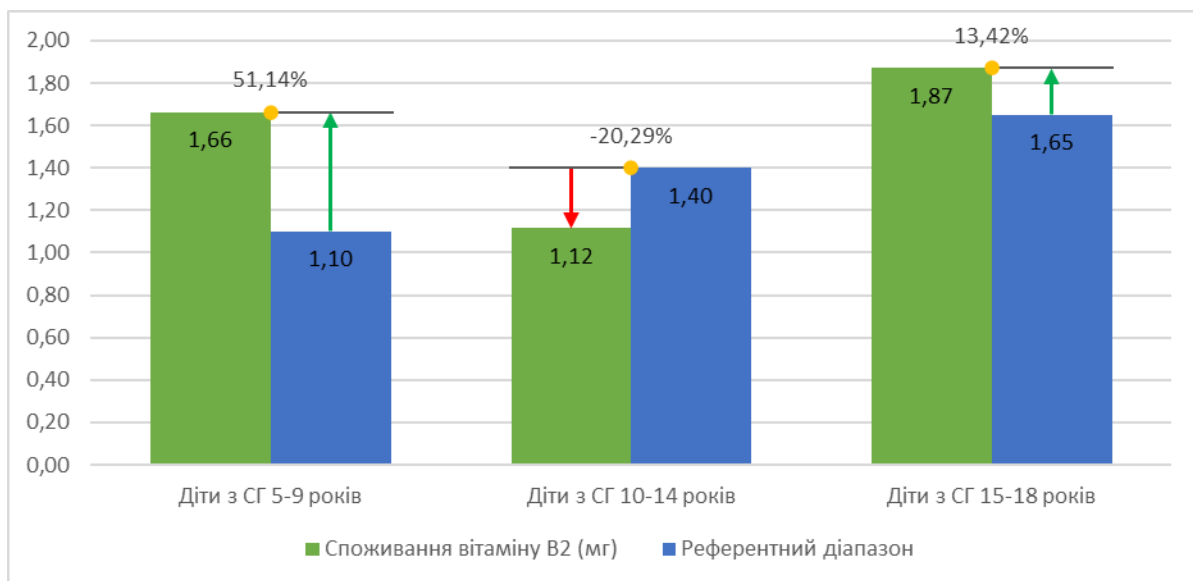


Рисунок 3.2.18. Середньодобове споживання вітаміну B2 у дітей з СГ, мг

За останній рік у середньому за добу група пацієнтів із СГ віком 5-9 років спожила 2,23 мг вітаміну В6 (95% ДІ 0,75-3,09; СВ 1,29), віком 10-14 років – 1,82 мг (95% ДІ 1,44-2,21; СВ 0,39), віком 15-18 років – 2,69 мг (95% ДІ 1,55-3,37; СВ 0,79).

Група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років вживала вітаміну В6 на 102,93% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 10-14 років вживала вітаміну В6 на 30,20% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 15-18 років вживала вітаміну В6 на 62,74% вище рекомендованого рівня (рисунок 3.2.19).

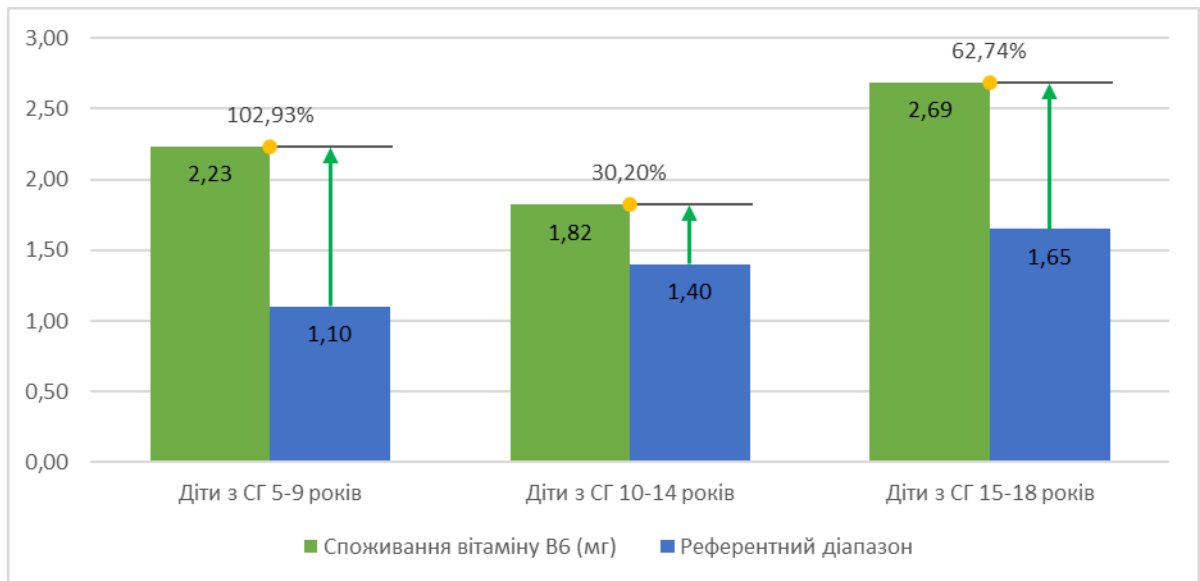


Рисунок 3.2.19. Середньодобове споживання вітаміну В6 у дітей з СГ, мг

За останній рік у середньому за добу група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років спожила 5,89 мкг вітаміну В12 (95% ДІ 1,82-8,33; СВ 3,55), у віці 10-14 років – 3,94 мкг (95% ДІ 1,09-6,29; СВ 2,64), у віці 15-18 років – 7,54 мкг (95% ДІ 4,35-9,97; СВ 2,36).

Група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років вживала вітаміну В12 на 390,96% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 10-14 років вживала вітаміну В12 на 97,04% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 15-18 років вживала вітаміну В12 на 276,95% вище рекомендованого рівня (рисунок 3.2.20).

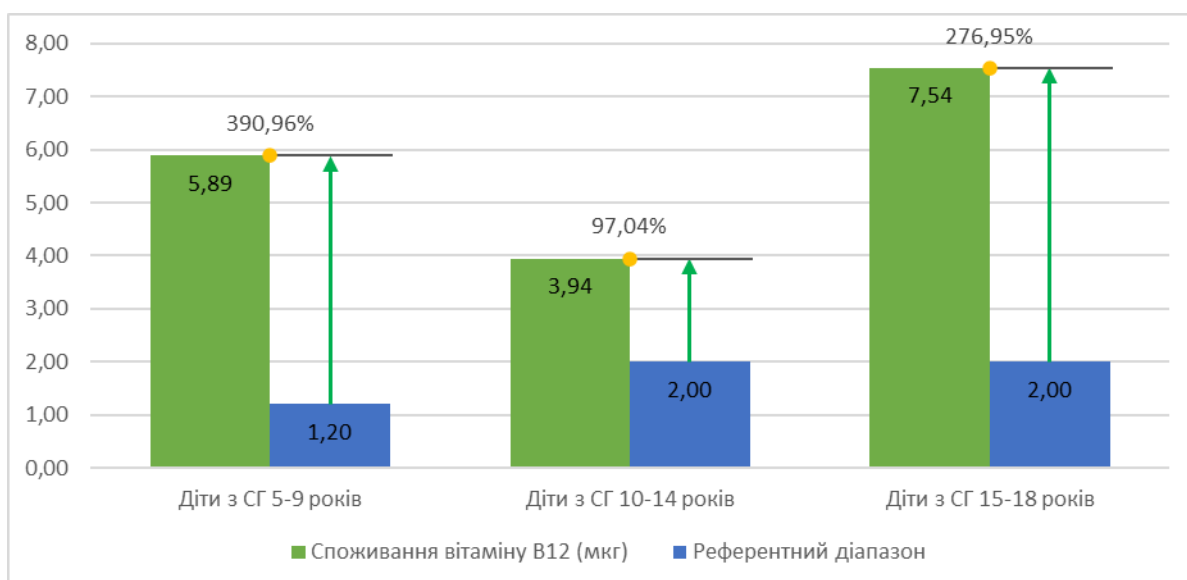


Рисунок 3.2.20. Середньодобове споживання вітаміну В12 у дітей з СГ, мг

За останній рік у середньому за добу група пацієнтів із СГ віком 5-9 років спожила 134,6 мг вітаміну С (95% ДІ 22,98-219,56; СВ 100,97), віком 10-14 років – 165,14 мг (95% ДІ 149,75-173,81; СВ 13,37), віком 15-18 років – 133,86 мг (95% ДІ 71,54-185,09; СВ 50,08).

Група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років вживала вітаміну С на 144,72% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 10-14 років вживала вітаміну С на 127,78% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 15-18 років вживала вітаміну С на 72,73% вище рекомендованого рівня (рисунок 3.2.21).



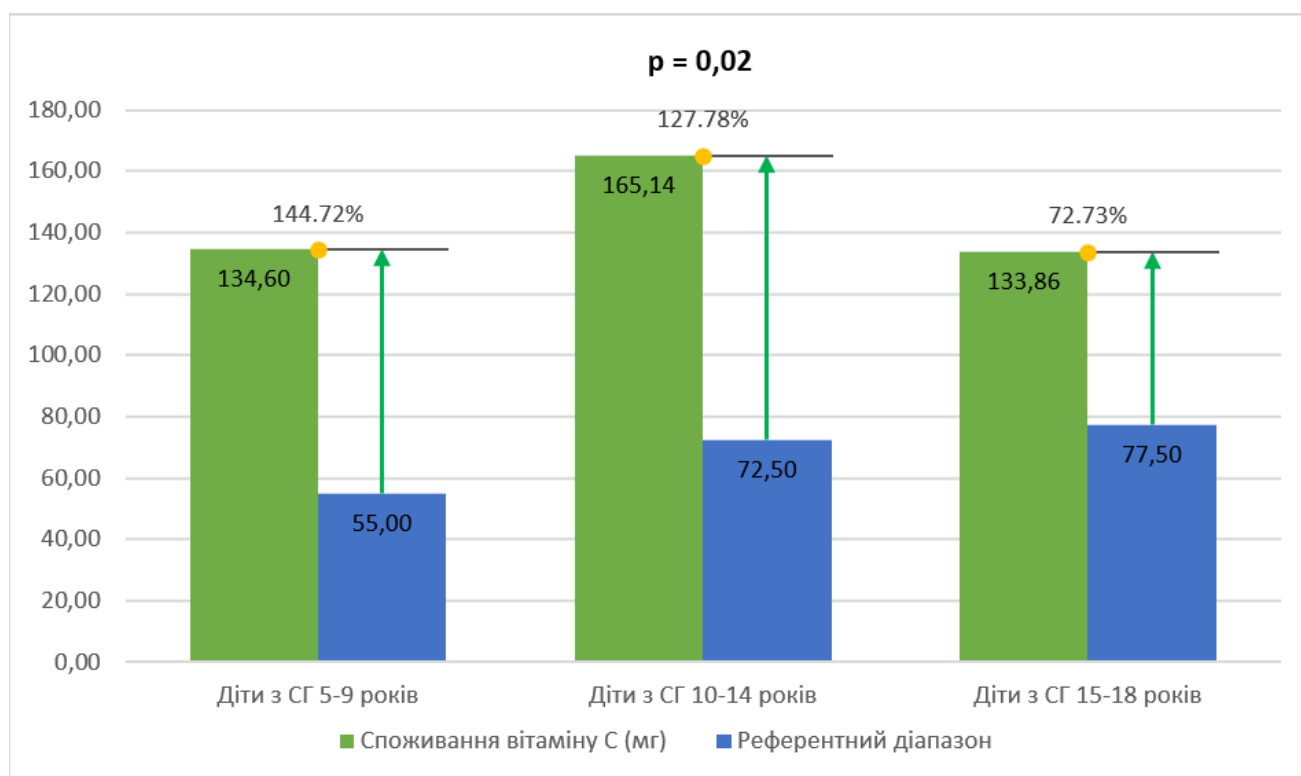


Рисунок 3.2.21. Середньодобове споживання вітаміну С у дітей з СГ з вказуванням статистично значущої різниці з групою співставлення, мг

За останній рік у середньому за добу група пацієнтів із СГ віком 5-9 років спожила 1,65 мкг вітаміну D (95% ДІ 0,69-2,31; СВ 0,85), віком 10-14 років – 1,20 мкг (95% ДІ 0,45-1,69; СВ 0,66), віком 15-18 років – 2,89 мкг (95% ДІ 1,96-4,02; СВ 0,86).

Група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років вживала вітаміну D на 80,18% нижче рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 10-14 років вживала вітаміну D на 75,90% нижче рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 15-18 років вживала вітаміну D на 42,29% нижче рекомендованого рівня (рисунок 3.2.22).

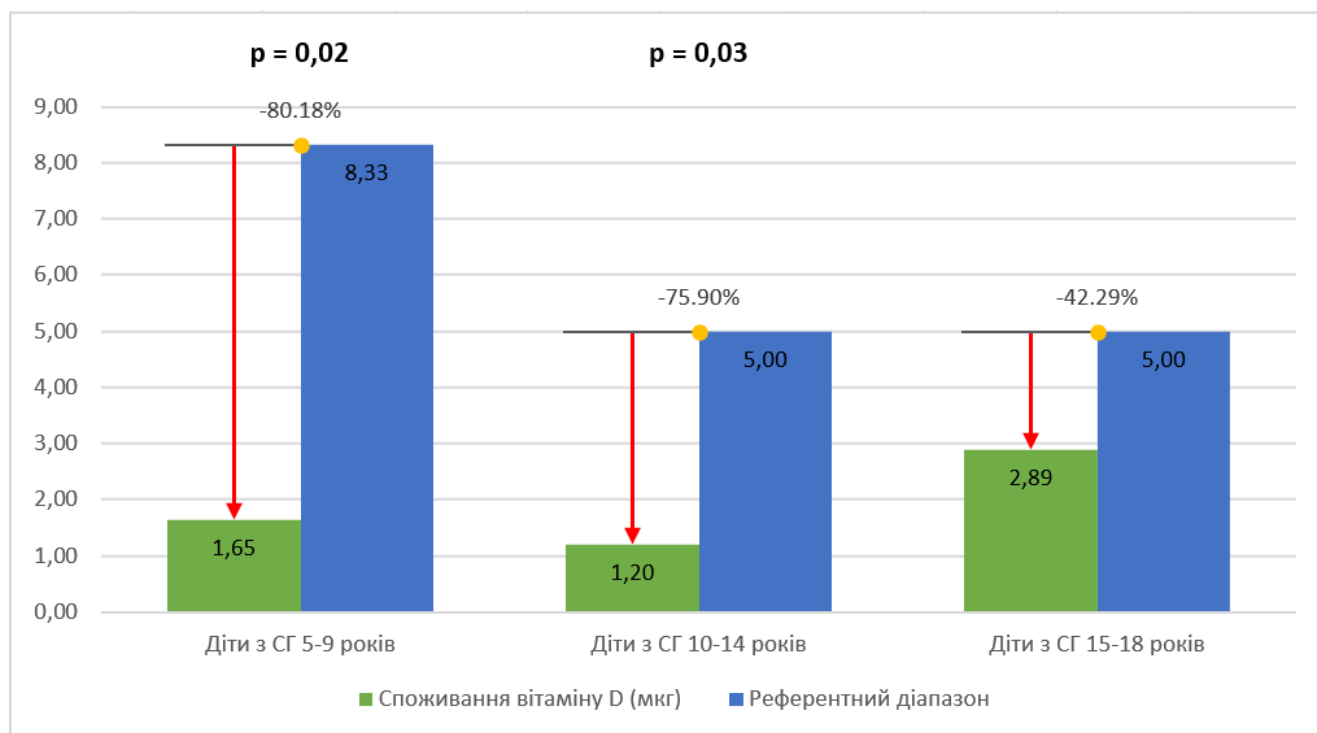


Рисунок 3.2.22. Середньодобове споживання вітаміну D у дітей з СГ з вказуванням статистично значущої різниці з групою співставлення, мг

За останній рік у середньому за добу група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років спожила 10,49 мг вітаміну E (95% ДІ 2,10-16,77; СВ 7,56), у віці 10-14 років – 10,48 мг (95% ДІ 6,29-14,64; СВ 4,17), у віці 15-18 років – 13,67 мг (95% ДІ 6,71-20,40; СВ 5,68).

Група пацієнтів із СГ віком 5-9 років вживала вітаміну E на 25,87% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 10-14 років вживала вітаміну E на 8,90% нижче рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 15-18 років вживала вітаміну E на 2,38% нижче рекомендованого рівня (рисунок 3.2.23).

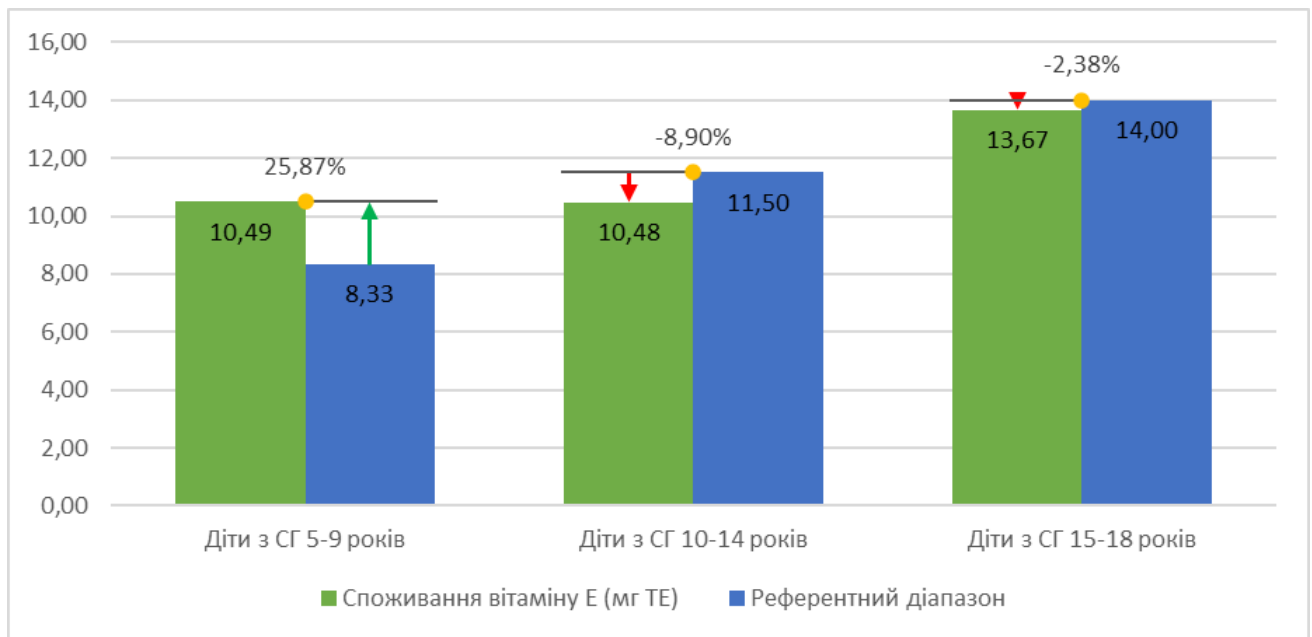


Рисунок 3.2.23. Середньодобове споживання вітаміну Е у дітей з СГ, мг ТЕ

Пацієнтки з СГ віком 10-14 років споживали менше кальцію з їжею ( $M = 439,9$ ,  $СВ = 85,42$ ), ніж пацієнти чоловічої статі ( $M = 867,3$ ,  $СВ = 89,21$ ), ( $t = -4,85$ ,  $p = 0,03$ , 95% ДІ  $[-803,3; -51,64]$ ). Пацієнти чоловічої статі споживали більше йоду ( $M = 128,4$ ,  $СВ = 4,84$ ), ніж дівчата ( $M = 55,43$ ,  $СВ = 14,49$ ), ( $t = -6,75$ ,  $p = 0,02$ , 95% ДІ  $[-119,5; -26,42]$ ). Пацієнти чоловічої статі споживали більше фосфору ( $M = 1359,9$ ,  $СВ = 104,3$ ), ніж пацієнтки ( $M = 750,5$ ,  $СВ = 5,79$ ), ( $t = -8,25$ ,  $p = 0,01$ , 95% ДІ  $[-927,3; -291,5]$ ).

Споживання вітаміну В2 статистично достовірно відрізнялося в групі 10-14-річних пацієнтів. Хлопчики з СГ споживали більше вітаміну В2 ( $M = 1,60$ ,  $СВ = 0,03$ ), ніж дівчатка ( $M = 0,85$ ,  $СВ = 0,13$ ), ( $t = -7,74$ ,  $p = 0,01$ , 95% ДІ  $[-1,17; -0,33]$ ).

Пацієнти чоловічої статі у віковій групі 15-18 років споживали більше йоду ( $M = 154,1$ ,  $СВ = 8,15$ ), ніж пацієнтки ( $M = 129,3$ ,  $СВ = 3,77$ ), ( $t = -4,84$ ,  $p = 0,01$ , 95% ДІ  $[-41,17; -8,49]$ ). Так, хлопчики з СГ споживали більше фосфору ( $M = 2086,4$ ,  $СВ = 9,41$ ), ніж дівчатка ( $M = 1476,2$ ,  $СВ = 214,4$ ), ( $t = -3,82$ ,  $p = 0,03$ , 95% ДІ  $[-1119,1; -101,3]$ ).

Споживання вітаміну В2 також статистично достовірно відрізнялося у дітей з СГ віком 15-18 років. Хлопчики з СГ споживали більше вітаміну В2 ( $M = 2,05$ ,  $СВ = 0,13$ ), ніж дівчата ( $M = 1,67$ ,  $СВ = 0,11$ ), ( $t = -3,45$ ,  $p = 0,04$ , 95% ДІ  $[-0,73; -0,02]$ ).

Для перевірки наявності зв'язку між змінними вік, стать, приналежність до групи з СГ чи групи співставлення, маса, ІМТ, середньодобове споживання енергії (ккал) та поживні речовини (холестерин (г), білки (г), жири (г), вуглеводи (г) та інші змінні) у дітей з СГ та групі співставлення було проведено часткову кореляцію за Пірсоном. Такого зв'язку в групі з СГ не було відмічено, на відміну від групи співставлення.

### 3.3. Характеристика харчового профілю дітей з групи співставлення

За даними опитувальника частоти харчування FFQ здорові однолітки з групи співставлення частіше вживали білий хліб, шоколадне печиво, шоколад, кетчуп, сметану, чай та солодкі газовані напої.

У середньому за добу діти групи співставлення віком 5-9 років споживали 1565,53 ккал (95% ДІ 1022,9-2428,2; СВ 982,2), віком 10-14 років – 1763,37 ккал (95% ДІ 966,71-2356,96; СВ 587,43), а віком 15-18 років – 1727,21 ккал (95% ДІ 809,90-4129,52; СВ 1379,92), відповідно (рисунок 3.3.1).

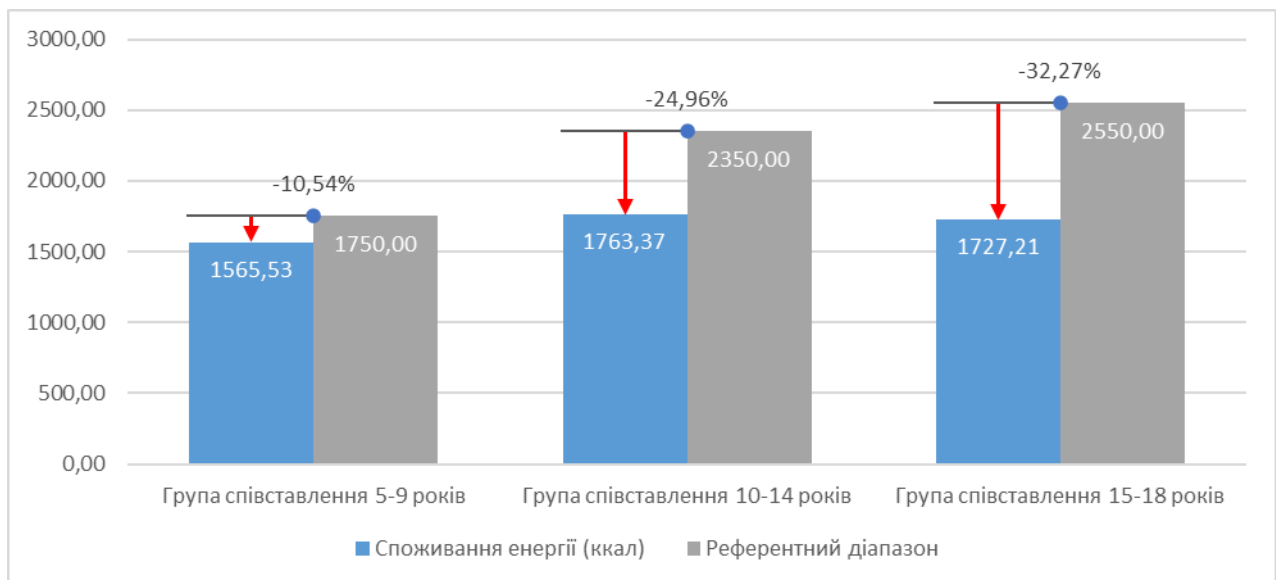


Рисунок 3.3.1. Середньодобове споживання енергії у групі співставлення, ккал

Середньодобова норма споживання макроелементів у дітей групи співставлення за окремими віковими категоріями представлена у таблиці 3.3.1.

Таблиця 3.3.1

Середньодобова норма споживання макроелементів  
у дітей групи співставлення за окремими віковими категоріями (M±s)

Показник та його значення	Група обстежених дітей		
	5-9 років	10-14 років	5-18 років
Енергетична цінність (ккал)	1565,53±124,89	1763,37±587,43	1727,21±379,92
Білки загальні (г)	69,18±14,98	75,24±37,42	75,16±68,81
Жири загальні (г)	53,76±24,53	65,99±32,07	69,76±69,83
Вуглеводи загальні (г)	215,39±67,29	232,02±54,12	213,98±132,27
Холестерин (мг)	266,71±48,02	236,62±135,17	239,54±99,36

У групі співставлення добове споживання калорій було зниженим, незважаючи на вимоги наказу МОЗ України [108], на 10,54%. У віці 10-14 років група співставлення також мала знижене споживання на 24,96%. У віковій групі співставлення 15-18 років воно було знижене на 32,27%.

Здорові діти групи співставлення у віці 5-9 років споживали 69,18 г білка (95% ДІ 53,14-86,02; СВ 14,98), діти у віці 10-14 років – 75,24 г (95% ДІ 28,99-120,65; СВ 37,42), а діти у віці 15-18 років – 75,16 г (95% ДІ 30,52-189,86; СВ 68,81). Так, встановлено, що у групі співставлення 5-9 років споживання білка було зниженим на 72,33%, 10-14 років – зниженим на 76,99%, 15-18 років – знижене на 14,59%.

Діти групи співставлення у віці 5-9 років споживали 53,76 г жирів (95% ДІ 42,12-105,86; СВ 24,53), у віці 10-14 років – 65,99 г (95% ДІ 23,25-96,84; СВ 32,07) та у віці 15-18 років – 69,76 г (95% ДІ 25,04-188,83; СВ 69,83). За результатами дослідження встановлено, що у групі співставлення 5-9 років споживання жирів було знижене на 12,34%, у 10-14 років – знижене на 17,51%, у групі співставлення 15-18 років – знижене на 14,59%.

Середнє споживання вуглеводів у групі співставлення становило 215,39 г (95% ДІ 188,73-376,34; СВ 67,29) для дітей віком 5-9 років, 232,02 г (95% ДІ 171,46-301,41; СВ 54,12) для дітей віком 10-14 років та 213,98 г (95% ДІ 123,98-

446,75; СВ 132,27) для дітей віком 15-18 років. За результатами дослідження встановлено, що у групі співставлення 5-9 років перевищення споживання вуглеводів становило 240,11%, у 10-14 років – знижене на 40,51%, у групі співставлення 15-18 років – знижене на 39,64%.

У групі співставлення добове споживання холестерину становило 266,71 мг для дітей віком 5-9 років (знижене на 11,10%), 236,62 мг для дітей віком 10-14 років (95% ДІ 91,93-394,86; СВ 135,17) (знижене на 21,13%) та 239,54 мг для дітей віком 15-18 років (95% ДІ 56,76-764,14; СВ 299,36) (знижене на 20,15%) (рисунок 3.3.2).

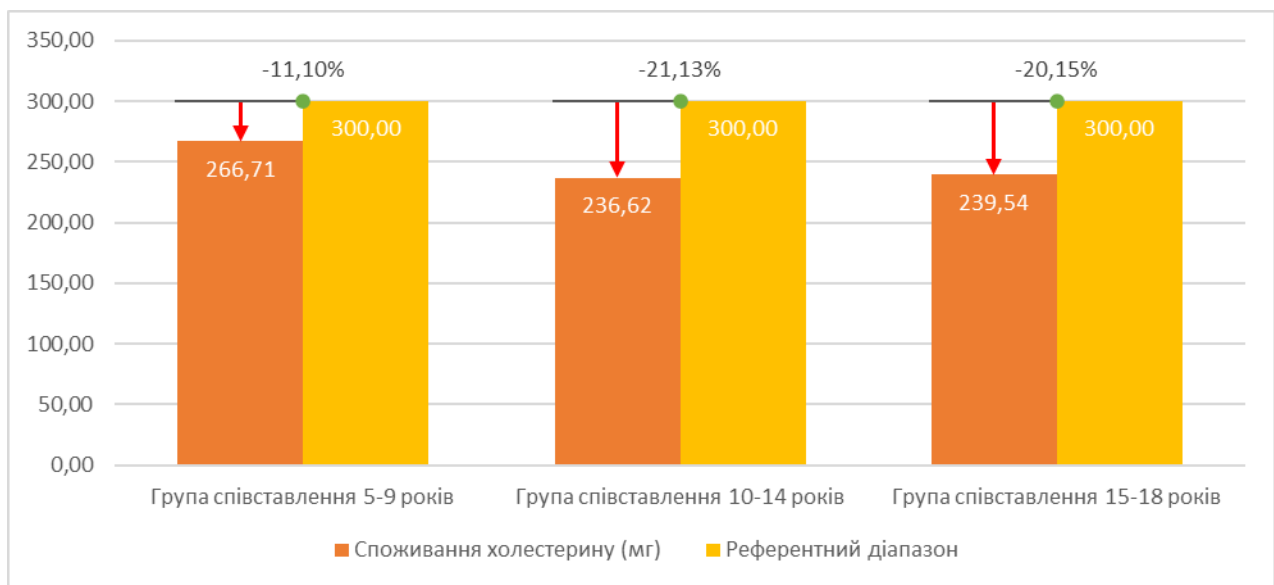


Рисунок 3.3.2. Середньодобове споживання холестерину у групі співставлення, мг

Аналіз середньодобового споживання мікроелементів та вітамінів за останній рік у дітей з групи співставлення виявив наступне.

Так, у групі співставлення діти віком 5-9 років вживали 531,20 мг кальцію (95% ДІ 368,21-697,44; СВ 289,35), віком 10-14 років – 814,81 мг (95% ДІ 253,73-1386,20; СВ 494,40), віком 15-19 років – 803,06 мг (95% ДІ 256,57-1280,54; СВ 373,66) (рисунок 3.3.3). Так, споживання кальцію в групі співставлення 5-9 років було знижене на 40,98%, 10-14 років – знижене на 32,10%, 15-18 років – знижене на 33,08%.

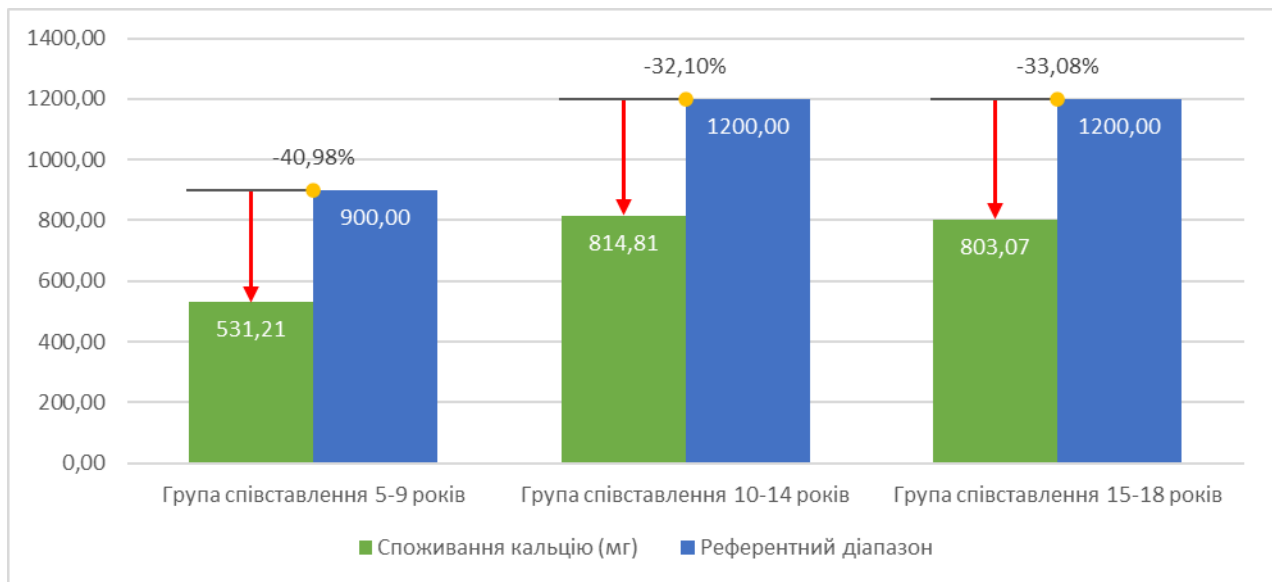


Рисунок 3.3.3. Середньодобове споживання кальцію у групі співставлення, мг

У групі співставлення діти віком 5-9 років споживали 8,62 мг заліза (95% ДІ 4,28-11,24; СВ 5,64), віком 10-14 років – 9,36 мг (95% ДІ 5,41-15,13; СВ 4,23), віком 15-19 років – 10,16 мг (95% ДІ 4,02-24,26; СВ 8,30) (рисунок 3.3.5). Так, споживання заліза в групі співставлення 5-9 років було знижене на 21,56%, 10-14 років – знижене на 30,66%, 15-18 років – знижене на 32,24%.

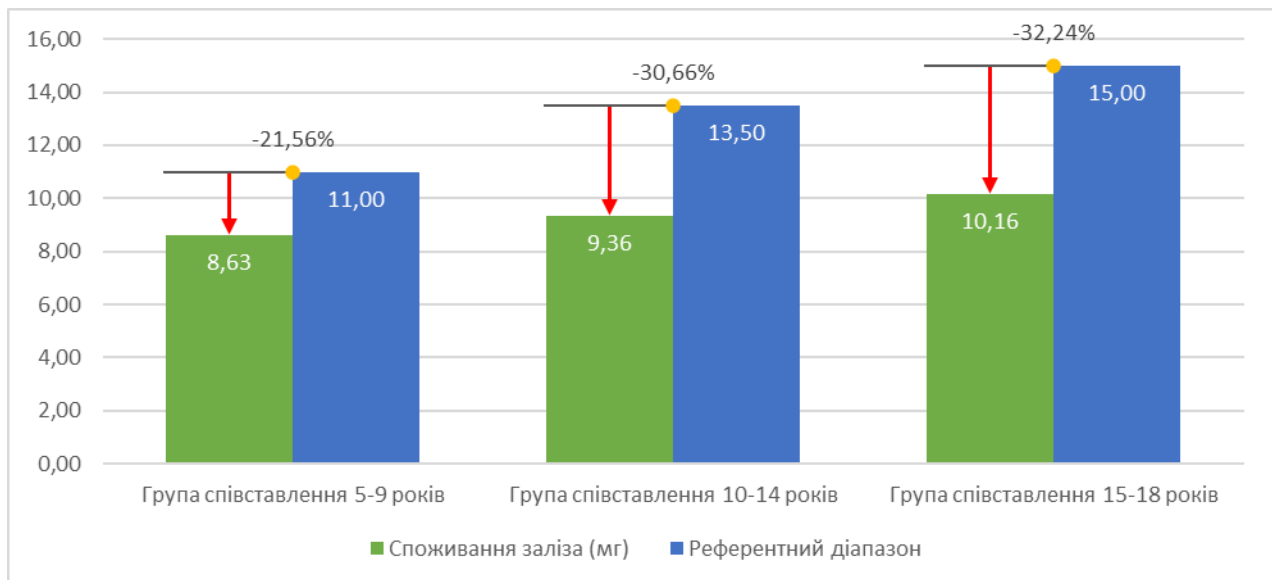


Рисунок 3.3.4. Середньодобове споживання заліза у групі співставлення, мг

Діти групи співставлення віком 5-9 років вживали 1,34 мг міді (95% ДІ 0,67-3,01; СВ 1,34), віком 10-14 років – 1,10 мг (95% ДІ 0,73-1,77; СВ 0,45), віком 15-19 років – 1,28 мг (95% ДІ 0,59-3,28; СВ 1,12). Відповідно, споживання міді в групі

співставлення 5-9 років було знижене на 3,78%, 10-14 років – знижене на 36,69%, 15-18 років – знижене на 42,97%.

За останній рік у середньому за добу група співставлення 5-9 років вживала 112,41 мкг йоду (95% ДІ 77,37-138,03; СВ 65,12), у віці 10-14 років – 118,81 мкг (95% ДІ 41,27-174,78; СВ 58,99), у віці 15-19 років – 107,24 мкг (95% ДІ 35,54-215,45; СВ 74,65). Відповідно, споживання йоду в групі співставлення 5-9 років було підвищене на 8,72%, 10-14 років – знижене на 20,79%, 15-18 років – знижене на 28,50% (рисунок 3.3.5).

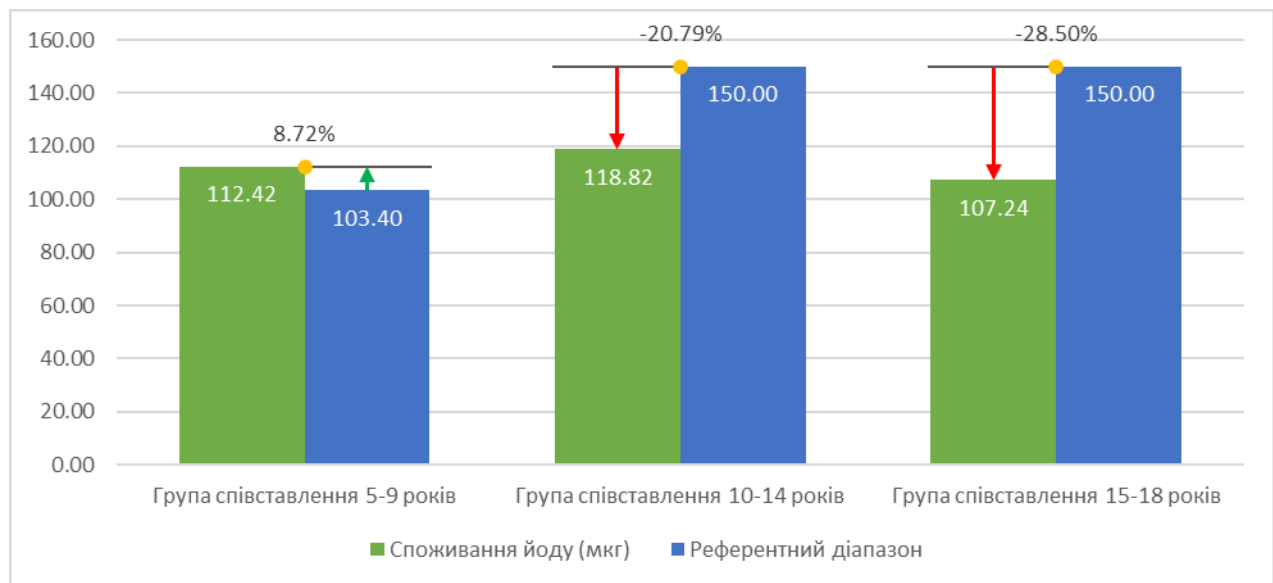


Рисунок 3.3.5. Середньодобове споживання йоду у групі співставлення, мкг

У групі співставлення у віці 5-9 років вживали 309,16 мг магнію (95% ДІ 89,45-367,01; СВ 119,32), у віці 10-14 років – 264,22 мг (95% ДІ 183,98-340,54; СВ 64,00), у віці 15-19 років – 272,42 мг (95% ДІ 102,20-591,15; СВ 187,91). Відповідно, споживання магнію в групі співставлення 5-9 років було підвищене на 110,75%, 10-14 років – знижене на 8,10%, 15-18 років – знижене на 22,16% (рисунок 3.3.6).



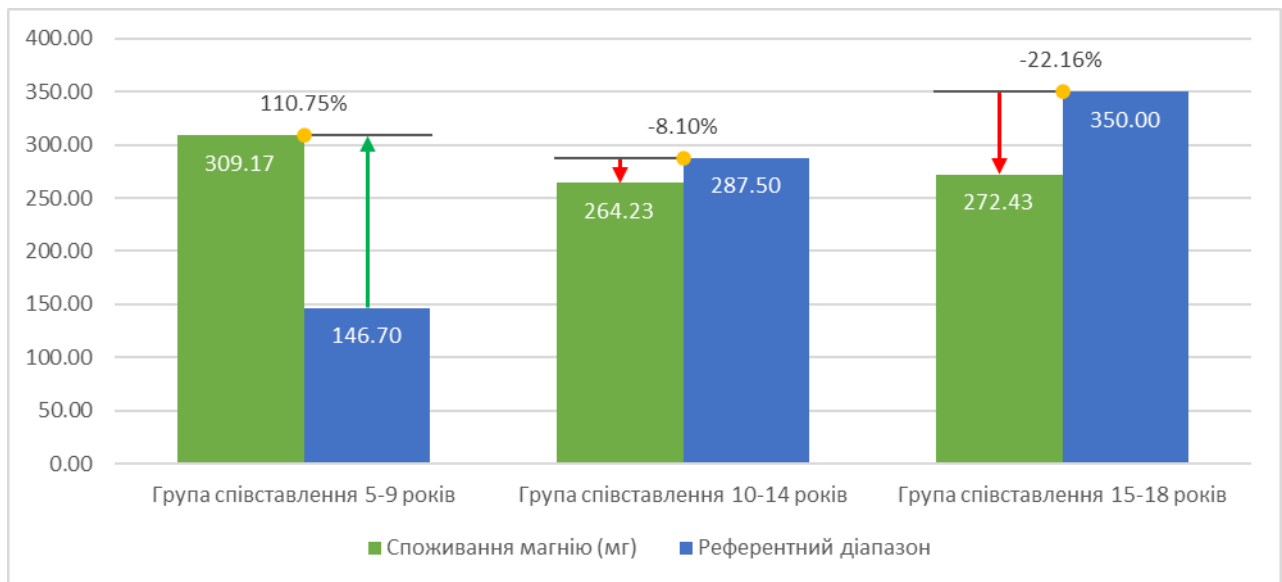


Рисунок 3.3.6. Середньодобове споживання магнію у групі співставлення, мг

У групі співставлення у віці 5-9 років вживали 1025,94 мг фосфору (95% ДІ 863,86-1365,12; СВ 877,68), у віці 10-14 років – 1207,02 мг (95% ДІ 519,71-1875,49; СВ 557,64), у віці 15-19 років – 1241,77 мг (95% ДІ 432,22-2730,73; СВ 881,29). Відповідно, споживання фосфору в групі співставлення 5-9 років було підвищене на 18,37%, 10-14 років – підвищене на 0,58%, 15-18 років – підвищене на 3,48% (рисунок 3.3.7).

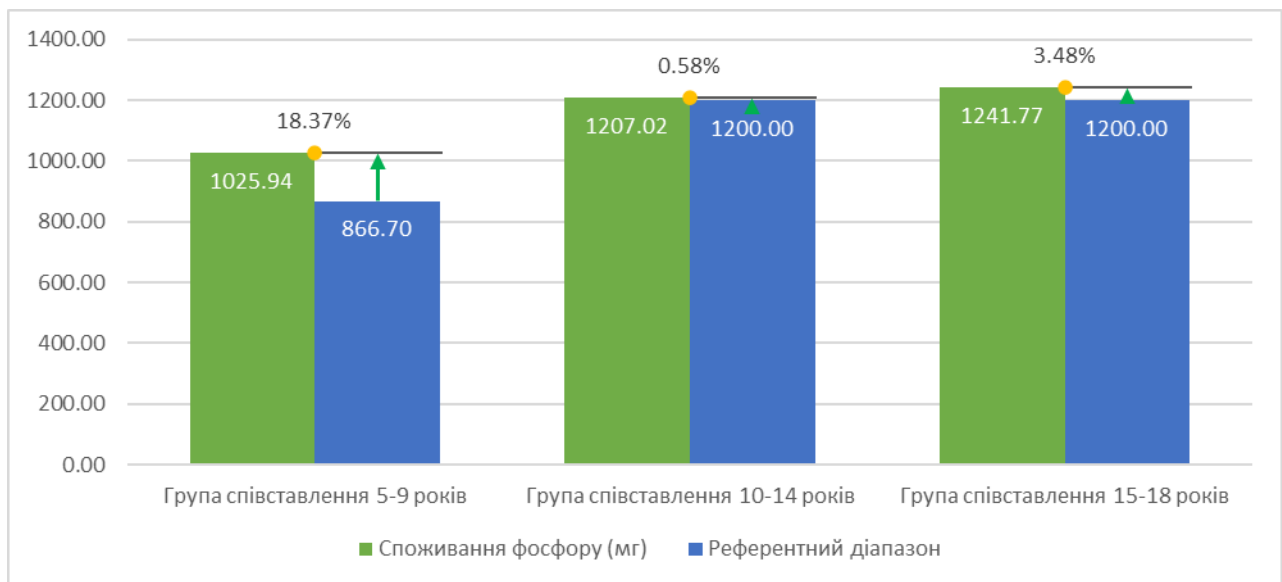


Рисунок 3.3.7. Середньодобове споживання фосфору у групі співставлення, мг

У групі співставлення у віці 5-9 років вживали 7,77 мг цинку (95% ДІ 5,08-11,88; СВ 2,14), у віці 10-14 років – 8,37 мг (95% ДІ 3,75-12,52; СВ 3,73), у віці 15-19 років – 9,16 мг (95% ДІ 3,43-21,87; СВ 7,48). Відповідно, споживання цинку в

групі співставлення 5-9 років було знижене на 22,26%, 10-14 років – знижене на 37,98%, 15-18 років – знижене на 34,58% (рисунок 3.3.8).

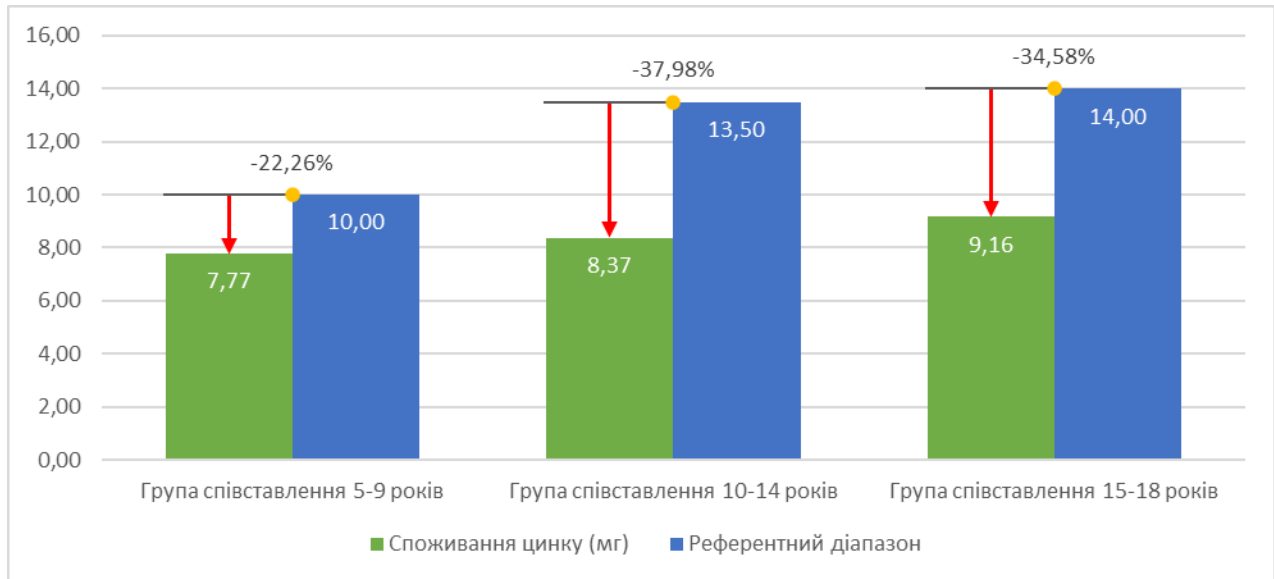


Рисунок 3.3.8. Середньодобове споживання цинку у групі співставлення, мг

У групі співставлення у віці 5-9 років вживали 65,11 мкг селену (95% ДІ 54,65-103,84; СВ 49,03), у віці 10-14 років – 65,24 мкг (95% ДІ 31,03-110,98; СВ 33,68), у віці 15-19 років – 62,07 мкг (95% ДІ 30,87-141,92; СВ 45,57). Відповідно, споживання селену в групі співставлення 5-9 років було підвищене на 144,77%, 10-14 років – підвищене на 53,50%, 15-18 років – підвищене на 24,14% (рисунок 3.3.9).

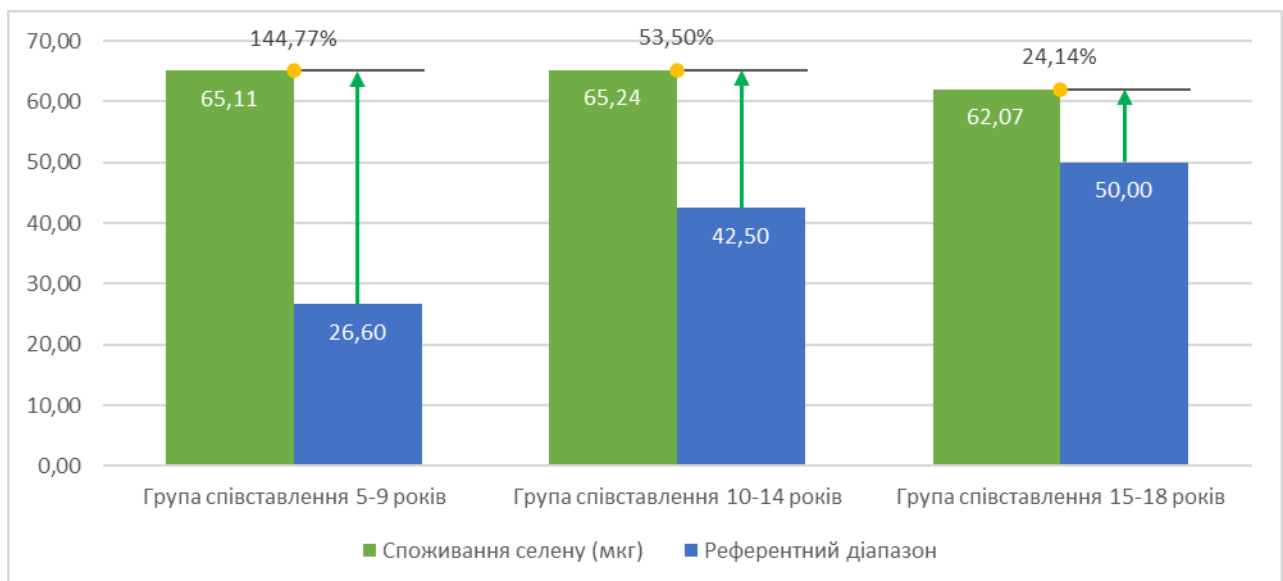


Рисунок 3.3.9. Середньодобове споживання селену у групі співставлення, мкг

У групі співставлення у віці 5-9 років вживали 145,85 мкг вітаміну А (95% ДІ 108,75-324,30; СВ 96,45), у віці 10-14 років – 455,93 мкг (95% ДІ 86,97-1180,56; СВ 494,31), у віці 15-19 років – 571,91 мкг (95% ДІ 79,01-2138,84; СВ 887,50). Споживання вітаміну А в групі співставлення 5-9 років було знижене на 70,83%, 10-14 років – знижене на 24,01%, 15-18 років – знижене на 4,68% (рисунок 3.3.10).

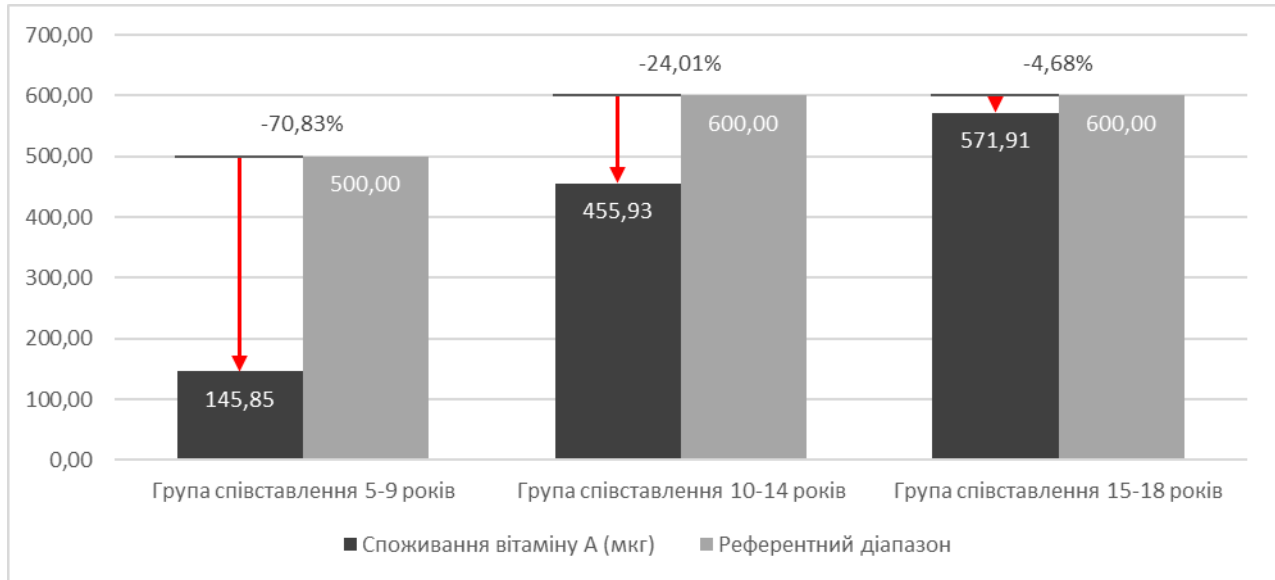


Рисунок 3.3.10. Середньодобове споживання вітаміну А у групі співставлення, МКГ

У групі співставлення у віці 5-9 років вживали 1,23 мг вітаміну В1 (95% ДІ 0,45-2,03; СВ 1,04), у віці 10-14 років – 1,47 мг (95% ДІ 0,81-2,12; СВ 0,59), у віці 15-19 років – 1,43 мг (95% ДІ 0,53-3,45; СВ 1,19). Споживання вітаміну В1 в групі співставлення 5-9 років було підвищене на 36,27%, 10-14 років – підвищене на 22,16%, 15-18 років – підвищене на 10,32% (рисунок 3.3.11).

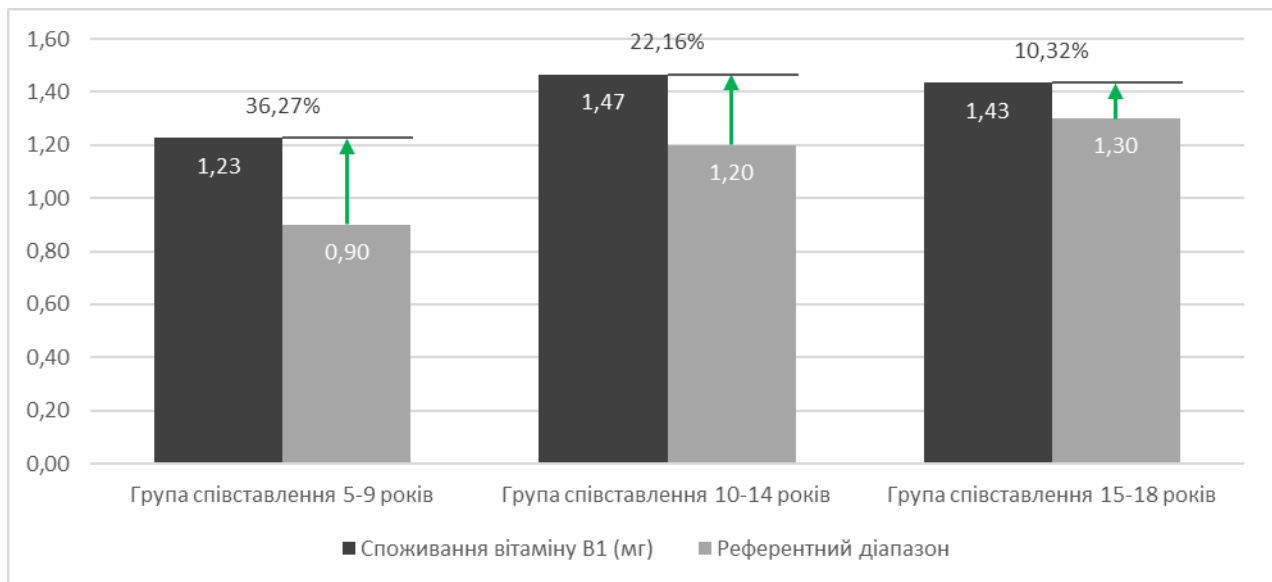


Рисунок 3.3.11. Середньодобове споживання вітаміну B1 у групі співставлення, МГ

У групі співставлення у віці 5-9 років вживали 1,21 мг вітаміну B2 (95% ДІ 0,54-1,98; СВ 0,64), у віці 10-14 років – 1,46 мг (95% ДІ 0,52-2,17; СВ 0,73), у віці 15-19 років – 1,46 мг (95% ДІ 0,45-3,15; СВ 1,05). Споживання вітаміну B2 в групі співставлення 5-9 років було підвищене на 10,19%, 10-14 років – підвищене на 4,25%, 15-18 років – знижене на 11,73% (рисунок 3.3.12).

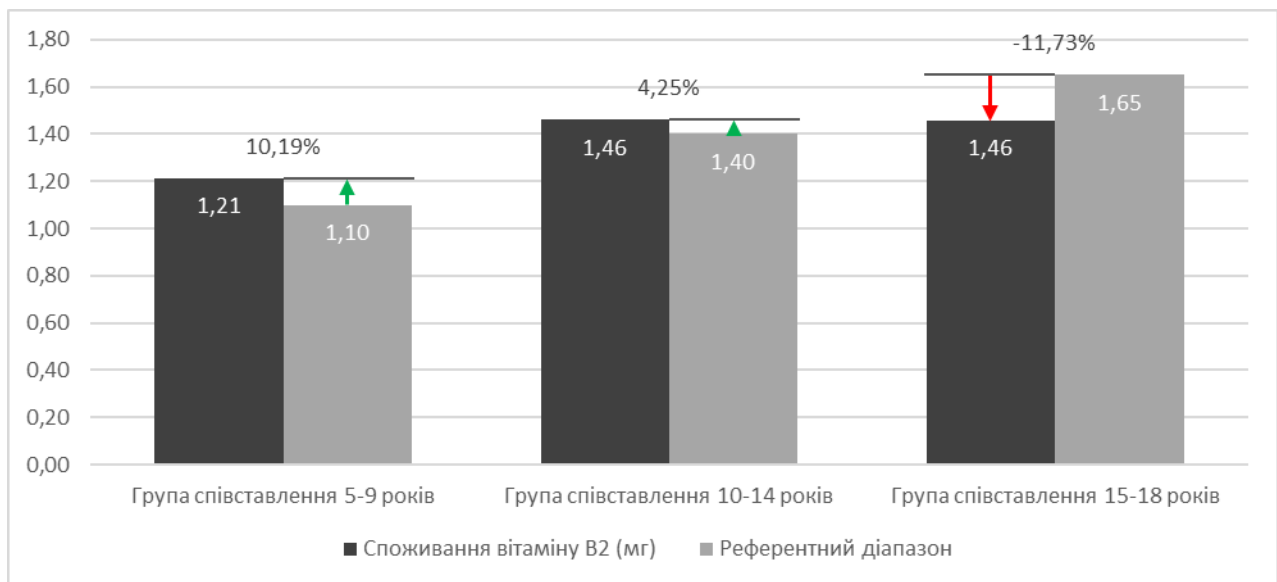


Рисунок 3.3.12. Середньодобове споживання вітаміну B2 у групі співставлення, МГ

У групі співставлення у віці 5-9 років вживали 1,97 мг вітаміну B6 (95% ДІ 0,98-2,88; СВ 0,44), у віці 10-14 років – 1,80 мг (95% ДІ 1,21-2,32; СВ 0,47), у віці

15-19 років – 1,72 мг (95% ДІ 0,55-4,62; СВ 1,67). Споживання вітаміну В6 в групі співставлення 5-9 років було підвищене на 78,92%, 10-14 років – підвищене на 28,43%, 15-18 років – підвищене на 4,33% (рисунок 3.3.13).

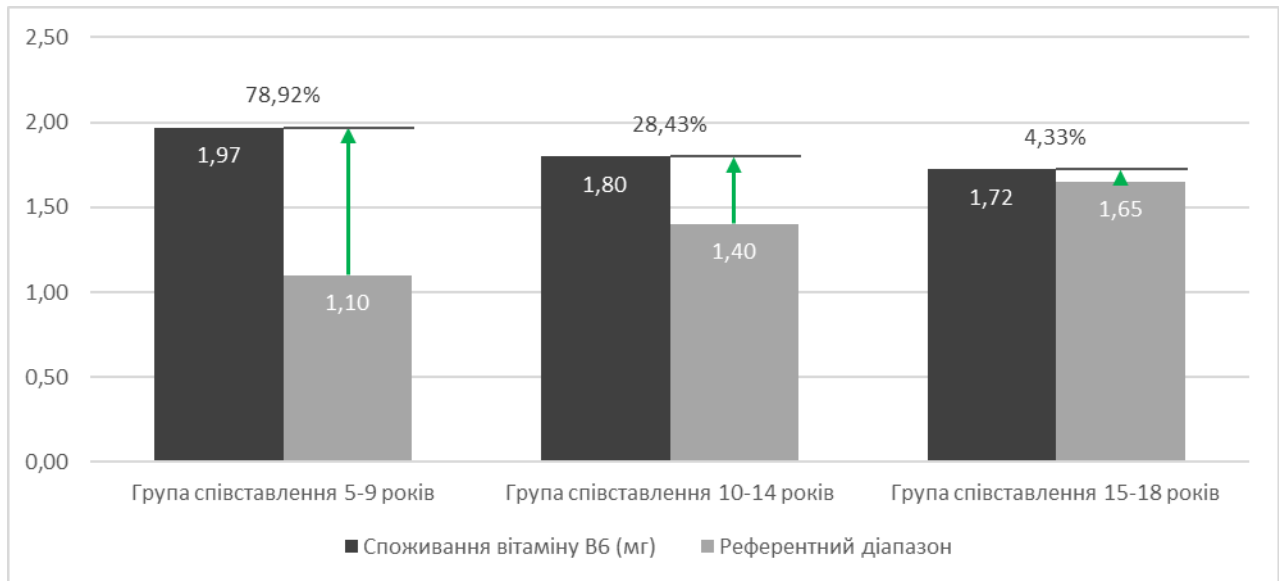


Рисунок 3.3.13. Середньодобове споживання вітаміну В6 у групі співставлення, МГ

У групі співставлення у віці 5-9 років вживали 1,86 мкг вітаміну В12 (95% ДІ 0,84-1,98; СВ 1,04), у віці 10-14 років – 4,11 мкг (95% ДІ 0,69-8,18; СВ 3,09), у віці 15-19 років – 4,63 мкг (95% ДІ 1,15-13,76; СВ 5,20). Споживання вітаміну В12 в групі співставлення 5-9 років було підвищене на 55,07%, 10-14 років – підвищене на 105,65%, 15-18 років – підвищене на 131,56% (рисунок 3.3.14).

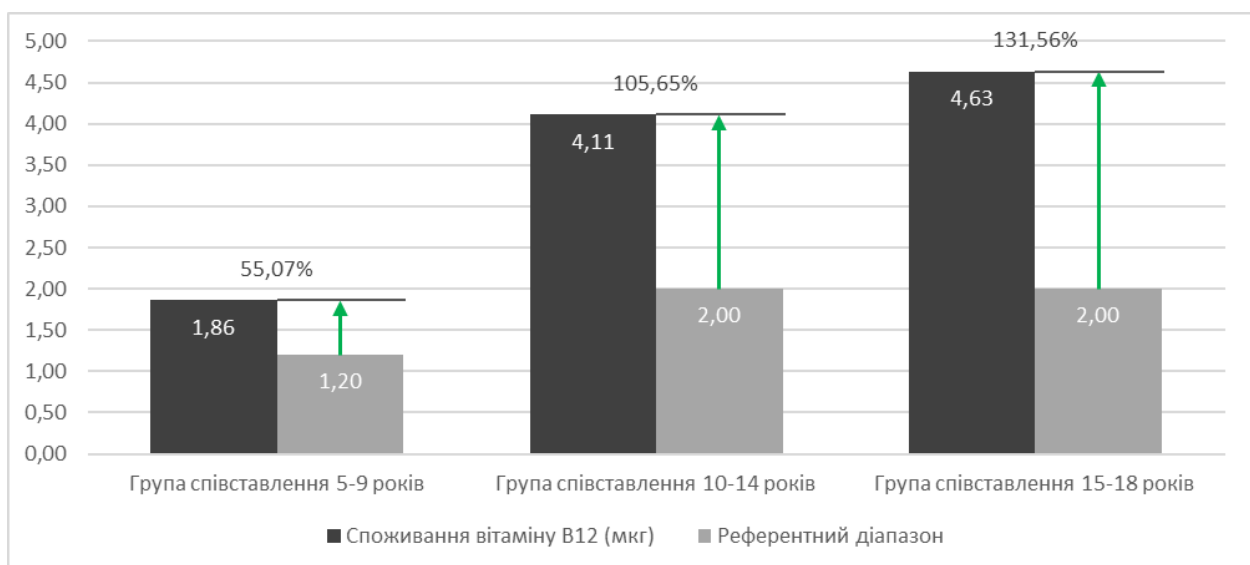


Рисунок 3.3.14. Середньодобове споживання вітаміну В12 у групі співставлення, МКГ

У групі співставлення у віці 5-9 років вживали 170,79 мг вітаміну С (95% ДІ 103,76-208,49; СВ 29,82), у віці 10-14 років – 132,66 мг (95% ДІ 81,41-160,44; СВ 35,10), у віці 15-19 років – 112,37 мг (95% ДІ 18,79-304,67; СВ 117,97). Споживання вітаміну С в групі співставлення 5-9 років було підвищене на 210,52%, 10-14 років – підвищене на 82,98%, 15-18 років – підвищене на 44,99% (рисунок 3.3.15).

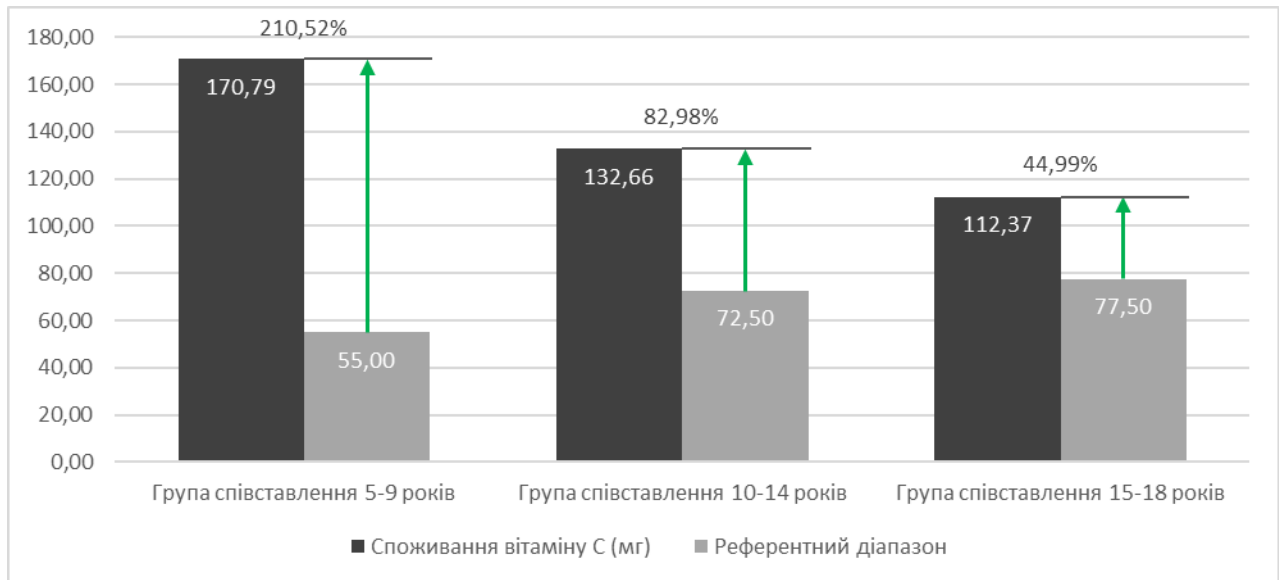


Рисунок 3.3.15. Середньодобове споживання вітаміну С у групі співставлення, мг

У групі співставлення у віці 5-9 років вживали 1,04 мкг вітаміну D (95% ДІ 0,57-2,07; СВ 0,87), у віці 10-14 років – 1,25 мкг (95% ДІ 0,48-2,83; СВ 1,09), у віці 15-19 років – 1,70 мкг (95% ДІ 0,27-5,07; СВ 1,94). Споживання вітаміну D в групі співставлення 5-9 років було знижене на 87,48%, 10-14 років – знижене на 75,04%, 15-18 років – знижене на 66,00% (рисунок 3.3.16).

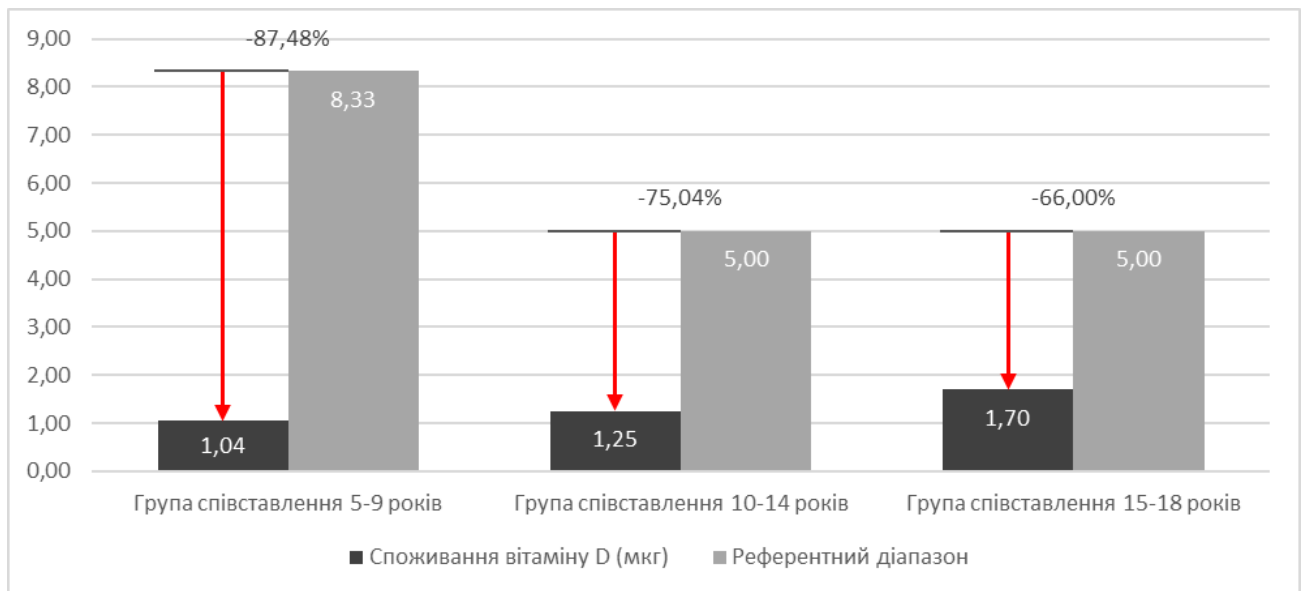


Рисунок 3.3.16. Середньодобове споживання вітаміну D у групі співставлення, МКГ

У групі співставлення у віці 5-9 років вживали 10,98 мг вітаміну E (95% ДІ 3,40-16,08; СВ 7,84), у віці 10-14 років – 10,44 мг (95% ДІ 5,57-1,25; СВ 3,60), у віці 15-19 років – 10,97 мг (95% ДІ 3,43-32,15; СВ 11,99). Споживання вітаміну E в групі співставлення 5-9 років було підвищене на 31,85%, 10-14 років – знижене на 9,18%, 15-18 років – знижене на 21,62% (рисунок 3.3.17).

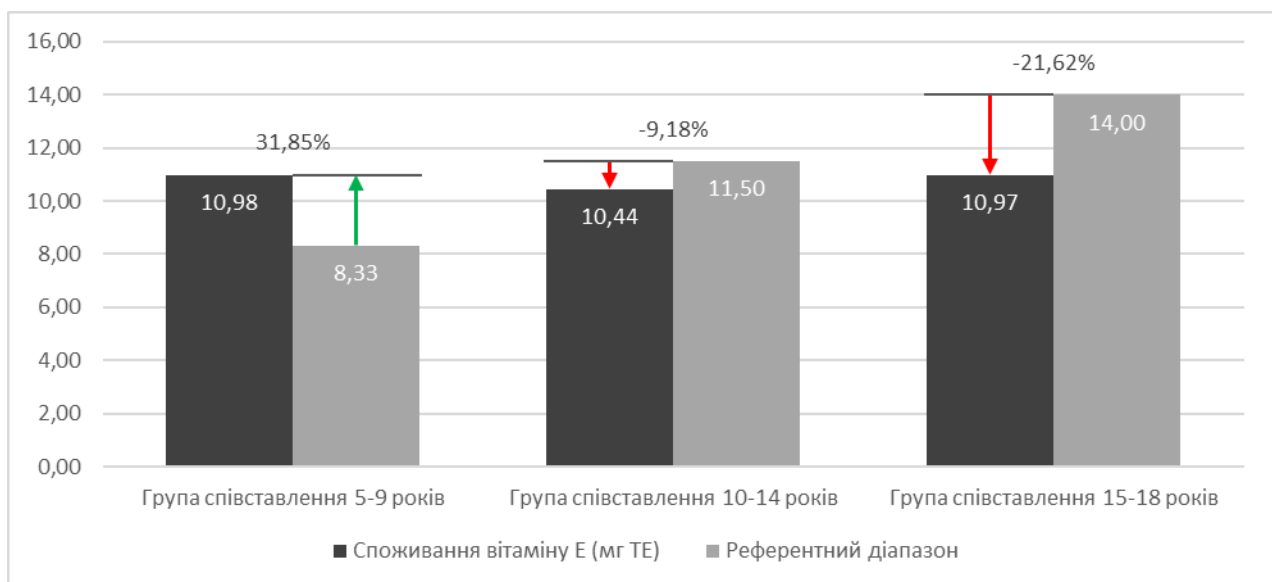


Рисунок 3.3.17. Середньодобове споживання вітаміну E у групі співставлення, мг TE

Статистично значущої різниці в споживанні нутрієнтів між статями не спостерігалось.

В групі співставлення часткова кореляція за Пірсоном при контролі змінної ваги виявила сильний позитивний зв'язок віку та середньодобового споживання енергії (ккал) ( $r = 0,70$ ;  $p = 0,03$ ), а також помірний негативний зв'язок віку та спожитого за добу холестерину ( $r = -0,67$ ;  $p = 0,04$ ), що може бути пояснене зростанням потреби у енергії для підтримки активності та фізичного розвитку, незалежно від ваги дитини. Негативний зв'язок між віком і споживанням холестерину може вказувати на те, що більш старші діти з групи співставлення, можливо, приділяють більше уваги своєму харчуванню та зменшують споживання холестерин-вмісних продуктів для підтримання здоров'я серцево-судинної системи. При контролі змінної ваги був виявлений сильний позитивний зв'язок ваги та спожитого холестерину ( $r = 0,78$ ;  $p = 0,01$ ). Зв'язок між вагою та споживанням холестерину може бути пояснений тим, що діти з більшою вагою, можливо, споживають більше холестерин-вмісних продуктів.

За даними аналізу харчового профіля дітей групи співставлення можна зробити висновок про незбалансованість раціону у всіх вікових категоріях, унаслідок чого спостерігається дисбаланс у співвідношеннях макро-, мікронутрієнтів та вітамінів. Рівні середньодобового споживання енергії у ккал, білків, жирів та вуглеводів не відповідали рекомендованим віковим потребам. Особливо звертає увагу низьке споживання білка серед дітей всіх вікових категорій, що є неприйнятним при активному фізичному рості та розвитку дітей. Дефіцити важливих нутрієнтів сягали 40% у споживанні кальцію дітьми у віці 5-9 років, 87% - у споживанні вітаміну D та 32% - у споживанні заліза. Максимальний дефіцит у середньо-добовому споживанні цинку спостерігався у дітей 10-14 років. Дефіцит споживання йоду спостерігався у вікових категоріях 10-14 та 15-18 років, сягаючи 29%.

Результати вищевикладеного аналізу свідчать про те, що як пацієнти з СГ, так і здорові діти з групи співставлення потребують медичного дієтичного втручання для зміни харчових звичок. З точки зору Williams (2022) [123], сімейно-орієнтований підхід є необхідним. Крім того, для педіатричних пацієнтів з дисліпідемією Modi [124] згадує стиль подолання у сім'ї (*family coping style*), який



дитина сприймає в процесі дорослішання, як один з модифікованих факторів у структурі дитячої самоорганізації (*self-management*). Тому для реалізації успішної лікувальної дієтотерапії лікарю доведеться змінювати харчові звички всієї родини. При цьому, на наш погляд, необхідно приділяти особливу увагу розвитку навичок самоорганізації у дитини з самого раннього віку, за умови всебічної інформаційної та психологічної підтримки з боку медичних працівників та сім'ї.

Окрім стилю подолання у сім'ї, на комплаєнс дитини до медичного дієтичного лікування впливає багато інших зовнішніх факторів. Концепція прийняття рішень батьками (або опікунами), сформульована Hughes (2020) [125], згідно з якою баланс між потребами та уподобаннями дитини може бути досягнутий шляхом врахування таких факторів, як соціально-економічний статус сім'ї, наявність та знання про продукти, представлені на ринку, здатність судити про їх якість тощо.

Відсутність мотивації вказується як одна з причин низького комплаєнсу у 86% пацієнтів дитячого та підліткового віку з СГ в дослідженні Langslet (2021) [126]. За даними Faehn [127], саме генетичне підтвердження сімейної гіперхолестеринемії мотивувало пацієнтів уважніше ставитися до свого харчування.

### Висновки до розділу 3

При аналізі аукологічних даних обстеженої популяції було встановлено статистично значущу відмінність маси та ІМТ пацієнтів з дисліпідемією та їхніх здорових однолітків. Вікова категорія 5-9 років основної групи важила в середньому більше ніж здорові однолітки ( $t = -0,79$ ,  $p = 0,04$ , 95% ДІ [-8,73; 3,81]), як і вікова категорія 10-14 років ( $t = 0,81$ ,  $p = 0,04$ , 95% ДІ [-4,24; 10,02]) та 15-18 років ( $t = -0,27$ ,  $p = 0,03$ , 95% ДІ [-9,85; 7,52]).

Усереднені показники щоденного споживання енергії, білків, жирів та вуглеводів однолітків з групи співставлення не відповідали фізіологічним потребам в усіх вікових категоріях. Також можна визначити, що споживання кальцію, заліза, йоду, цинку, вітаміну А та D було недостатнім для задоволення

рекомендованих потреб у цих поживних речовинах. Недоліки в складі раціону та кількості необхідних поживних речовин і вітамінів можуть негативно впливати в подальшому на стан серцево-судинної системи та їхнє здоров'я та розвиток в цілому. Налагодження оптимального харчування навіть у здорових дітей є невід'ємною складовою існуючих здоров'язберігаючих технологій.

Окремо з основної групи була виділена група дітей з дисліпідемією, хворих на СГ. Статистичної різниці між антропометричними показниками групи з СГ та рештою дітей з дисліпідемією виявлено не було.

Раціони пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією у всіх вікових категоріях були незбалансованими, містили мало білка та багато nereкомендованих інгредієнтів, тому потребували корекції, що послужило приводом ввести та дослідити вплив дієти CHILD-1 на забезпеченість організму пацієнтів основними нутрієнтами.

При аналізі показників нутрієнтів у дітей із СГ нами було виявлені наступні дані: поза віковою стратифікацією 6,7% дітей мали виражено недостатню масу тіла ( $< -2$ ), 20% дітей мали недостатню масу тіла ( $< -1$ ), 6,6% дітей мали надлишкову масу тіла ( $> +1$ ) та 6,7% дітей мали ожиріння ( $> +2$ )

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. Діти із СГ віком 10-14 років після використання дієти CHILD-1 мали знижене споживання калорій на 41,45%, що потребує відповідного донату.

Споживання холестерину у пацієнтів з СГ у віці 5-9 років до дієти складало 260,34 мг на день, після введення дієти – 238,83 мг. У віці 10-14 років пацієнти з СГ споживали 306,46 мг, після дієти – 145,21 мг. Пацієнти з СГ у віковій категорії 15-18 років споживали холестерину 396,36 мг, після дієти – 389,89 мг, що свідчить про доцільність призначення дієти пацієнтам із СГ.

При аналізі кількості білку у якості нутрієнту, виявлено, що діти з СГ у віці 10-14 та 15-18 років отримують недостатню кількість білка.

У дітей з СГ віком 10-14 років споживання білків було знижено на 43,52%.

У дітей з СГ віком 10-14 років споживання вуглеводів було знижено на 31,14%.

Спостерігалася тенденція до меншого споживання рекомендованих ненасичених жирних кислот і більш високого споживання насичених жирів у всіх вікових категоріях, що відхиляється від рекомендацій дієтичного харчування CHILD-1 і відповідає результатам інших досліджень про прямий вплив на стан серцево-судинної системи.

Пацієнти віком 10-14 років споживали кальцію на 53,22% нижче від рекомендованого рівня. Діти групи з СГ у віці 15-18 років вживали кальцію на 18,11% нижче від рекомендованого рівня, що може негативно вплинути на кардіоваскулярне здоров'я.

Пацієнти віком 10-14 років споживали заліза на 27,49% нижче рекомендованого рівня.

Група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років вживала йоду на 15,93% вище рекомендованого рівня. Група пацієнтів віком 10-14 років вживала йоду на 46,07% нижче рекомендованого рівня.

Група пацієнтів віком 10-14 років вживала цинку на 49,58% нижче рекомендованого рівня, що може негативно вплинути на стан серцево-судинної системи.

Аналіз споживання основних життєзабезпечуючих вітамінів (А, В1, В2, В6, В12, С) при використанні дієти CHILD-1 показав достатнє забезпечення цими нутрієнтами.

Група пацієнтів із СГ у віці 5-9 років вживала вітаміну D на 80,18% нижче рекомендованого рівня, група пацієнтів віком 10-14 років вживала вітаміну D на 75,90% нижче рекомендованого рівня, група пацієнтів віком 15-18 років вживала вітаміну D на 42,29% нижче рекомендованого рівня, що потребує відповідної корекції, у тому числі для попередження розвитку негативних наслідків для серцево-судинної системи.

Окремо у кожній віковій категорії оцінювався дієтичний комплаєнс за параметрами дієти CHILD-1.

Так, у віковій категорії 5-9 років було досягнуто цільовий рівень холестерину, енергії у ккал, білку, жирів та вуглеводів. При аналізі якісного складу жирів у дієті рівень споживання насичених жирних кислот незначно перевищував вікову потребу.

Вікова категорія 10-14 років досягла цільового рівня холестерину. Рівні середньодобового споживання енергії у ккал, білків, жирів та вуглеводів не відповідали віковим потребам та характеризувались як недостатні.

Вікова категорія 15-18 років не досягла цільового рівня споживання холестерину. Середньодобові рівні споживання енергії у ккал, білків, жирів та вуглеводів відповідали обмеженням дієти CHLD-1.

Матеріали даного розділу викладені в публікаціях:

1. [98] Marushko T, Kurilina T, Kulchytska Y-E. Impact of the Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet on nutritional profile and dietary compliance in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. CH [Internet]. 2023Feb.10 [cited 2023Apr.24];17(8):374-81. Available from: <https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1543>
2. Kulchytska YE, Marushko T, Kurilina T, German O. Malnutrition in paediatric patients with primary dyslipidaemia due to dietary compliance. In 9<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Paediatric Societies (2022); Available from: <https://eaps2022.kenes.com/wp-content/uploads/sites/135/2023/03/9782889710249-1.pdf>
3. [166] ESPGHAN 55th Annual Meeting Abstracts. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023 Jun 1;76(S1 Suppl 1):1237-1238. doi: 10.1097/MPG.0000000000003823. Epub 2023 May 19. PMID: 37204764.

## РОЗДІЛ 4. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ, ПОВ'ЯЗАНА ЗІ ЗДОРОВ'ЯМ, ТА ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ ДІТЕЙ З ДИСЛІПІДЕМІЄЮ

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям – це багатофакторний концепт, який використовується у вигляді даних, повідомлених пацієнтом, для документування бачення пацієнтом свого здоров'я і благополуччя [128]. Показники якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, охоплюють фізичні, соціальні та психосоціальні аспекти здоров'я дитини, а також здатність повноцінно брати участь у діяльності, що відповідає віку [129]. Виявлення чинників, що впливають на якість життя, пов'язану зі здоров'ям дитини, може допомогти в розробці здоров'язберігаючих технологій та ефективних профілактичних програм для дітей з дисліпідемією, які, таким чином, можуть сприяти зміцненню позитивного фізичного і психосоціального здоров'я в довгостроковій перспективі [130].

За результатами доповіді ВООЗ [131], 81% дітей у віці 11-17 років не мали необхідного для підтримання доброго здоров'я і благополуччя рівня фізичної активності. Особливо акцентується на важливості роботи з дітьми раннього та дошкільного віку для закріплення здорової поведінки, що визначає подальше здоров'я в дорослому житті.

### 4.1. Аналіз показників якості життя у дітей з дисліпідемією, хворих на СГ

За результатами пірсонівського кореляційного тесту вік не впливав на показники якості життя у пацієнтів з СГ і в групі співставлення. Однофакторний дисперсійний аналіз не виявив статистично значущої різниці за показником якості життя між віковими категоріями 5-9 років, 10-14 років і 15-18 років пацієнтів із СГ ( $F = 2.77$ ,  $p = 0.130$ ).

Встановлено, що показник якості життя у віці 5-9 років у дітей з СГ практично не відрізняється від такого самого показника в групі співставлення ( $67,71 \pm 6,83$  проти  $66,67 \pm 1,65$ , відповідно;  $t = 0,48$ ,  $p = 0,23$ , 95% ДІ [-11,89; 15,54]). Відсутність достовірності відмінностей серед у дітей з СГ і дітей групи співставлення за показником якості життя виявлено також у віковій категорії 10-

14 років ( $58,33 \pm 1,04$  проти  $60,16 \pm 9,25$ ;  $t = 0,39$ ,  $p = 0,62$ , 95% ДІ [-12,30; 16,41]) та у віці 15-18 років ( $69,80 \pm 8,38$  проти  $73,54 \pm 14,76$ ;  $t = 0,45$ ,  $p = 0,66$ , 95% ДІ [-15,97; 23,46]).

Згідно з показниками опитувальника KINDL® (таблиця 4.1.1), у віковій категорії 5-9 років у пацієнтів з СГ показник фізичного благополуччя був значно вищим за відповідний показник у групі співставлення ( $p < 0,01$ ), водночас сумарна оцінка показника якості життя між дітьми з СГ та групою співставлення істотно не відрізнялася.

Показник сегмента опитувальника «Самооцінка» у здорових дітей у віковій категорії 10-14 років був значно нижчим за показник у пацієнтів ( $p < 0,01$ ). Також спостерігалася тенденція до зниження в сегменті «Навчання в дитсадку/школі» у дітей із СГ у тій же віковій категорії ( $p = 0,07$ ).

Таблиця 4.1.1

Оцінка показників якості життя, пов'язана зі здоров'ям  
за даними опитувальника KINDL®,  $M \pm s$

Показник опитувальника якості життя	Діти з СГ	Група співставлення
Вікова категорія (за ВООЗ) 5-9 років		
Загальна оцінка якості життя	$67,71 \pm 6,83$	$66,67 \pm 1,65$
Фізичне благополуччя	$(77,08 \pm 3,61)^*$	$43,75 \pm 4,00$
Емоційне благополуччя	$62,50 \pm 25,00$	$50,00 \pm 12,74$
Самооцінка	$75,00 \pm 16,54$	$43,75 \pm 3,19$
Сім'я	$62,50 \pm 16,54$	$87,50 \pm 6,64$
Друзі	$79,17 \pm 21,95$	$50,00 \pm 21,24$
Навчання в дитсадку/школі	$77,08 \pm 21,95$	$62,50 \pm 7,75$
Оцінка хвороби	$58,33 \pm 22,04$	$83,33 \pm 13,41$
Вікова категорія (за ВООЗ) 10-14 років		

## Продовження таблиці 4.1.1

Загальна оцінка якості життя	58,33±1,04	60,16±9,25
Фізичне благополуччя	54,17±28,18	54,69±16,44
Емоційне благополуччя	50,00±12,50	59,38±14,88
Самооцінка	(83,33±13,01)*	51,56±7,86
Сім'я	68,75±10,83	67,19±16,44
Друзі	52,08±3,61	64,06±16,44
Навчання в дитсадку/школі	41,67±19,09	64,06±5,98
Оцінка хвороби	93,05±8,67	67,71±29,34
Вікова категорія (за ВООЗ) 15-18 років		
Загальна оцінка якості життя	69,80±8,38	73,54±14,76
Фізичне благополуччя	78,13±10,83	81,25±15,31
Емоційне благополуччя	71,88±20,73	72,50±22,79
Самооцінка	70,31±16,44	68,75±19,26
Сім'я	79,69±5,98	82,50±12,02
Друзі	62,50±18,40	72,50±22,79
Навчання в дитсадку/школі	56,25±8,84	63,75±28,09
Оцінка хвороби	71,88±28,34	86,67±17,28

Примітка. \* –  $p < 0,01$  при порівнянні з групою співставлення.

В опитаних дітей у віковій категорії 15-18 років подібних значних відмінностей серед параметрів якості життя не спостерігалось.

#### 4.2. Аналіз енерговитрат на фізичну активність у дітей з СГ

Статистично значущої різниці за показником енергоспоживання в усіх вікових категоріях між пацієнтами з СГ та здоровими однолітками не виявлено (таблиця 4.2.1).

Таблиця 4.2.1.

Витрати енергії на фізичну активність (РАЕЕ<sub>q</sub>) згідно опитувальника  
С(Y)РАQ в опитаних дітей (M±s)

Вікова категорія дітей (за ВООЗ)	Діти з СГ	Група співставлення	р-значення
5-9 років	786,89±267,10	310,76±251,87	0,26
10-14 років	356,27±118,63	342,31±143,39	0,89
15-18 років	303,98±93,85	264,71±187,56	0,71

Примітка. Статистично значущої різниці не виявлено.

Ми також оцінили РАЕЕ<sub>q</sub> за тиждень за допомогою простої калькуляції (таблиця 4.2.2). Таким чином, група пацієнтів віком 5-9 років із середнім рівнем енерговитрат на фізичну активність (РАЕЕ) була найбільш фізично активною за Sesso серед обстежених дітей з рівнем 5508,23 кДж/тиждень<sup>-1</sup>. Здорові однолітки у тій же самій віковій категорії витрачали 2175,32 кДж/тиждень<sup>-1</sup>, що відповідає середньо-низькому рівню. Діти з СГ у віковій категорії 10-14 років витратили 2127,89 кДж/ тиждень<sup>-1</sup> (середньо-низький рівень), проти 2396,17 кДж/ тиждень<sup>-1</sup> (середньо-низький рівень) у групі співставлення. У віці 15-18 діти з СГ витрачали в середньому 2127,86 кДж/ тиждень<sup>-1</sup>, що відповідає середньо-низькому рівню енерговитрат на фізичну активність. Група співставлення віком 15-18 років із низьким рівнем витрат енергії на фізичну активність була найменш активною з рівнем 1852,97 кДж/тиждень<sup>-1</sup>.

Таблиця 4.2.2

Розрахований тижневий показник РАЕЕ<sub>q</sub> в кДж/тиждень  
(добовий показник РАЕЕ<sub>q</sub> x 7) у обстежених дітей

Вікова категорія (за ВООЗ)	Діти з СГ	Група співставлення
5-9 років	5508,23	2175,32
10-14 років	2493,89	2396,17
15-18 років	2127,86	1852,97



У дітей з СГ часткова кореляція за Пірсоном при контролі змінної маси виявила сильний негативний зв'язок віку та енерговитрат на фізичну активність (РАЕЕq) ( $r = -0,73$ ;  $p = 0,02$ ). При контролі змінних віку та маси був виявлений сильний позитивний зв'язок ІМТ та сегмента опитувальника «Сім'я» ( $r = 0,75$ ;  $p = 0,02$ ), сильний негативний зв'язок сегмента «Самооцінка» та спожитого холестерину за FFQ® ( $r = -0,89$ ;  $p = 0,01$ ), сильний позитивний зв'язок сегменту «Друзі» з енерговитратами на фізичну активність (РАЕЕq) ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,02$ ), сильний позитивний зв'язок сегмента «Фізичне благополуччя» з середньодобовим споживанням енергії (ккал) ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,03$ ) та сильний позитивний зв'язок загальної оцінки якості життя та енерговитратами на фізичну активність (РАЕЕq) ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,04$ ).

Статистично значущої різниці за показниками якості життя між віковими категоріями 5-9 років, 10-14 років і 15-18 років у пацієнтів з СГ виявлено не було, таким чином, усі вікові категорії пацієнтів загалом однаково були задоволені своєю якістю життя. Сумарний показник якості життя у віці 5-9 років групи пацієнтів практично не відрізнявся від такого самого показника в групі співставлення. Відсутність статистично значущих відмінностей серед у дітей з СГ і групи співставлення за сумарним показником якості життя виявлено також у віковій категорії 10-14 і 15-18 років. Можна дійти висновку, що досліджена нами популяція дітей з СГ, незалежно від віку, задоволена своєю якістю життя, не відрізняючись від своїх здорових однолітків.

Даний факт пов'язаний з тим, що більшість дітей з СГ можуть не сприймати себе хворими і недооцінювати ризики, пов'язані із захворюванням. Наші дані відповідають результатам досліджень Акіоуатен (2018), що свідчать про те, що педіатричні пацієнти з СГ демонстрували загалом нижчі показники тривожності та кращу психічну якість життя, ніж діти без захворювання. При цьому пацієнти з СГ можуть сприймати свій ризик розвитку кардіоваскулярних захворювань як «контрольований», що, у свою чергу, може сприяти перцепції ризику розвитку ССС заниженим, хоч і покращує психічний стан [132]. За результатами дослідження Mulder (2022), 75% досліджених пацієнтів із

гомозиготною СГ не могли назвати себе «хворими» [133]. За оцінкою Mortensen, пацієнти із сімейною гіперхолестеринемією до дебюту в них серцево-судинних захворювань загалом вважають себе здоровими та вважають СГ контрольованим станом, який не чинить значного впливу на їхню якість життя [134].

У даному дослідженні вся увага була зосереджена на сприйнятті дітьми якості свого життя і вплив батьків на цю оцінку за можливості був максимально усунутий (за винятком 5-6-річних дітей, які заповнювали форму Kiddy-KINDL® за допомогою батьків). Слід зазначити, що статистично значущі відмінності в показниках якості життя спостерігалися саме в групах 5-9 і 10-14 років – тих групах, які більше залежать від батьків на відміну від групи 15-18 років. Так, наприклад, у групі 5-9 років пацієнти оцінювали своє фізичне благополуччя суттєво вище, ніж група співставлення. З огляду на те, що вік дебюту серцево-судинних захворювань у пацієнтів із СГ становить у середньому 44 роки, педіатричні пацієнти молодшого шкільного віку без жодних скарг з боку серцево-судинних захворювань не обмежені своїм фізичним станом і не можуть через вік усвідомити наслідків свого захворювання, а тому не відчують його тяжкості.

Зв'язку між енерговитратами на фізичну активність і показниками якості життя у дітей з СГ та в групі співставлення виявлено не було. За даними мета-аналізу Marker [135], у здорових дітей і підлітків спостерігався невеликий позитивний кореляційний зв'язок між фізичною активністю та кращою якістю життя, хоча величина цих ефектів не становила мінімальної клінічно значущої різниці в більшості досліджень.

Щодо пацієнтів, чії батьки хворіють на СГ, Kinnear (2019) [136] повідомляє, що батьки з СГ загалом виражають високу занепокоєність благополуччям своїх дітей з СГ, і цю батьківську відповідальність було визначено як ще один фактор, що сприяє високому комплаєнсу до рекомендованих профілактичних і лікувальних заходів. Таким чином, ранні роки дорослого життя являють собою проблему для збереження рівня комплаєнсу,

оскільки молоді люди переходили від турботи своїх батьків до прийняття на себе відповідальності за своє лікування.

Крім стигми інвалідності, яку відчують самі батьки з СГ, інші близькі або опікуни без СГ можуть відчувати афілійовану стигму [137], яка в подальшому може впливати на сприйняття дитиною з СГ своєї хвороби тим чи іншим певним чином. Загалом усі опитані пацієнти всіх вікових категорій висловили переконання, що тримають розвиток своєї хвороби під контролем, при цьому одну з найвищих оцінок «Модуля хвороби» ( $M = 93.05$ ;  $СВ = 8.67$ ) спостерігали в дітей із СГ віком 10-14 років.

Для ефективного попередження раннього судинного старіння [138], що прискорюється у пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією через ранню експозицію судин високим рівням холестерину, необхідно підтримувати певний рівень фізичної активності. В обстеженій нами популяції не простежувалося статистично значущих зв'язків між змінними маси, ІМТ, статі та енерговитратами на фізичну активність, як у дітей з СГ, так і в групі співставлення.

Фізична активність має величезний вплив на фізичний стан і психічне здоров'я, зокрема, у дітей із серцево-судинними патологіями [139]. Усі вікові категорії опитаних пацієнтів і здорових однолітків за результатами аналізу опитувальників С(Y)РАQ продемонстрували в середньому низький рівень енерговитрат.

Група пацієнтів віком 5-9 років із середнім рівнем фізичної активності витрат енергії була найбільш фізично активною серед усіх обстежених дітей. Група співставлення віком 15-18 років із низьким рівнем витрат енергії на фізичну активність була найменш активною. Усі інші вікові категорії пацієнтів і група співставлення характеризувалися середньо-низьким рівнем витрат енергії на фізичну активність. У дослідженій нами популяції простежується зниження фізичної активності з віком, що повністю узгоджується з літературними джерелами за останні кілька десятиліть [140]. Результати статистичного аналізу дають змогу зробити висновок, що в усіх вікових категоріях між дітьми з СГ і

групою співставлення не було різниці в енерговитратах на фізичну активність, що відображає сучасну тенденцію до малорухливого способу життя навіть у педіатричній популяції та створює субстрат для пандемії метаболічного синдрому або ожиріння, що знижує якість життя у подальшому [141].

#### Висновки до розділу 4

Таким чином, показники загальної якості життя пацієнтів із СГ і здорових однолітків не відрізнялися один від одного.

Діти з СГ і здорові однолітки за даними опитувальника KINDL® були порівняно задоволені своєю якістю життя.

Пацієнти з СГ вважали себе здоровими або майже здоровими, і від цієї недооцінки свого стану і ризику розвитку серцево-судинних захворювань у них може розвиватися низький комплаєнс до рекомендованих профілактичних і лікувальних заходів. У зв'язку з цим, у дітей із сімейною гіперхолестеринемією можуть виникнути значні проблеми зі здоров'ям у подальшому, тому формування здорової поведінки, використання здоров'язберігаючих технологій, навчання пацієнтів та інформованість є ключовою складовою роботи з такими пацієнтами.

Згідно з даними, отриманими за допомогою опитувальника C(Y)PAQ, усі пацієнти мають доволі низький рівень енерговитрат на фізичну активність, що може негативно впливати на їхнє фізичне та ментальне здоров'я як у теперішній час, так і в наступні періоди життя.

У здорових однолітків групи співставлення також виявлено низькі рівні енерговитрат на фізичну активність, що свідчить про недостатню мотивацію в сучасному соціумі до активного та здорового способу життя і може створювати умови для розвитку метаболічного синдрому та ожиріння.

Всі обстежені діти мали низьку фізичну активність, що обмежує їхні можливості до фізичного розвитку та знижує загальну якість життя, пов'язану зі здоров'ям. Розвиток мотивації до здорового способу життя серед всіх дітей в

сучасних умовах повинен бути у центрі уваги при консультуванні дитячого населення.

Матеріали даного розділу викладені в публікаціях:

1. [141] Kulchytska Ye-EB, Marushko TV, Kurilina TV. (2023). Health-related quality of life and physical activity in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2(130): 24-31. doi 10.15574/SP.2023.130.24.
2. Kulchytska YE, Marushko T, Kurilina T, German O. Health self-evaluation using questionnaire in paediatric patients with primary hypercholesterolemia. In 9<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Paediatric Societies (2022); Available from: <https://eaps2022.kenes.com/wp-content/uploads/sites/135/2023/03/9782889710249-1.pdf>

## РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ ТА КОНЦЕНТРАЦІЇ МАТРИКСНОГО GLA БІЛКА У ДІТЕЙ З ДИСЛІПІДЕМІЄЮ

Атеросклероз проявляється клінічно в середньому та пізньому дорослому віці, але добре відомо, що в нього тривала безсимптомна фаза розвитку. Нині виявлено докази, які підтверджують концепцію атеросклерозу, основну причину серцево-судинних захворювань у дорослих, що має своє походження ще в дитинстві. У більшості дітей атеросклеротичні зміни судин незначні й можуть бути зведені до мінімуму або попереджені за допомогою здорового способу життя [4]. Однак у деяких груп дітей цей процес прискорюється через фактори ризику такі як дисліпідемія, метаболічний синдром, гіподинамія або наявності специфічних захворювань таких як сімейна гіперхолестеринемія, ожиріння тощо [5].

Дисліпідемія відіграє значну роль у васкулярній кальцифікації [142]. Накопичення ліпопротеїдів в інтимі судин призводить до формування біоактивних стимуляторів кальцифікації судинних клітин – слабоокислених фосфоліпідів. Для запобігання надмірній кальцифікації м'яких тканин існує низка вітамін К-залежних інгібіторів кальцифікації, одним із найважливіших серед яких є матриксний Gla-протеїн, що кодується геном MGP на короткому плечі 12 хромосоми (mGla) [143]. Тому для оптимального запобігання кальцифікації судин критично важливо, щоб mGla білок був повністю активний (тобто повністю карбоксильований). mGla білок значно недокарбоксильований у здорового дорослого населення [144], і навіть більш виражене недокарбоксильовання було виявлено за наявності серцево-судинних захворювань і захворювань, пов'язаних із високим ризиком серцево-судинних захворювань: цукрового діабету та хронічних захворювань нирок [145]. Ці спостереження лягли в основу концепції, згідно з якою концентрація в плазмі циркулюючих некарбоксильованих фракцій mGla білку може бути маркером ризику серцево-судинних захворювань у дітей в подальшому житті.

За даними Kavey [146], найбільш ранні стадії атеросклерозу можуть бути зупинені шляхом зниження рівнів ліпідів, що містять аполіпротеїни В (апоВ). Збільшений інтервал між виявленням фактора ризику та клінічними проявами захворювання є унікальною можливістю для профілактики розвитку атеросклерозу.

Згідно з повідомленням Європейського товариства атеросклерозу 2022 [147], висока концентрація ліп (а) пов'язана як із мікрокальцифікацією, так і макрокальцифікацією аортального клапана. Тому у пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією каскадне тестування має особливо потенційну цінність.

### 5.1. Аналіз ліпідного профілю в основній групі

Був проаналізований ліпідний профіль основної групи обстежених дітей дисліпідемією з розподілом за віковою категорією.

*Таблиця 5.1.1*

Показники ліпідного профілю у дітей основної групи  
за окремими віковими категоріями (M±s)

Показник та його значення, ммоль/л	Група обстежених дітей		
	5-9 років	10-14 років	5-18 років
ЗХ	4,85±0,22	4,81±0,25	4,85±0,23
ЛПНЩ	3,08±0,17	3,10±0,15	3,02±0,13
ЛПВЩ	1,10±0,07	1,10±0,06	1,09±0,06
ЛПДНЩ	0,19±0,02	0,25±0,03	0,25±0,03
ТГ	0,94±0,09	1,23±0,16	1,23±0,15
залХ	0,66±0,28	0,61±0,29	0,74±0,27
не-ЛПВЩ	3,75±0,24	3,71±0,26	3,76±0,23

Примітка. Відсутня достовірна різниця між показниками ліпідного профілю окремих вікових категорій;  $p > 0,05$

У віковій категорії 5-9 років спостерігалась статистично значуща відмінність у рівнях ЗХ між групами первинної дисліпідемії (діти з СГ), вторинної дисліпідемії та групою співставлення ( $5,61 \pm 1,78$  ммоль/л,  $4,85 \pm 0,21$  ммоль/л та  $3,61 \pm 0,94$  ммоль/л, відповідно) ( $F = 10,88$ ;  $p = 0,0002$ ). Спостерігалась така ж відмінність щодо рівнів ЛПНЩ ( $F = 9,76$ ;  $p = 0,0006$ ) (рисунок 5.1.1), рівнів ЛПДНЩ ( $0,39 \pm 0,27$  ммоль/л,  $0,18 \pm 0,01$  ммоль/л та  $0,25 \pm 0,19$  ммоль/л, відповідно) ( $F = 7,41$ ;  $p = 0,0020$ ), рівнів не-ЛПВЩ ( $4,47 \pm 1,87$  ммоль/л,  $3,75 \pm 0,23$  ммоль/л та  $2,42 \pm 0,98$  ммоль/л, відповідно) ( $F = 10,49$ ;  $p = 0,0002$ ) та рівнів залХ ( $0,48 \pm 0,22$  ммоль/л,  $0,66 \pm 0,28$  ммоль/л та  $0,34 \pm 0,16$  ммоль/л, відповідно) ( $F = 3,52$ ;  $p = 0,0398$ ).

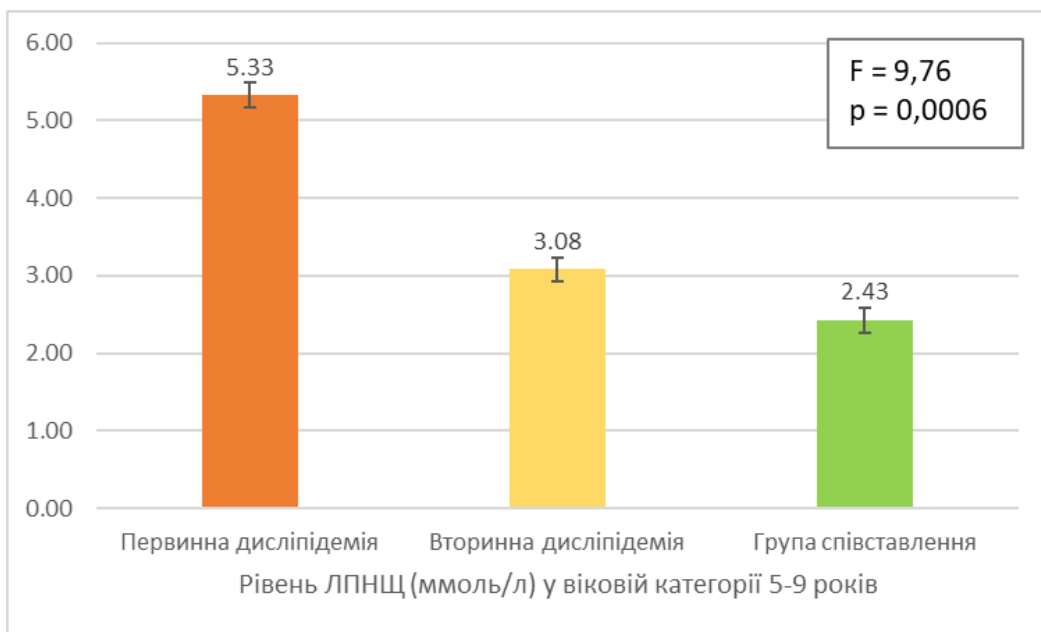


Рисунок 5.1.1. Порівняння усереднених рівнів ЛПНЩ (ммоль/л) у віковій категорії 5-9 років

У віковій категорії 10-14 років спостерігалась статистично значуща відмінність між групами первинної, вторинної дисліпідемії та групою співставлення у рівнях ЛПДНЩ ( $0,34 \pm 0,18$  ммоль/л,  $0,24 \pm 0,03$  ммоль/л та  $0,45 \pm 0,31$  ммоль/л, відповідно) ( $F = 8,72$ ;  $p = 0,0006$ ). Усереднені рівні ЛПНЩ груп дітей з дисліпідемією, дітей з СГ та групи співставлення представлений на Рисунку 5.1.2.



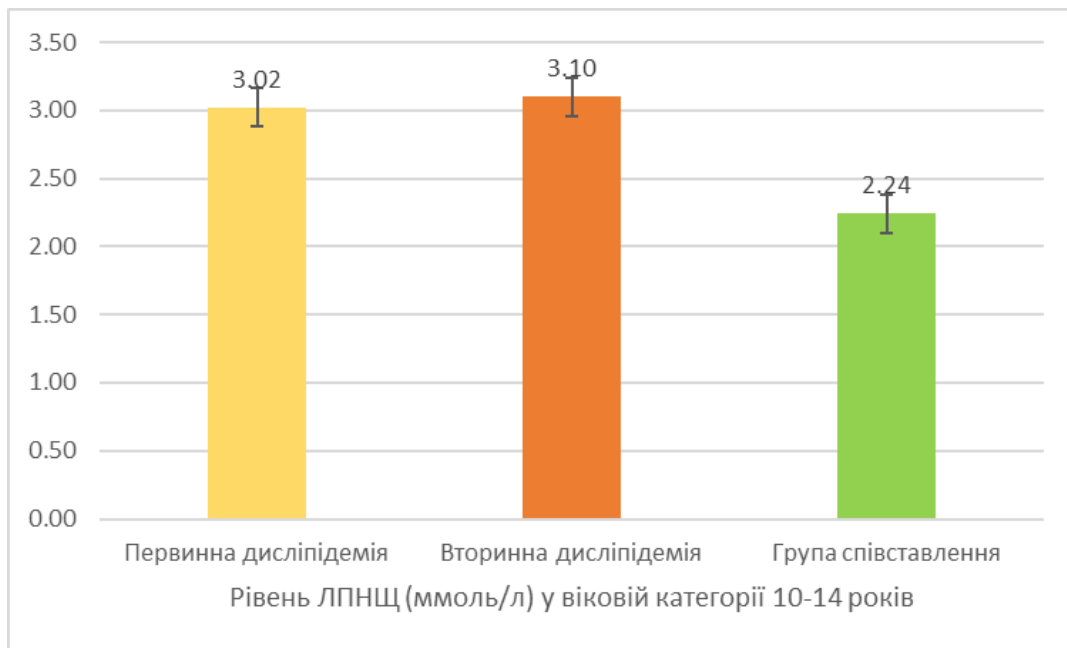


Рисунок 5.1.2. Усереднені рівні ЛПНЩ (ммоль/л) у віковій категорії 10-14 років

У віковій категорії 15-18 років спостерігалась статистично значуща відмінність між групами первинної, вторинної дисліпідемії та групою співставлення у рівнях ЛПДНЩ ( $0,59 \pm 0,25$  ммоль/л,  $0,24 \pm 0,02$  ммоль/л та  $0,54 \pm 0,29$  ммоль/л, відповідно) ( $F = 22,05$ ;  $p < 0,0001$ ), рівнях ЛПВЩ ( $1,24 \pm 0,22$  ммоль/л,  $1,09 \pm 0,06$  ммоль/л та  $1,23 \pm 0,21$  ммоль/л, відповідно) ( $F = 6,59$ ;  $p = 0,0032$ ) та рівнях залХ ( $0,28 \pm 0,31$  ммоль/л,  $0,73 \pm 0,26$  ммоль/л та  $0,51 \pm 0,21$  ммоль/л, відповідно) ( $F = 7,50$ ;  $p < 0,0016$ ). Усереднені рівні ЛПНЩ груп дітей з дисліпідемією, дітей з СГ та групи співставлення представлений на Рисунку 5.1.3.

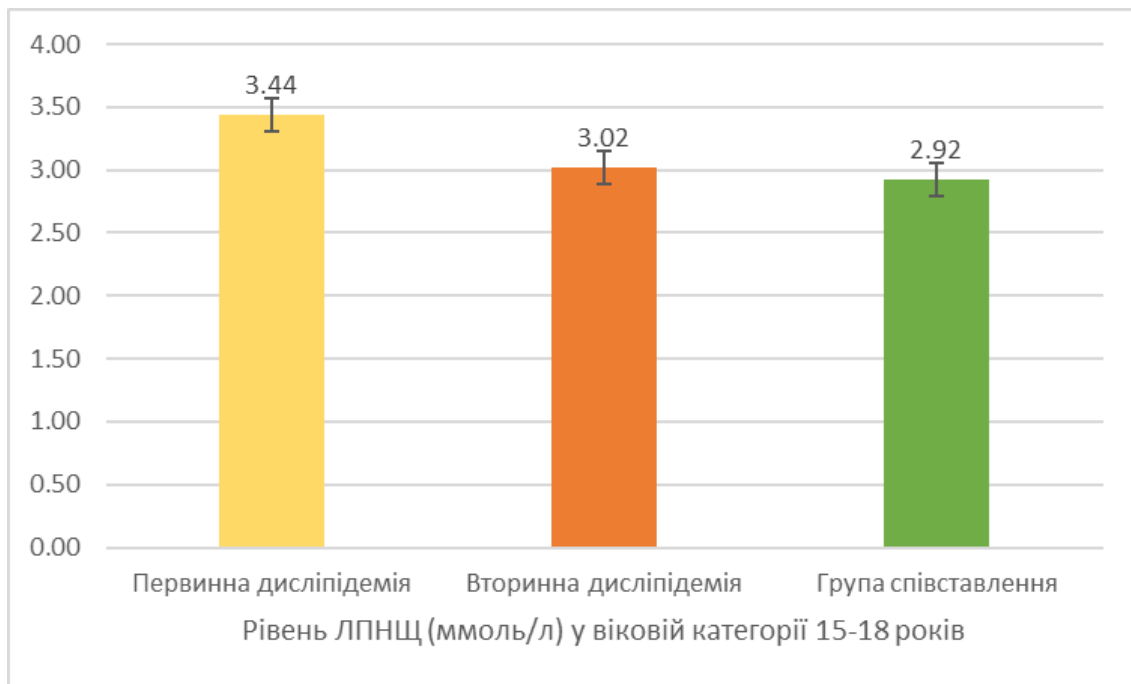


Рисунок 5.1.3. Усереднені рівні ЛПНЩ (ммоль/л) у віковій категорії 15-18 років

Було проведено покроковий квадратичний дискримінантний аналіз із включенням, щоб перевірити, чи вік, ІМТ та дані ліпідного профілю значущо передбачають змінну «діагноз при госпіталізації» в основній групі. Попередньо були вінсоризовані виброси значень ЛПНЩ, таким чином виділяючи групу вторинних дисліпідемій. Модель показала, що предиктори вік та рівень ЛПНЩ пояснили 25,26% дисперсії, і було виявлено колективний значущий ефект, лямбда Уїлкса = 0,56,  $F(16, 186) = 3,88$ ,  $p < 0,0001$ . Після кросвалідації результати класифікації показали, що 18,92% обстежених були правильно віднесені до відповідних категорій змінної (рисунок 5.1.4). Ці результати свідчать про те, що у групі вторинних дисліпідемій вік і рівень ЛПНЩ лише умовно можуть бути корисними предикторами. Можна стверджувати, що у групі вторинних дисліпідемій незалежно від віку рівні ЛПНЩ у обстежених з різними діагнозами при госпіталізації статистично не відрізнялись, що потребує використання додаткових діагностичних інструментів і тестів для встановлення діагнозу у менеджменті пацієнта з дисліпідемією.

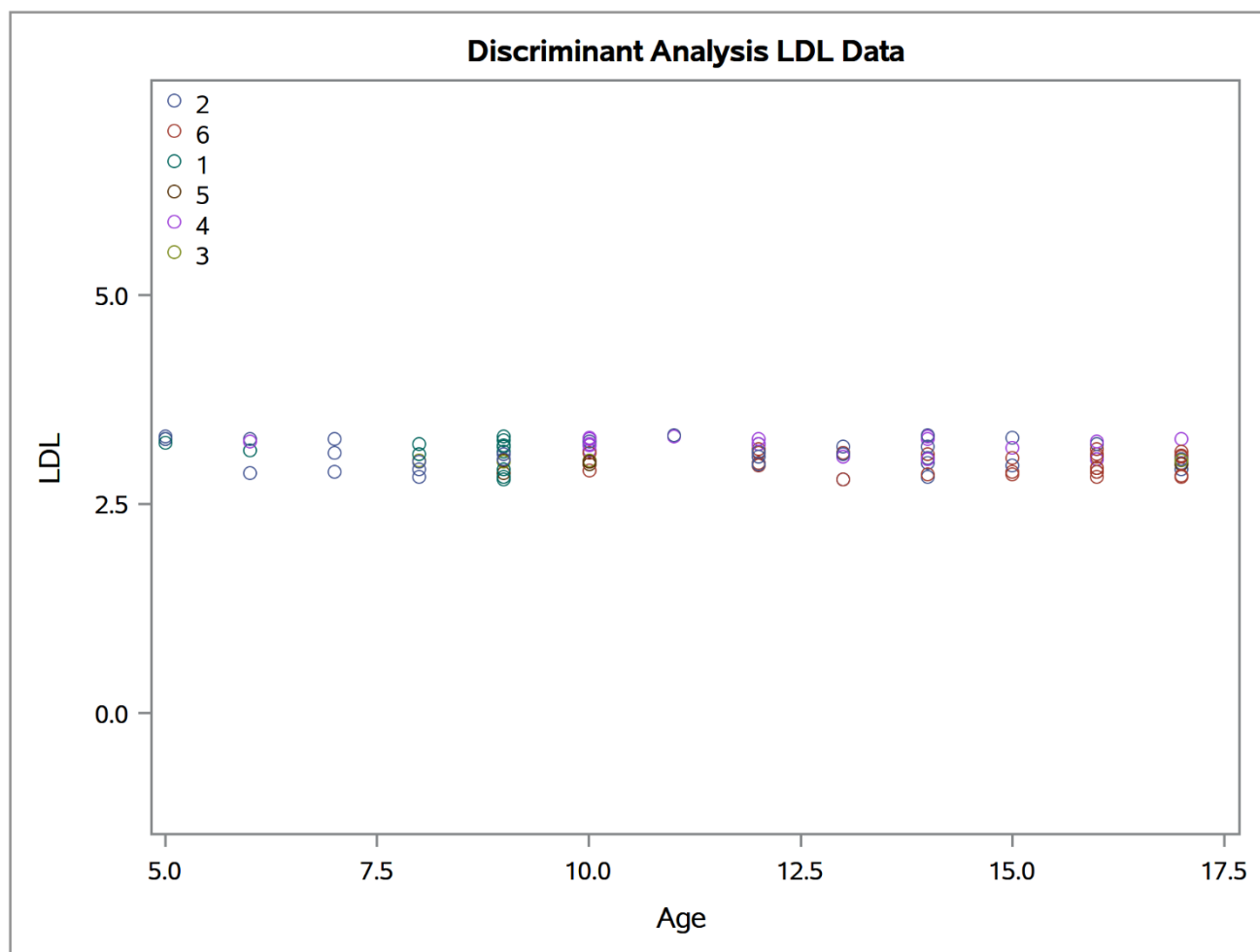


Рисунок 5.1.4. Модель дискримінантного аналізу з предикторами вік та рівень ЛПНЩ у групі вторинних дисліпідемій,  $p < 0,0001$

## 5.2. Аналіз ліпідного профілю дітей з дисліпідемією, хворих на СГ

Було проведено дослідження ліпідного профілю у дітей із СГ на фоні прийому призначеної терапії та проаналізовано його складові у порівнянні із дітьми групи співставлення.

Хі-квадрат Пірсона мав значення 1,818 з 1 ступенем свободи. Відповідне значення  $p$  дорівнює 0,177, що означає відсутність суттєвих доказів зв'язку між статтю та наявністю захворювання. Для точного тесту Фішера двостороннє значення  $p$  дорівнює 0,369, що також підтверджувало відсутність зв'язку.

Аналіз характеру змін ліпідного профілю обстежених дітей дав змогу виявити певні особливості щодо таких показників, як ЛПНЩ, ЛПВЩ, не-ЛПВЩ,

ЛПДНЩ, залишковий холестерин, тригліцериди, апоВ, апоА1 і ліпопротеїн (а) (таблиця 5.2.1).

Так, рівні ЛПНЩ у всіх вікових категоріях дітей з СГ перевищують рекомендований [147] для зведення до мінімального ризику розвитку серцево-судинних захворювань рівень  $<1,8$  ммоль/л для групи високого ризику розвитку ССЗ до 70 років.

Характер змін ліпідного профілю у дітей з СГ полягає в значно підвищених рівнях ЛПНЩ, незважаючи на приймання статинотерапії та прихильності спеціальній дієті  $>6$  місяців. За даними Бельяр [148], близько 20% пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією не досягають рівня ЛПНЩ  $<2,6$  ммоль/л ( $<100$  мг/дл) за умови застосування статинів та/або інших ліпід-знижувальних препаратів, таких як езетіміб та/або секвестранти жовчних кислот, що можна трактувати як недостатню ефективність статинотерапії або її комбінації з вищезазначеними препаратами для пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією.

Рівнів ЛПВЩ нижче допустимого [22] рівня ( $<1,0$  ммоль/л) серед дітей з СГ зафіксовано не було, що загалом не суперечить літературним [149] джерелам. Слід звернути увагу на сучасні тренди щодо питання дисфункціональності ЛПВЩ [150], коли їхній рівень у межах референтних значень не гарантував ефективного зворотного транспорту холестерину. Згідно з даними дослідження Chiesa (2019) [151], підтверджено зворотний зв'язок ЛПВЩ із ризиком серцево-судинних захворювань, але встановлено відсутність причинного зв'язку в зниженні цього кардіоваскулярного ризику.

Підвищених рівнів ЛПДНЩ, які за даними літератури [151] безпосередньо пов'язані з великими несприятливими кардіоваскулярними подіями в загальній популяції, у дітей з СГ не спостерігалось. Рівні тригліцеридів були незначно підвищені у віковій категорії 10-14 років і 15-18 років у дітей з СГ при цьому критичний [152] рівень для створення кардіоваскулярного ризику від 2 до 10 ммоль/л у наших пацієнтів перевищено не було.

Таблиця 5.2.1

Дані розширеного ліпідного профілю у дітей з СГ та в групі співставлення залежно від віку (M±s)

Показник	Група обстежених дітей					
	Діти з сімейною гіперхолестеринемією			Група співставлення		
	5-9 років	10-14 років	15-18 років	5-9 років	10-14 років	15-18 років
ЗХ, ммоль/л	6,72±1,34	6,94±2,25	4,88±1,83	4,03±2,04	3,86±1,07	4,21±1,63
ЛПНЩ, ммоль/л	5,33±1,25	3,02±1,21	3,44±1,66	2,43±1,14	2,24±0,74	2,92±1,52
ЛПВЩ, ммоль/л	1,21±0,30	1,40±0,63	1,29±0,23	1,03±0,67	1,20±0,28	1,2±0,26
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,33±0,09	0,27±0,29	0,52±0,21	0,12±0,08	0,38±0,33	0,54±0,30
ТГ, ммоль/л	0,97±0,47	1,47±0,86	1,14±0,46	0,74±0,33	1,05±0,59	1,29±0,49
залХ, ммоль/л	0,17±0,38	2,53±4,04	(0,14±0,06)*	0,57±0,12	0,43±0,31	0,47±0,21
не-ЛПВЩ, ммоль/л	5,66±1,30	3,29±1,46	3,96±1,68	2,55±1,86	2,62±0,78	3,45±1,69
апоА1 (г/л)	1,23±0,21	1,17±0,31	1,07±0,04	1,07±0,64	1,23±0,17	1,57±0,45
апоВ (г/л)	(2,13±0,04)*	1,43±0,81	(2,21±0,09)*	0,48±0,07	0,73±0,22	1,02±0,25
Ліп (а) (мг/дл)	58,33±35,80	47,00±42,88	(76,75±27,38)	8,00±3,68	14,25±3,30	18,80±3,83
ср-ис МРР білок (пмоль/л)	(894,00±132,68)*	(921,67±83,76)*	(1166,75±92,35)*	170,00±65,47	419,25±151,35	624,00±87,72

Примітка. \* – p&lt;0,05 між показниками дітей з СГ та у групі співставлення.

Рівні не-ЛПВЩ були підвищені у віковій категорії 10-14 років дітей з СГ. Дисліпідемія – рівень не-ЛПВЩ  $\geq 3,8$  ммоль/л – зафіксована у дітей з СГ у віковій категорії 5-9 років і 15-18 років. Простежувався прямий кореляційний зв'язок високого ступеня між рівнем не-ЛПВЩ і масою тіла в групі співставлення ( $r = 0,70$ ;  $p = 0,024$ ), водночас такий зв'язок був відсутній серед дітей з СГ.

Підвищені рівні не-ЛПВЩ, зафіксовані в обстежених дітей у вікових категоріях 10-14 років у дітей з СГ, а також дисліпідемія у вікових категоріях 5-9 та 15-18 років дітей з СГ, свідчать не тільки про кардіоваскулярний ризик для цих категорій дітей з СГ, а й для групи співставлення, де, зокрема, простежується зв'язок рівнів не-ЛПВЩ та маси. За даними фінського дослідження Juonala (2020) [153], підвищені рівні не-ЛПВЩ, особливо серед людей 15-19 років, достовірно передбачали підвищену товщину комплексу інтима-медіа. Потовщення кіМ у всіх вікових категоріях дітей з СГ не спостерігалось, що може свідчити про субклінічні прояви атеросклеротичних змін.

Рівні залишкового холестерину були значно підвищені ( $\geq 0,75$  ммоль/л) тільки у дітей з СГ в категорії 10-14 років. Також рівень залишкового холестерину у дітей з СГ 15-18 років статистично значуще відрізнявся від рівнів групи співставлення ( $t = -2,99$ ;  $p = 0,002$ ; 95% ДІ [-0,06; -0,58]).

Рівень залишкового холестерину, що також можна інакше сформулювати як сума не-ЛПНЩ і не-ЛПВЩ, достовірно [154] асоціюється із залишковим високим кардіоваскулярним ризиком після контролю рівня ЛПНЩ, водночас наскільки великим є цей залишковий ризик для пацієнтів із СГ, ще належить з'ясувати.

Зміну рівня апоА1 нижче допустимого зафіксовано в усіх вікових категоріях дітей з СГ та групи співставлення.

Зниження рівнів білка апоА1, які спостерігалися у всіх вікових категоріях у наших дітей з СГ і в групі співставлення, свідчать про можливу недостатню захищеність цієї педіатричної популяції від оксидації ЛПНЩ та їхніх про-запальних властивостей [155]. Дослідження Frondelius висвітлює прямий зв'язок низьких рівнів апоА1 з підвищеним ІМТ, превалюванням у дієті цукрів,

вуглеводів та підсолоджених газованих напоїв, та низьким споживанням ферментованих молочних продуктів [156].

Статистично значущі відмінності в рівні apoB спостерігаються у пацієнтів 5-9 років ( $t = -35,97$ ;  $p = 0,0008$ ; 95% ДІ [-1,85; -1,45]) і 15-18 років ( $t = -8,88$ ;  $p < .0001$ ; 95% ДІ [-1,50; -0,87]).

Рівень білка apoB не перевищував рекомендований [22] рівень серед дітей з СГ.

Рівні ліп (а) від 31 до 50 мг/дл, що, згідно з рекомендаціями, класифікують як високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань, було зафіксовано в пацієнтів 10-14 років дітей з СГ. Рівень ліп (а) дуже високого ризику ( $\geq 51$  мг/дл) було виявлено у дітей з СГ у вікових категоріях 5-9 років та 15-18 років. Рівень ліп (а), що так само, як і apoB-вмісні ліпіди, відомий своєю атерогенністю, в категорії 15-18 років статистично значуще відрізняється від рівнів групи співставлення ( $t = -3,94$ ;  $p = 0,0056$ ; 95% ДІ [-76,75; -19,14]).

Згідно з дослідженням Рікхі (2022) [157], група пацієнтів, що мала рівень ЛПНЩ  $>100$  мг/дл ( $>2,6$  ммоль/л) та ліп (а)  $>50$  мг/дл, мали значно вищий ризик розвитку гострого коронарного синдрому протягом наступних 13,4 років спостереження, порівнюючи з групами пацієнтів, рівні ЛПНЩ та ліп (а) яких були істотно нижчими.

Згідно з «Дорожньою картою холестерину 2022» [158], виданою Всесвітньою Федерацією Серця, оцінка розширеного ліпідного профілю, що включає одноразове визначення apoA1, apoB і ліп (а), для дітей із сімейною гіперхолестеринемією як пацієнтів групи високого ризику має основоположне значення. Дії лікаря, згідно зі сформульованим Дорожньою картою принципом «що раніше – то краще» та «що нижче – то краще», мають бути спрямовані на якомога більш раннє виявлення пацієнтів із підвищеним ЛПНЩ, а у випадку з СГ – вчасну діагностику та відповідне лікування, націлене на зниження ЛПНЩ нижче 1,8 ммоль, що забезпечить зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань для таких педіатричних пацієнтів у подальшому.

Аналіз даних описової статистики показав, що пацієнти з СГ у категорії 5-9 років мали вищі рівні dp-uc mGla білка ( $M = 894,00$ ,  $CV = 132,68$ ), ніж їхні однолітки з групи співставлення ( $M = 170,00$ ,  $CV = 65,47$ ) (рисунок 5.2.1). У віковій категорії 10-14 років пацієнти дітей з СГ також мали вищі значення ( $M = 921,67$ ,  $CV = 83,76$ ), ніж діти групи співставлення ( $M = 419,25$ ,  $CV = 151,35$ ). Група пацієнтів у категорії 15-19 років у середньому мала вищі значення залежної змінної білка mGla ( $M = 1166,8$ ,  $CV = 92,34$ ), ніж група співставлення ( $M = 624,0$ ,  $CV = 87,72$ ).

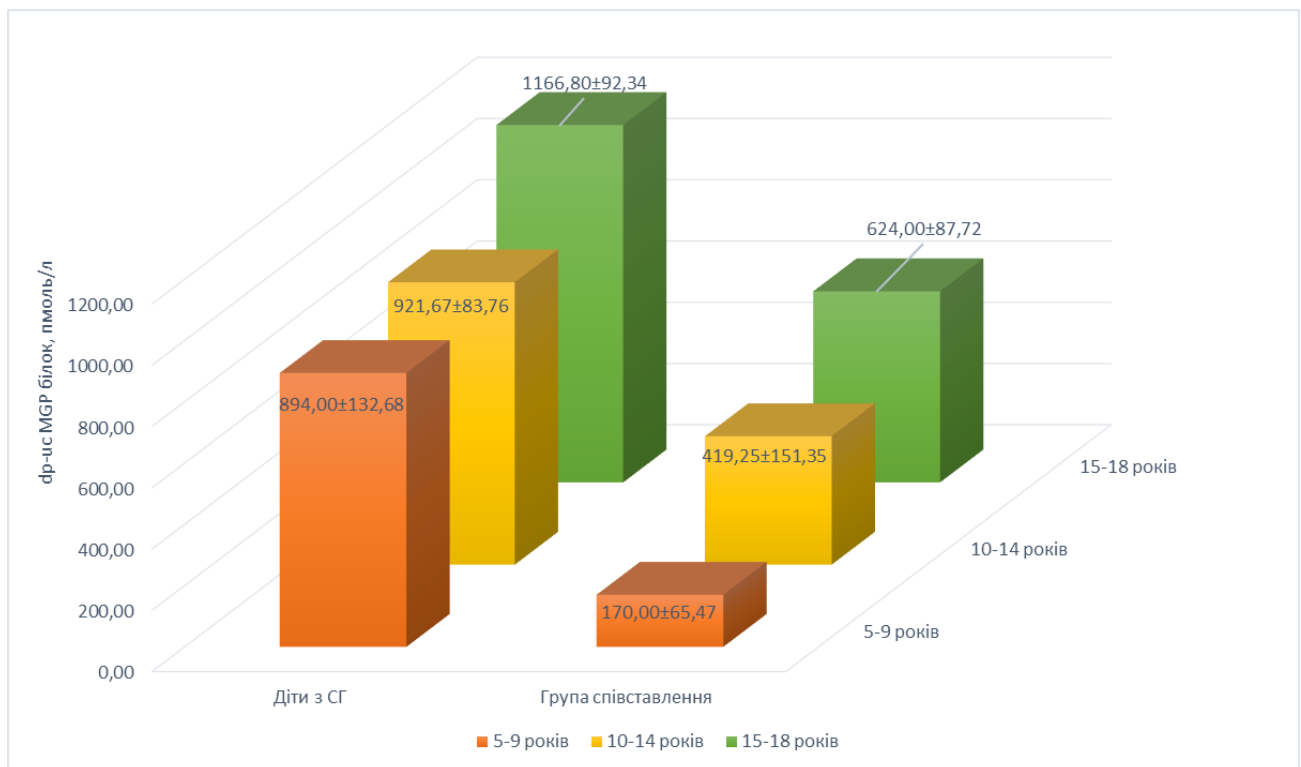


Рисунок 5.2.1. Концентрація dp-uc matrix Gla білка у основній та групі співставлення за віковими категоріями

Двосторонній t-критерій для незалежних вибірок (очікувані рівні дисперсії,  $p = 0,88$ ) показав, що рівень циркулюючого dp-uc mGla білка у віковій категорії 5-9 років у дітей з СГ статистично значуще відрізнявся від рівнів групи співставлення того самого віку ( $t = -4,73$ ;  $p = 0,004$ ; 95% ДІ  $[-1383,2$ ;  $-64,80]$ ). У віковій категорії 10-14 років так само спостерігалася істотна відмінність рівнів матричного білка в обстежених дітей основної та групи співставлення ( $t = -5,11$ ;



$p = 0,0037$ ; 95% ДІ [-755,0; -249,8]), так само як і серед суб'єктів категорії 15-18 років ( $t = -9,02$ ;  $p < 0,0001$ ; 95% ДІ [-685,1; -400,4]).

Результати кореляційного аналізу показали, що існує значний позитивний зв'язок між віком пацієнта та білком mGla,  $r = 0,81$ ,  $p = 0,0039$ . Подібний зв'язок тієї ж сили в групі співставлення також був присутній ( $r = 0,89$ ,  $p = 0,0005$ ).

Є достатні докази стверджувати, що є статистично значущі відмінності в рівнях середніх значень mGla білка між віковими категоріями дітей з СГ ( $F = 7,58$ ,  $p = 0,0177$ ).

Проведені дослідження показали високий ступінь кореляції рівня dp-uc матричного mGla білка з віком у дітей з СГ (рисунок 5.2.2.) та групі співставлення.

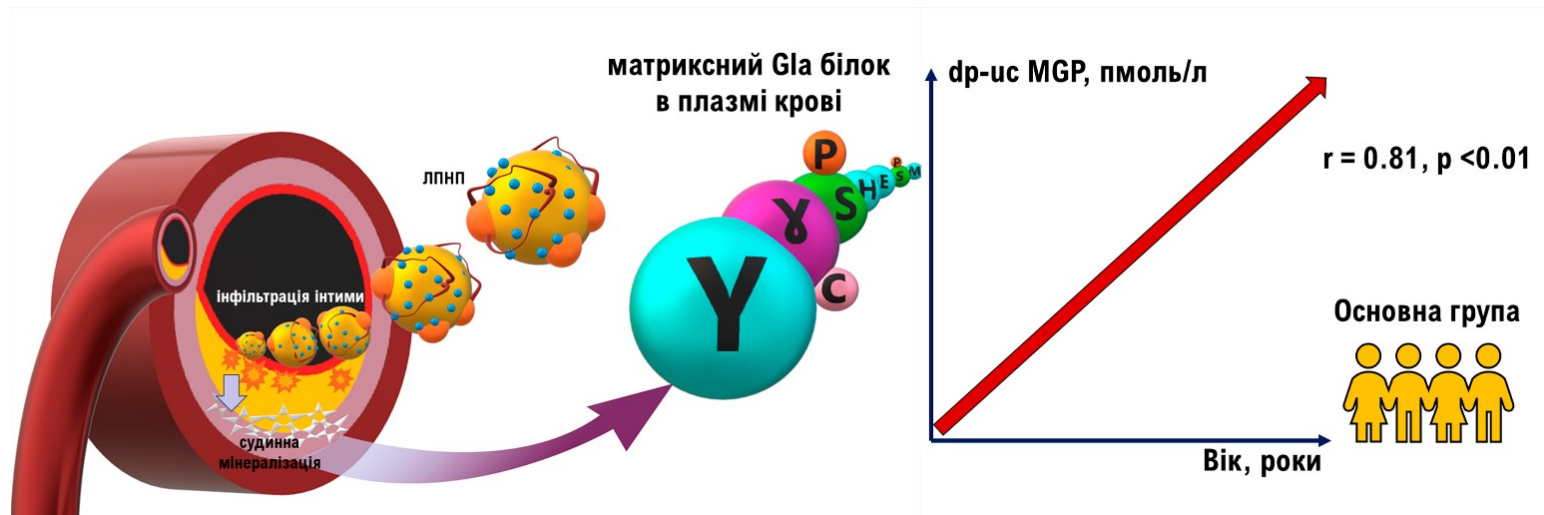


Рисунок 5.2.2. Зліва – схематичне зображення ліпідної інфільтрації артеріальної інтими та медії, її подальшої мікрокальцифікації та вивільнення гладком'язовими клітинами судин матричного Gla білка в плазму крові. Справа – схематичне зображення прямого сильного позитивного кореляційного зв'язку між рівнем dp-uc MGP в плазмі крові та віком у дітей з СГ

Також простежується зв'язок із наявністю захворювання і підвищенням рівня білка в крові, тому що маркер кальцифікації медії артерій mGla білок достовірно значно підвищений у педіатричних пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією всіх вікових категорій порівняно з групою співставлення.

У зв'язку з цим визначення mGla білка може бути використано як маркер васкулярної мікрокальцифікації [159] незалежно від етіології.

За допомогою логістичного регресійного аналізу було досліджено зв'язок рівня mGla білка з наявністю діагнозу сімейної гіперхолестеринемії. Ефективність моделі оцінювали за допомогою кривої операційних характеристик (ROC-крива), яка дала площу під кривою (AUC) 0,912, що вказує на дуже високу дискримінантну здатність (рисунок 5.2.3).

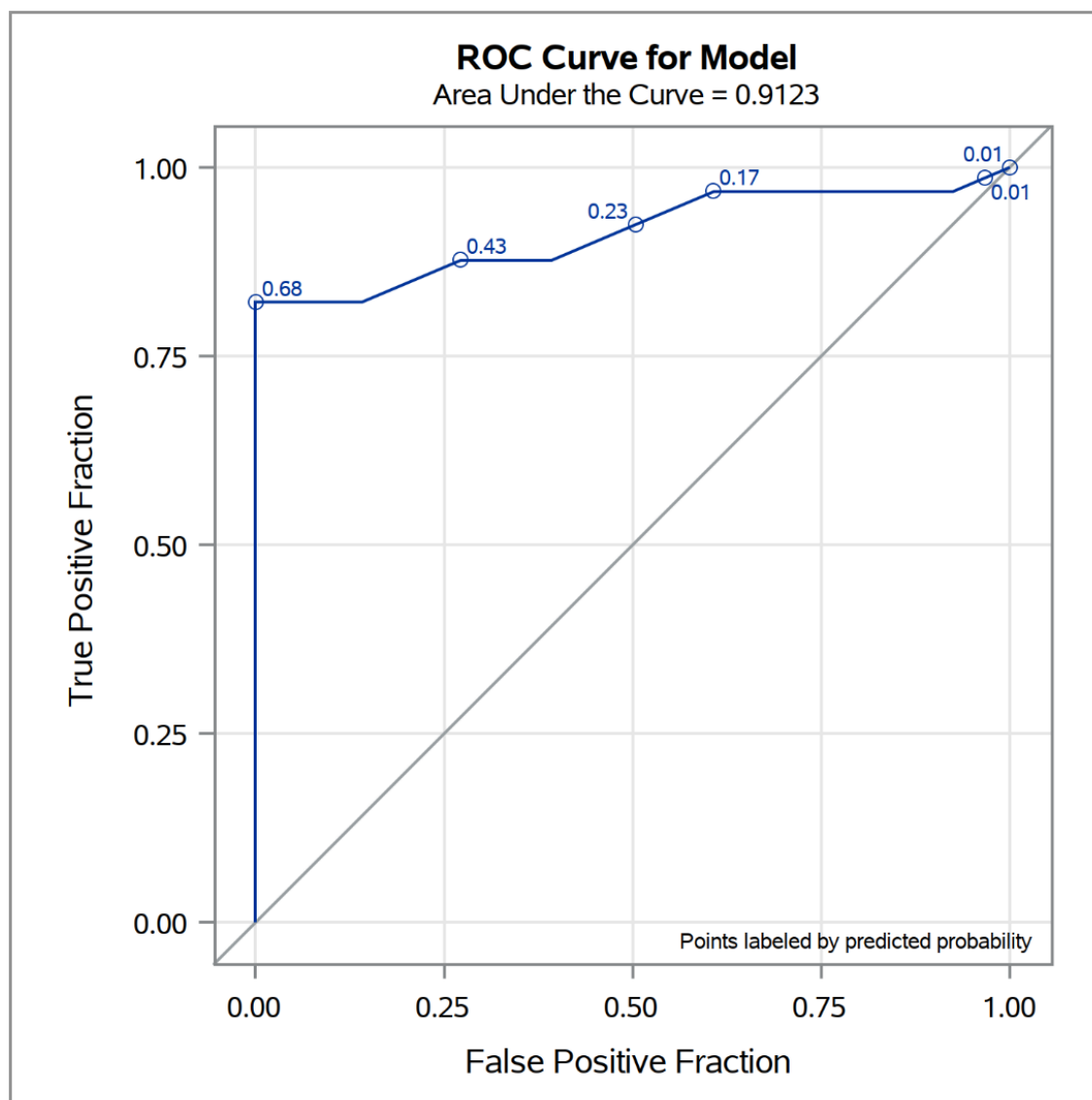


Рисунок 5.2.3. ROC-крива моделі. Площа під кривою (AUC) = 0,912.

Оптимальною точкою відсікання (cut-off point) для рівня mGla білка, визначеною шляхом максимізації статистики Юдена (індекс Youden  $J = 0,680$ ), був рівень 751,49 пмоль/л (рисунок 5.2.4), що забезпечило найкращий баланс між чутливістю (82,17%) та специфічністю (85,87%). Ці результати свідчать про те, що

біомаркер mGla може бути корисним предиктором кальцифікації інтими і медії у хворих на сімейну гіперхолестеринемію.

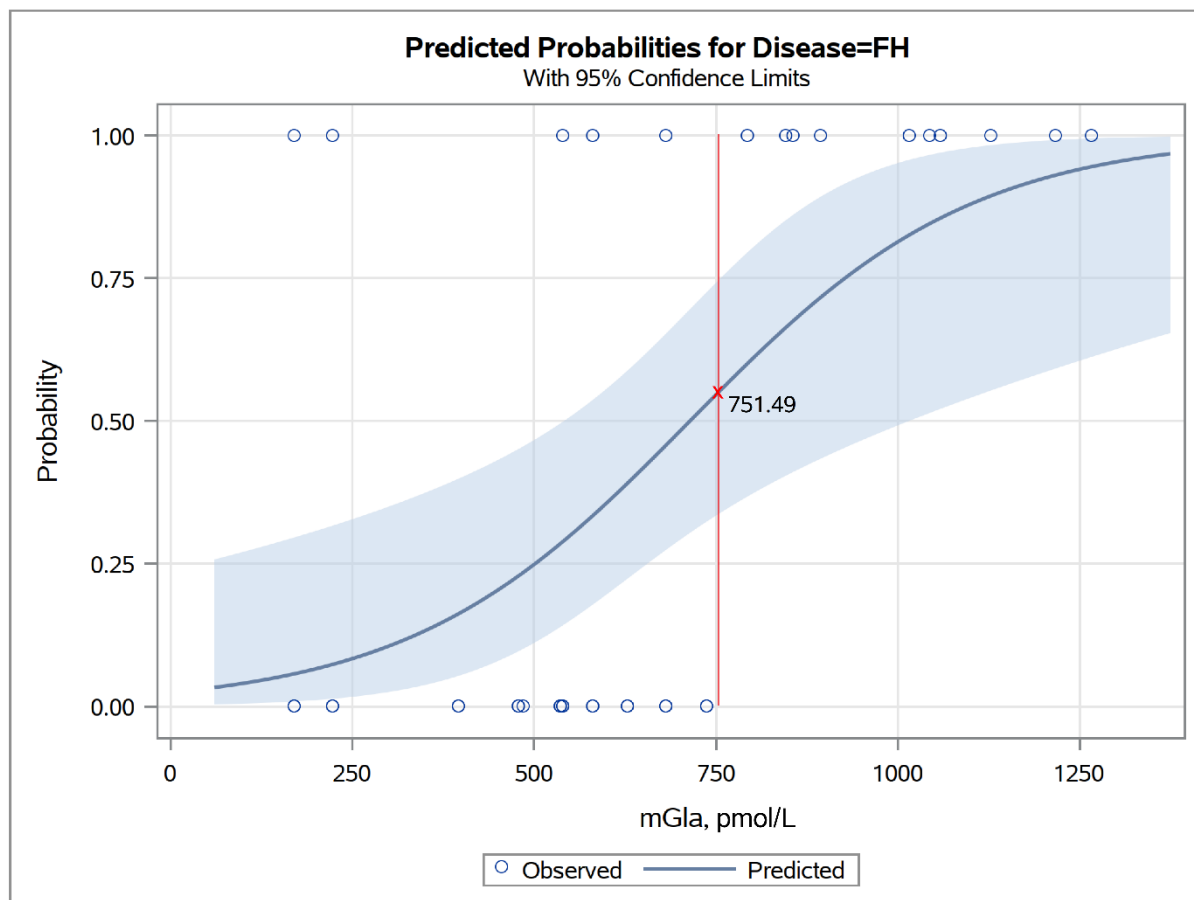


Рисунок 5.2.4. Графік прогнозованої ймовірності наявності діагнозу СГ на основі логістичного регресійного аналізу та ROC-аналізу з використанням рівня mGla білка (пмоль/л) у якості предиктору

Дані дослідження Jaminon (2020) [160] так само підтверджували рівень mGla білка як незалежного предиктора кальцифікації інтими і медії та фактора впливу на ступінь жорсткості артерій і на серцево-судинну захворюваність і смертність. Одним зі шляхів профілактики мікрокальцифікації вважають можливість застосування вітаміну K2 (або менахінон-7), як одну з необхідних умов для карбоксилювання mGla білка, тим самим запобігаючи мінералізації інтими та медії судин. Однак, недостатньо літературних даних щодо можливості впливу менахінону на оборотність мікрокальцифікації у стінках судин у пацієнтів із СГ.

У представленому дослідженні, як і в дослідженні Shroff [161], не було виявлено зв'язку між рівнем mGla білка та показниками доплеросонографічних вимірювань великих судин. У всіх наших дітей з СГ показники артеріального тиску також перебували в межах 50-70 перцентилів, що ще раз підтверджує субклінічність ураження судин у наших пацієнтів із СГ і важливість лабораторної діагностики для ідентифікації подібних пацієнтів.

### 5.3. Аналіз інструментального обстеження у дітей з дисліпідемією, хворих на СГ

Аналіз показників інструментального обстеження дав змогу виявити, що систолічний і діастолічний тиск для всіх вікових категорій дітей з СГ та групи співставлення перебував у межах 50-75% перцентилія (таблиця 5.3.1).

Таблиця 5.3.1

Дані про артеріальний тиск та товщину інтима-медії сонних артерій  
у дітей з СГ та в групі співставлення

Параметр	Діти з СГ	Група співставлення
Вікова категорія (за ВООЗ) 5-9 років		
САТ (мм рт.ст.)	119,00±9,64	124,00±8,13
ДАТ (мм рт.ст.)	73,33±10,06	61,00±5,80
кІМ справа (мм)	0,460±0,252	0,178±0,205
кІМ зліва (мм)	0,484±0,308	0,176±0,401
Вікова категорія (за ВООЗ) 10-14 років		
САТ (мм рт.ст.)	112,00±6,00	119,25±6,39
ДАТ (мм рт.ст.)	64,00±10,00	73,25±8,99
кІМ справа (мм)	0,326±0,230	0,175±0,220
кІМ зліва (мм)	0,322±0,219	0,199±0,370
Вікова категорія (за ВООЗ) 15-18 років		
САТ (мм рт.ст.)	117,75±6,89	126,80±5,71
ДАТ (мм рт.ст.)	68,75±8,95	69,60±9,76
кІМ справа (мм)	0,662±0,183	0,371±0,263

## Продовження таблиці 5.3.1

кІМ зліва (мм)	(0,696±0,114)*	0,331±0,211
----------------	----------------	-------------

Примітка. \* –  $p < 0,01$  при порівнянні з групою співставлення.

Товщина комплексу інтима-медіа сонної артерії з двох боків у всіх вікових категоріях дітей з СГ та групи співставлення не перевищувала 0,9 мм, водночас статистично значуще р-значення товщини кІМ зліва було виявлено у дітей з СГ у віковій категорії 15-18 років ( $t = -3,08$ ;  $p = 0,001$ ; 95% ДІ [-6,44; -0,84]).

У обстежених дітей з СГ та здорових однолітків не було виявлено відхилення від вікового референтного діапазону та наявність хоча б однієї загальноприйнятої патологічної ознаки на ЕКГ, що могла би бути інтерпретована як «патологічна ЕКГ» [115].

Досліджувані діти з СГ та в групі співставлення не мали ехокардіографічних показників та гомілково-брахіального індексу за межами референтних значень (таблиця 5.3.2). Також не спостерігалось статистично значущої різниці між показниками в основній групі та групі співставлення.

## Таблиця 5.3.2

Дані про морфофункціональні особливості серця за даними ЕхоКГ та гомілково-брахіальний індекс у дітей з СГ та в групі співставлення,  $M \pm s$

Параметр	Діти з СГ	Група співставлення
Вікова категорія (за ВООЗ) 5-9 років		
ФВ (%)	68,7±4,2	72,0±2,8
ФС (%)	38,1±3,5	40,0±2,1
Е/А	1,75±0,37	1,73±0,24
LAVI	23,00±3,00	16,0±4,4
RWT	0,23±0,06	0,23±0,01
LVMІ (г/м <sup>2</sup> )	43,20±11,8	42,18±7,03
ГПІ	0,95±0,02	0,95±0,02
Вікова категорія (за ВООЗ) 10-14 років		
ФВ (%)	64,7±3,2	67,5±3,3

## Продовження таблиці 5.3.2

ФС(%)	35,8±2,3	37,6±2,4
Е/А	1,32±0,10	1,75±0,33
LAVI	24,33±7,02	21,50±5,92
RWT	0,23±0,01	0,24±0,05
LVMІ (г/м <sup>2</sup> )	35,80±2,58	32,40±4,35
ГПІ	0,97±0,05	0,95±0,01
Вікова категорія (за ВООЗ) 15-18 років		
ФВ (%)	67,3±4,6	66,8±3,3
ФС (%)	38,4±5,3	37,1±2,6
Е/А	1,92±0,25	1,58±0,30
LAVI	25,25±2,50	23,0±8,5
RWT	0,26±0,05	0,26±0,04
LVMІ (г/м <sup>2</sup> )	42,80±7,79	37,48±2,05
ГПІ	0,96±0,05	0,96±0,04

Примітка. Статистично значущої різниці не виявлено.

Ехокардіографічне дослідження є невід'ємною частиною протоколу ведення хворих на сімейну гіперхолестеринемію для моніторингу прогресування атеросклерозу, виявлення субклінічного атеросклерозу та для керівництва щодо інтенсифікації терапії [162]. Під час обстеження в усіх вікових категоріях дітей з СГ не було виявлено відхилень від вікової норми по ехокардіографічним показникам та гомілково-брахіального індексу, що говорить про відсутність доказів наявності ознак серцевого та васкулярного макроределювання в нашій вибірці пацієнтів з СГ.

#### 5.4. Інтегральний аналіз взаємозв'язку показників. Модель з предикторами ураження серцево-судинної системи.

У дітей з СГ часткова кореляція за Пірсоном при контролі змінної маси виявила помірний негативний зв'язок віку та систолічного артеріального тиску ( $r$

= -0,67;  $p = 0,04$ ), сильний позитивний зв'язок віку та рівня матричного mGla білка ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,01$ ). При контролі змінної віку був виявлений помірний позитивний зв'язок маси та систолічного артеріального тиску ( $r = 0,69$ ;  $p = 0,03$ ), сильний позитивний зв'язок маси та kIM ( $r = 0,72$ ;  $p = 0,02$ ). При контролі змінних віку та маси був виявлений сильний позитивний зв'язок apoB та сегмента опитувальника KINDL® «Фізичне благополуччя» ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,01$ ), сильний позитивний зв'язок рівня матричного mGla білка та спожитим холестерином за FFQ® ( $r = 0,94$ ;  $p < 0,01$ ), сильний позитивний зв'язок фракції викиду та середньодобовим споживання енергії (ккал) ( $r = 0,83$ ;  $p = 0,01$ ), сильний негативний зв'язок фракції викиду та сегменту опитувальника KINDL® «Самооцінка» ( $r = -0,89$ ;  $p < 0,01$ ), сильний негативний зв'язок об'єма лівого передсердя в залежності від площі поверхні та рівня ЛПВЩ ( $r = -0,76$ ;  $p = 0,02$ ), сильний позитивний зв'язок середньодобової спожитої енергії (ккал) та фракції скорочення ( $r = 0,78$ ;  $p = 0,02$ ), сильний негативний зв'язок середньодобової спожитої енергії (ккал) та рівня загального холестерину в плазмі крові ( $r = -0,77$ ;  $p = 0,02$ ), сильний негативний зв'язок залишкового холестерину в плазмі крові та сегмента опитувальника KINDL® «Фізичне благополуччя» ( $r = -0,86$ ;  $p < 0,01$ ), сильний негативний зв'язок тригліцеридів в плазмі крові та сегмента опитувальника KINDL® «Фізичне благополуччя» ( $r = -0,83$ ;  $p = 0,01$ ), сильний позитивний зв'язок показника мітрального співвідношення пікової швидкості раннього та пізнього діастолічного наповнення (E/A) та сумарного показника якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, за KINDL® ( $r = 0,82$ ;  $p = 0,01$ ).

В групі співставлення часткова кореляція за Пірсоном при контролі змінної ваги виявила сильний позитивний зв'язок віку та рівня матричного mGla білку ( $r = 0,74$ ;  $p = 0,02$ ). При контролі змінної віку виявила сильний позитивний зв'язок ваги та рівня ЛПНЩ ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,02$ ), сильний позитивний зв'язок ваги та рівня не-ЛПВЩ ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,03$ ). При контролі змінних віку та ваги був виявлений сильний позитивний зв'язок рівня apoB та сегменту опитувальника KINDL® «Емоційне благополуччя» ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,03$ ), сильний позитивний зв'язок ІМТ та рівня ЛПВЩ ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,01$ ) та сильний позитивний зв'язок сумарного

показника якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, та фракції викиду ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,04$ ).

Було проведено множинний лінійний регресійний аналіз, щоб перевірити, чи вік і кількість спожитого холестерину відповідно до даних FFQ® значущо передбачають змінну mGla білка у дітей з СГ.

Підігнана регресійна модель мала такий вигляд: рівень mGla білка =  $593,65 + 19,16 * (\text{вік}) + 0,70 * (\text{спожитий холестерин})$ . Модель регресії показала, що предиктори пояснили 91,01% дисперсії, і було виявлено колективний значущий ефект,  $F = 46,56$ ,  $p < 0,0001$ ,  $R^2 = 0,91$ . Окремі предиктори дали наступні результати: вік ( $\beta = 19,16$ ,  $t = 4,23$ ,  $p = 0,0039$ ) та спожитий холестерин ( $\beta = 0,70$ ,  $t = 5,13$ ,  $p = 0,0013$ ). Подібної залежності в групі співставлення не спостерігалось. Можна стверджувати, що у нашій вибірці дітей з СГ експозиція підвищеним рівнем холестерину протягом довшого періоду часу достовірно відповідає більш високим рівням маркеру кальцифікації судин – mGla білку (рисунок 5.4.1).

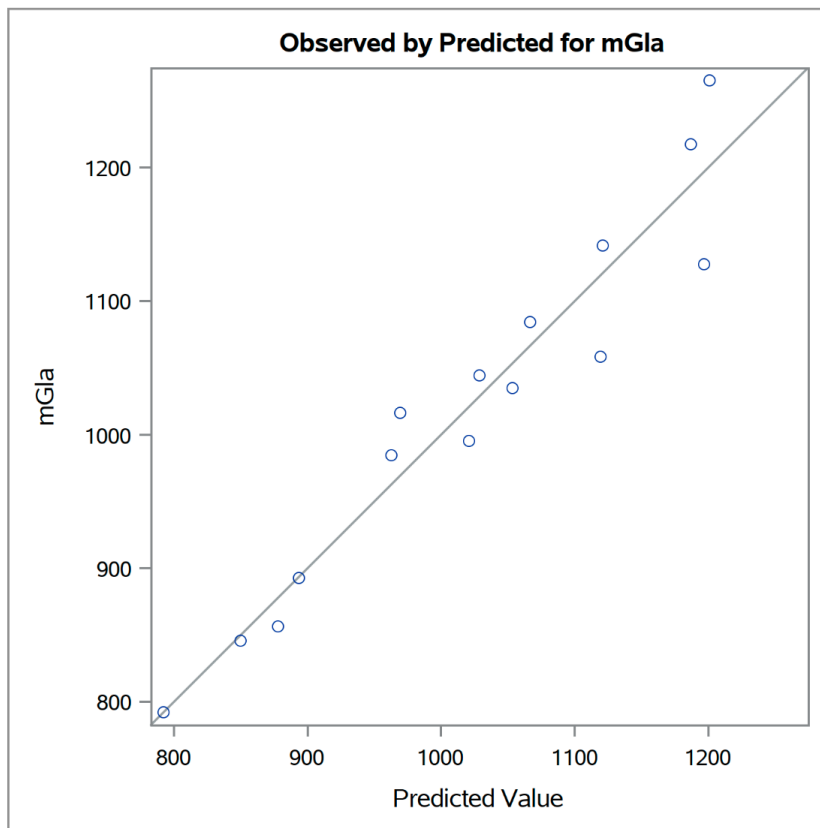


Рисунок 5.4.1. Модель регресії з предикторами, що значущо передбачає рівень MGP у дітей з СГ



Модель регресії також показала, що предиктор спожитий холестерин за даними FFQ® значущо передбачав змінну «Самооцінка» за даними опитувальника KINDL® у нашій вибірці дітей з СГ – модель пояснила 49,55% дисперсії, і було виявлено колективний значущий ефект,  $F = 9,84$ ,  $p = 0,01$ ,  $R^2 = 0,49$ . Подібного зв'язку не спостерігалось в групі співставлення.

## Висновки до розділу 5

Для встановлення діагнозу СГ у дітей поряд з анамнезом і каскадним скринінгом необхідно проводити дослідження ліпідного профілю, оскільки зміни у віці від 5 до 18 років усе ще перебігають субклінічно, а інструментальні дослідження, доступні в рутинній медичній практиці, не дають змоги виявити їх та вчасно розпочати профілактичні або лікувальні заходи.

Зміни ліпідного профілю в педіатричних пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією характеризуються наступним: у віковій категорії 5-9 років високі рівні ЛПНЩ, не-ЛПВЩ і ліп (а), у віковій категорії 10-14 років – високі рівні ЛПНЩ, тригліцеридів, залишкового холестерину, не-ЛПВЩ і ліп (а), у віковій категорії 15-18 років – високі рівні ЛПНЩ, тригліцеридів, не-ЛПВЩ і ліп (а), водночас вікова категорія 10-14 років дітей з СГ продемонструвала найбільш виражені дисліпідемічні зміни. У всіх пацієнтів із СГ був значно знижений рівень білка апоА1, що свідчить про можливі дієтичні порушення у обстеженої групи пацієнтів. У дітей з СГ всіх вікових категорій був значно підвищений рівень ліп (а), що дає змогу рекомендувати його для стратифікації кардіоваскулярного ризику для наших пацієнтів із СГ. Тому, з нашої точки зору, оцінка розширеного ліпідного профілю, що включає апоА1, апоВ і ліп (а) одноразово, для дітей із сімейною гіперхолестеринемією має основоположне значення.

У всіх вікових категоріях дітей з СГ був значно підвищений рівень mGla білка порівняно з групою співставлення [163]. Визначення циркулюючого mGla білка у педіатричних пацієнтів із СГ може бути використане як маркер кальцифікації судинної стінки, що при рівні 751,49 пмоль/л з чутливістю 82,17% та специфічністю 85,87% стратифікує хворих на СГ від здорових однолітків і дає

змогу розробити профілактичні заходи для попередження мікрокальцифікації стінок судин. Визначення рівня dp-uc mGla білка серед пацієнтів із СГ також може стати резервним шляхом зниження серцево-судинної захворюваності та смертності.

Матеріали даного розділу викладені в публікаціях:

1. [163] Marushko TV, Kurilina TV, Kulchytska Ye-EB. (2022). Lipid profile peculiarities and matrix Gla protein concentration in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 8(128): 12–20. doi 10.15574/SP.2022.128.12.

## РОЗДІЛ 6. ДІАГНОСТИЧНО-ПРОФІЛАКТИЧНА ПРОГРАМА ПРИ СПОСТЕРЕЖЕННІ ДІТЕЙ ІЗ ДИСЛІПІДЕМІЄЮ

Попередження розвитку та активна боротьба проти наявних атерогенних факторів ризику у дитячому віці може допомогти знизити рівень захворюваності на серцево-судинні захворювання у дорослих [6].

Аналіз міжнародних досліджень у царині раннього виявлення та профілактики захворювань серцево-судинної системи дозволив виявити певну кількість скринінгових алгоритмів для раннього виявлення дітей з атерогенними факторами ризику при наявності дисліпідемії [1, 4, 14, 67].

Відповідно до отриманих результатів, викладених в цій роботі, був розроблений адаптований поетапний підхід до ведення українських педіатричних пацієнтів з метою раннього виявлення когорти дітей з атерогенними факторами ризику, у тому числі з сімейною гіперхолестеринемією, та своєчасного початку лікувально-профілактичних заходів.

Для досягнення представленої мети було поставлено ряд завдань, а саме: ауксологічна оцінка дітей з СГ, аналіз їхнього харчового профілю, дієтичний комплаєнс, аналіз якості життя, пов'язана зі здоров'ям, оцінка енерговитрат на фізичну активність, особливості розширеного ліпідного профілю, інструментальні дослідження стану серцево-судинної системи дітей з СГ такі як ЕКГ, ЕхоКГ, триплексне сканування загальної сонної артерії з визначення товщини комплексу інтима-медіа та гомілково-плечовий індекс. Також в завдання роботи було покладено визначення рівнів циркулюючого dp-uc mGla білка як маркеру кальцифікації судинної стінки.

Для вирішення поставлених завдань було досліджено 118 дітей із дисліпідемією, віком від 5 до 18 років.

Відповідно критеріям включення, у групу дітей з дисліпідемією, хворих на СГ, ввійшли 15 осіб.

Розроблений підхід складається з послідовних кроків для повного врахування клінічних, лабораторних та інструментальних даних для діагностики

та можливих рекомендацій, що будуть розробленими та запропонованими на індивідуальній основі.

### 6.1. Аналіз історії хвороби та сімейного анамнезу пацієнта

В процесі дослідження був проаналізований анамнез та сімейний анамнез кожного пацієнта, зокрема встановлення наявності випадків у сім'ї пацієнта серцевого нападу, проліковану стенокардію або втручання з приводу ішемічної хвороби (аортокоронарне шунтування, стентування, ангіопластика), випадків раптової серцевої смерті або ішемічного інсульту у віці до 55 років у батьків чи сіблінгів чоловічої статі (дідусь, тато, дядько, брат) або до 65 років у батьків чи сіблінгів жіночої статі (бабуся, мама, тітка, сестра).

Виявлені захворювання у дітей основної групи є фоном для розвитку вторинної дисліпідемії, що обумовлює доцільність більш ретельного обстеження пацієнтів з вищезначеними станами.

У 100% хворих дітей з СГ ( $n = 15$ ) був виявлений обтяжений сімейний анамнез щодо захворювання, що може викликати підвищений ризик розвитку атеросклерозу (сімейна гіперхолестеринемія). Діагноз СГ у обстежених був валідований за допомогою критеріїв Dutch Lipid Clinic Network [107].

Виявлені важливі зміни у сімейному анамнезі та історії хвороби були інкорпоровані у розроблену програму ведення пацієнта з дисліпідемією з метою диференційної діагностики та створення індивідуального підходу до медикаментозної корекції.

### 6.2. Ауксологічна оцінка пацієнта з дисліпідеміями

При антропометричних даних дітей основної групи на момент виявлення дисліпідемії було виявлено, що більше половини дітей основної групи мали гармонійний розвиток у межах вікових антропометричних шкал. Однак слід зауважити, що 35,59% мали надлишкову масу, а 2,54% мали ожиріння, що обумовлює необхідність включення постійного ауксологічного оцінювання пацієнтів з дисліпідеміями.

Оцінювання антропометричних показників вздовж вікових категорій у дітей з СГ виявило, що більшість дітей мають гармонійний фізичний розвиток у межах 60-80%, ожиріння виявляється у кожної 5 дитини вікових категорій 5-9 років та 15-18 років. Кожна 5 дитина вікової категорії 10-14 років має недостатню масу тіла.

### 6.3. Оцінка харчового профілю та дієтичний комплаєнс

За результатами власного дослідження харчового профілю пацієнтів з СГ за допомогою опитувальника FFQ® [109], раціони пацієнтів із СГ у всіх вікових категоріях містили багато nereкомендованих насичених енергією та бідною поживними речовинами їжею.

За результатами ретроспективного аналізу антропометричних даних хворих з СГ, що на момент встановлення діагнозу загалом 6,6% дітей з СГ мали недостатню масу тіла ( $< -1$ ), 13,4% дітей мали надлишкову масу тіла ( $> +1$ ) та 13,4% дітей мали ожиріння ( $> +2$ ).

Після введення дієти CHILD-1 протягом 6 місяців серед усіх обстежених дітей загалом 6,7% дітей мали виражено недостатню масу тіла ( $< -2$ ), 20% дітей мали недостатню масу тіла ( $< -1$ ), 6,6% дітей мали надлишкову масу тіла ( $> +1$ ) та 6,7% дітей мали ожиріння ( $> +2$ ).

Неоптимальні показники фізичного розвитку та зміни лабораторних показників були підґрунтям призначення медичної дієтичної терапії.

Динамічне спостереження за включеними у дослідження дітьми з СГ дозволило виявити оптимізацію фізичного розвитку дітей: тільки біля 13% дітей мали надлишкову масу та ожиріння.

За результатами проведеного дослідження, діти з СГ у всіх вікових категоріях до та після початку дієти недостатньо задовольняють їхні щоденні енергетичні потреби, дефіцит яких може сягати 41,45%. Можна зробити висновок, що пацієнти в усіх вікових категоріях не можуть самостійно досягти збалансованого режиму харчування, що призводить до негармонійної маси. Отже,

вони вимагають більш прискіпливого медичного супроводу та регулярного моніторингу з боку лікаря.

Не дивлячись на призначення CHLD-1 у всіх вікових категоріях не вдалося досягти повного балансу у співвідношеннях макро-, мікронутрієнтів та вітамінів. Рівні середньодобового споживання енергії у ккал, білків, жирів та вуглеводів не відповідали віковим потребам, як і споживання кальцію, йоду, цинку та вітаміну D, причому характер змін різнився між віковими категоріями.

Оцінювання прихильності до дієтичного лікування виявило найбільш позитивні показники у віковій категорії 5-9 років, що може бути пояснене активною участю батьків у дотриманні раціонального харчування. Найбільш розбалансованою була вікова категорія 10-14 років, середньодобове споживання енергії у ккал, білків, жирів та вуглеводів у яких не відповідали віковим потребам та характеризувались як недостатні. Діти вікової категорії 15-18 років свідомо підходили до дотримання дієти, але споживання холестерину перевищувало рекомендоване.

Таким чином, пацієнти з СГ всіх вікових категорій потребують персоніфікованого мультидисциплінарного підходу щодо складу дієти та дієтологічного супроводу для досягнення дієтичного комплаєнсу.

#### 6.4. Якість життя, пов'язана зі здоров'ям та енерговитрати на фізичну активність

За результатом аналізу показників опитувальника KINDL® [112] показники загальної якості життя пацієнтів із СГ і здорових однолітків статистично не відрізнялися. Тобто, обстежені діти з СГ та група співставлення були порівняно однаково задоволені своєю якістю життя. Можна зробити висновок, що обстежені 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. У зв'язку з цим, у дітей з СГ можуть виникнути значні проблеми зі здоров'ям у подальшому, тому формування

здорової поведінки, навчання та інформованість є ключовою складовою роботи з такими пацієнтами.

Важливо зазначити наявність сильного негативного зв'язку сегмента «Самооцінка» та спожитого холестерину за FFQ® ( $r = -0,89$ ;  $p = 0,01$ ), що було інтерпретовано як наявність зворотного впливу спожитого холестерину на суб'єктивну самооцінку дитини. Також серед обстежених дітей була відмічена наявність сильного позитивного зв'язку сегмента «Фізичне благополуччя» з середньодобовим споживанням енергії (ккал) ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,03$ ), що було оцінено як можливий прямий зв'язок кількості спожитих калорій з рівнем оцінки свого фізичного здоров'я. Виявлені особливості свідчать про погляд дитини на своє життя через призму хвороби.

Аналіз даних опитувальника фізичної активності C(Y)PAQ [113] продемонстрував, що група пацієнтів віком 5-9 років із середнім рівнем фізичної активності витрат енергії була найбільш фізично активною серед усіх обстежених дітей. Усі інші вікові категорії пацієнтів характеризувалися середньо-низьким рівнем витрат енергії на фізичну активність з тенденцією до низького. У дітей з СГ часткова кореляція за Пірсоном при контролі змінної маси виявила сильний негативний зв'язок віку та енерговитрат на фізичну активність (PAEEq) ( $r = -0,73$ ;  $p = 0,02$ ), що може бути інтерпретовано як тенденція до зниження витрат на фізичну активність з віком незалежно від маси обстеженої дитини. Також можна зазначити наявність сильного позитивного зв'язку сегменту «Друзі» з енерговитратами на фізичну активність (PAEEq) ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,02$ ) та сильний позитивний зв'язок загальної оцінки якості життя та енерговитратами на фізичну активність (PAEEq) ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,04$ ), що може бути трактовано як наявність впливу зовнішніх факторів таких як контакти з однолітками та суб'єктивний стан здоров'я на рівень енерговитрат на фізичну активність.

Таким чином, згідно з даними, отриманими за допомогою опитувальника фізичної активності C(Y)PAQ, усі пацієнти мають доволі низькі рівні енерговитрат на фізичну активність, що може негативно впливати на їхнє фізичне та ментальне благополуччя як у теперішній час, так і в наступні періоди життя та

що може свідчити про недостатню мотивацію у дітей сучасного соціуму до активного способу життя в цілому. Пацієнти з СГ є вразливою категорією щодо їхнього серцево-судинного ризику та потребують стимуляції та мотивації дотримуватись мінімально необхідної фізичної активності.

#### 6.5. Визначення розширеного ліпідного профілю, рівня dp-uc mGla білка та інструментальні дослідження

Зміни ліпідного профілю в обстежених педіатричних пацієнтів із СГ характеризуються наступним: у віковій категорії 5-9 років високі рівні ЛПНЩ, не-ЛПВЩ і ліп (а), у віковій категорії 10-14 років – високі рівні ЛПНЩ, тригліцеридів, залишкового холестерину, не-ЛПВЩ і ліп (а), у віковій категорії 15-18 років – високі рівні ЛПНЩ, тригліцеридів, не-ЛПВЩ і ліп (а), водночас вікова категорія 10-14 років дітей з СГ продемонструвала найбільш виражені дисліпідемічні зміни. У всіх пацієнтів із СГ був значно знижений рівень білка апоА1. У всіх вікових категорій дітей з СГ був значно підвищений рівень ліп (а), що дає змогу рекомендувати його для стратифікації кардіоваскулярного ризику для наших пацієнтів із СГ. Тому, з нашої точки зору, оцінка розширеного ліпідного профілю, що включає апоА1, апоВ і ліпопротеїн (а) одноразово, для дітей із сімейною гіперхолестеринемією має основоположне значення.

У всіх вікових категоріях дітей з СГ був значно підвищений рівень mGla білка порівняно з групою співставлення. Визначення циркулюючого mGla білка у педіатричних пацієнтів із СГ може бути використане як маркер кальцифікації судинної стінки, що при рівні 751,49 пмоль/л з чутливістю 82,17% та специфічністю 85,87% стратифікує хворих на СГ від здорових однолітків і дає змогу розробити профілактичні заходи для попередження мікрокальцифікації стінок судин. Визначення рівня dp-uc mGla білка серед пацієнтів із СГ як предиктору кальцифікації стінок судин також може стати резервним шляхом зниження серцево-судинної захворюваності та смертності.



Було проведено множинний лінійний регресійний аналіз, щоб перевірити, чи вік і кількість спожитого холестерину відповідно до даних FFQ® значущо передбачають змінну mGla білка в основній групі.

Підігнана регресійна модель мала такий вигляд: рівень mGla білка =  $593,65 + 19,16 \cdot (\text{вік у роках}) + 0,70 \cdot (\text{спожитий холестерин у мг})$ . Модель регресії показала, що предиктори пояснили 91,01% дисперсії, і було виявлено колективний значущий ефект,  $F = 46,56$ ,  $p < 0,0001$ ,  $R^2 = 0,91$ . Окремі предиктори дали наступні результати: вік ( $\beta = 19,16$ ,  $t = 4,23$ ,  $p = 0,0039$ ) та спожитий холестерин ( $\beta = 0,70$ ,  $t = 5,13$ ,  $p = 0,0013$ ). Подібної залежності в групі співставлення не спостерігалось. Можна стверджувати, що у дітей з СГ експозиція підвищеним рівнем холестерину протягом довшого періоду часу достовірно відповідає більш високим рівням маркера кальцифікації судин – mGla білку.

Товщина комплексу інтима-медіа сонної артерії з двох боків у всіх вікових категоріях дітей з СГ та групи співставлення не перевищувала граничного рівня у 0,9 мм, водночас статистично значуще р-значення для різниці у товщини кІМ зліва було виявлено у дітей з СГ у віковій категорії 15-18 років ( $t = -3,08$ ;  $p = 0,001$ ; 95% ДІ [-6,44; -0,84]).

Під час обстеження в усіх вікових категоріях дітей з СГ не було виявлено відхилень від вікової норми по даним вимірів артеріального тиску, ехокардіографічним показникам та гомілково-брахіального індексу, що говорить про відсутність доказів наявності ознак серцевого та васкулярного макроремоделювання в нашій вибірці пацієнтів з СГ.

Таким чином, для встановлення діагнозу СГ у дітей поряд з анамнезом і каскадним скринінгом необхідно проводити дослідження ліпідного профілю, оскільки зміни у віці від 5 до 18 років усе ще перебігають субклінічно, а інструментальні дослідження, доступні в рутинній медичній практиці, не дають змоги виявити їх та вчасно розпочати профілактичні або лікувальні заходи.

## 6.6. Лікувальна схема

Проведене лікувально-діагностичне втручання представлене на рисунку 6.6.1.

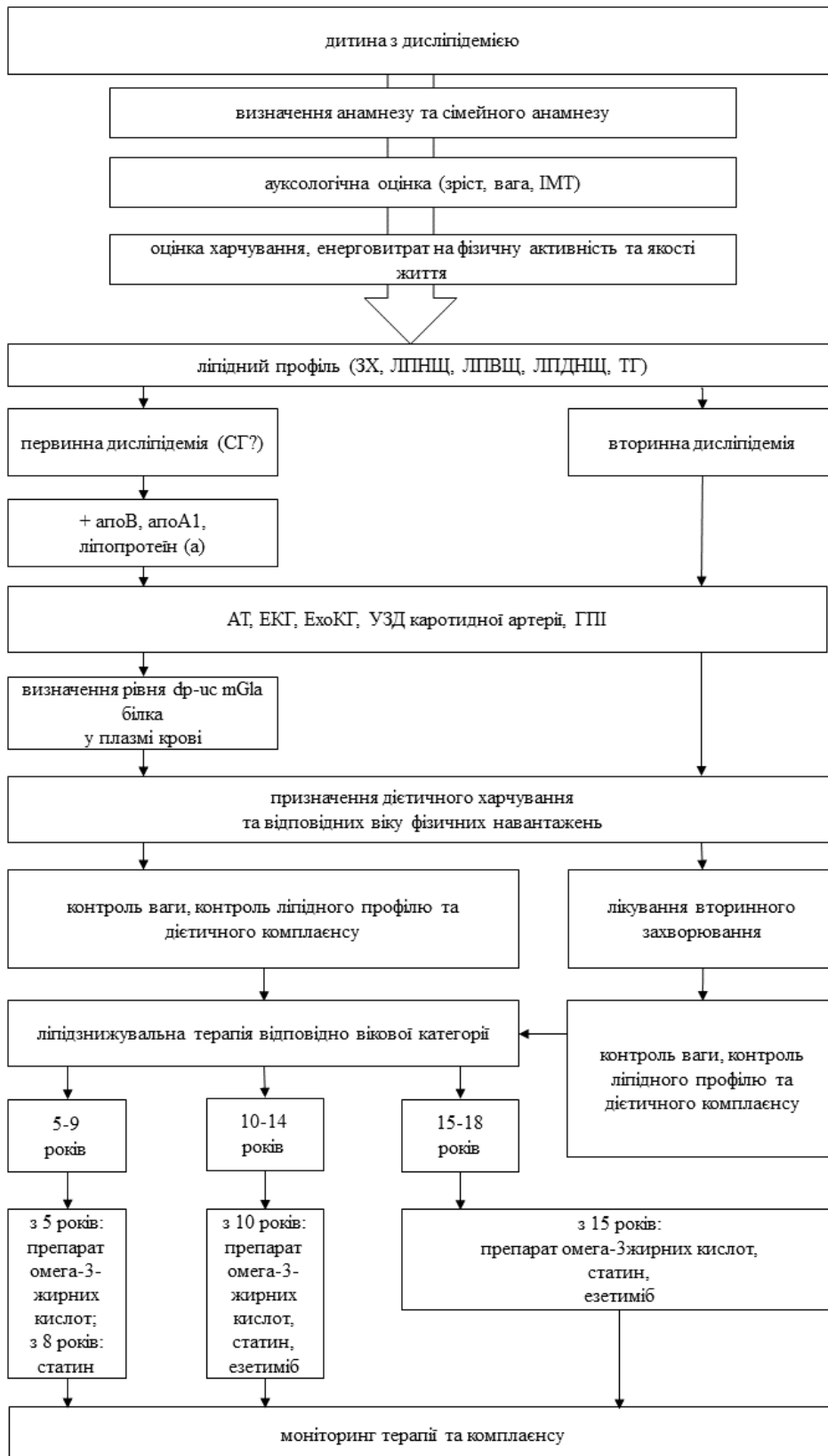


Рисунок 6.6.1. Алгоритм проведеного лікувально-діагностичного втручання

Загалом усім дітям з СГ в рамках терапевтичного втручання була призначена дієта CHILD-1. Згідно рекомендацій АНА [4], з віку 8 років призначались також інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини). У індивідуальному порядку вирішувалась комбінована терапія «статин + езетиміб», що є дозволеним FDA [165] з віку 10 років та у дівчат, що досягли менархе. Розподіл видів призначеного лікування за віковою категорією дітей з СГ показаний на рисунку 6.6.1.

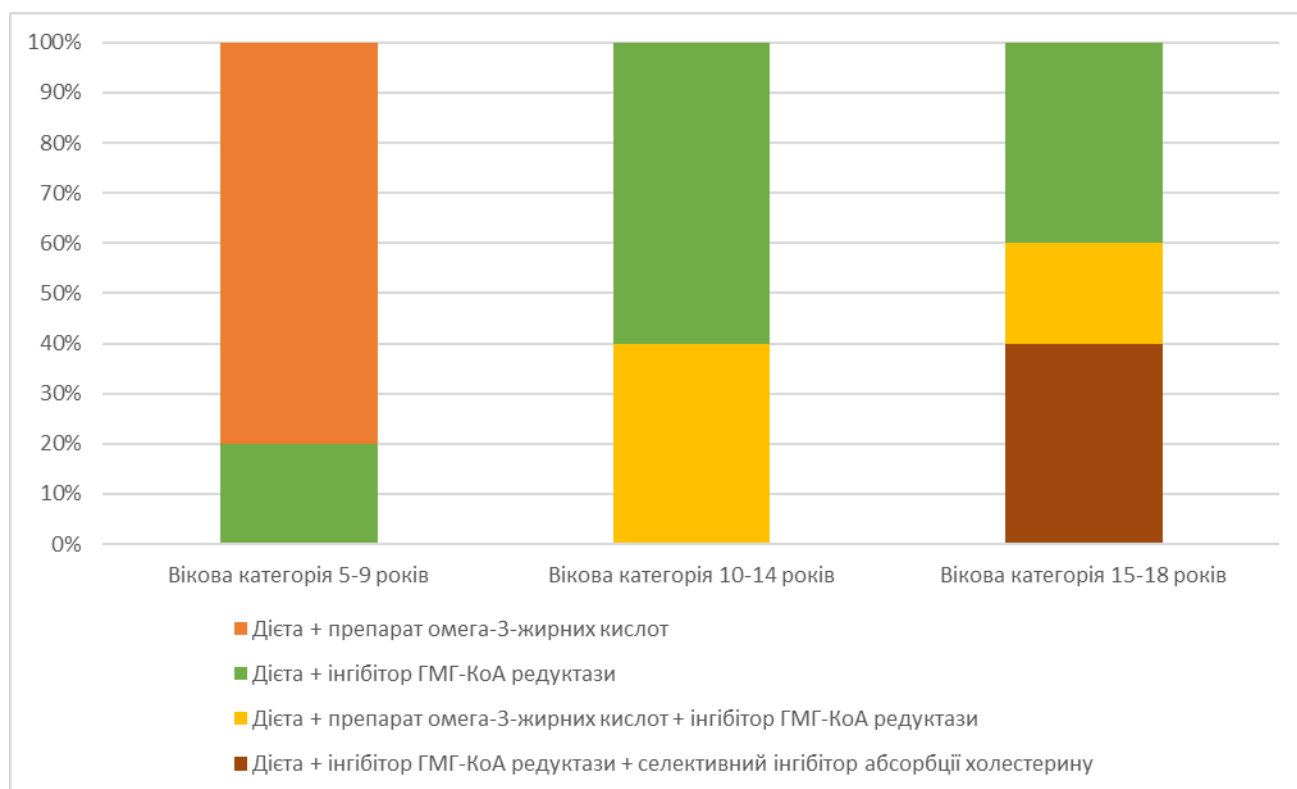


Рисунок 6.6.1. Розподіл видів призначеного лікування за віковою категорією у дітей з СГ, %

При розподілі за віковою категорією, в усіх дітей вікової категорії 5-9 років частиною призначеного лікування була дієта CHILD-1. 80% хворих вікової категорії 5-9 років отримували дієту та препарат омега-3-жирних кислот. 20% хворих отримували дієту та інгібітор ГМГ-КоА-редуктази.

Усі діти вікової категорії 10-14 років дотримувались дієтичних рекомендацій. 60% хворих отримували дієту та інгібітор ГМГ-КоА-редуктази. 40% хворих отримували дієту, препарат омега-3-жирних кислот та інгібітор ГМГ-КоА-редуктази.

Усім дітям вікової категорії 15-18 років була призначена дієта. 40% хворих отримували дієту та інгібітор ГМГ-КоА-редуктази. 20% хворих отримували дієту, препарат омега-3-жирних кислот та інгібітор ГМГ-КоА-редуктази. 40% отримували дієту, інгібітор ГМГ-КоА-редуктази та селективний інгібітор абсорбції холестерину.

Цільові рівні ЛПНЩ для перевірки досягання комплаєнсу визначались щодо віку дитини [81]. На рисунку 6.6.2 продемонстровано індивідуальний комплаєнс щодо досягнення цільових значень ЛПНЩ після введення дієтичного харчування та лікування у віковій категорії 5-9 років.

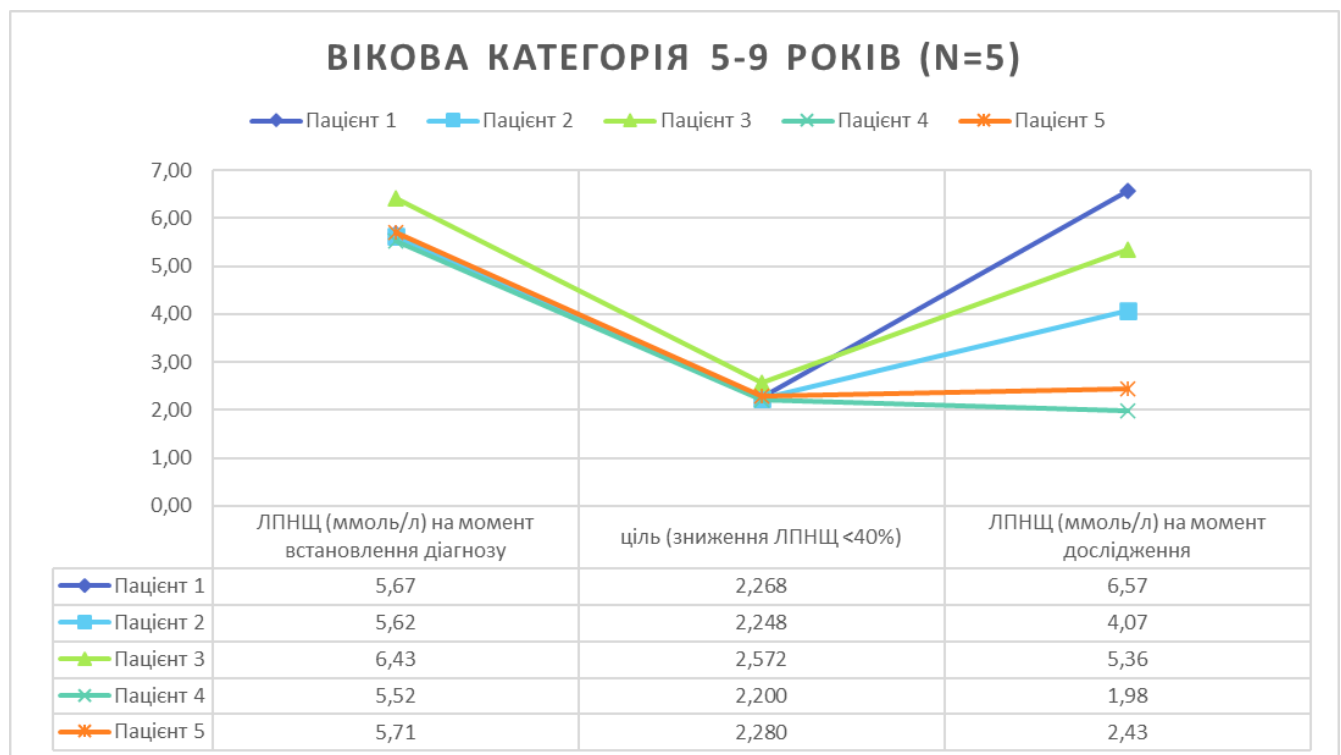


Рисунок 6.6.2. Індивідуальний комплаєнс пацієнтів у віковій категорії 5-9 років щодо цільового рівня ЛПНЩ

Таким чином, у віковій категорії 5-9 років лише 20% хворих досягли цільового значення ЛПНЩ за умови, що у цій віковій категорії було досягнуто дієтичний комплаєнс щодо добового споживання холестерину <300 мг/день, у складі дієти була достатня кількість білків, перевищено рекомендовану CHLD-1 кількість жирів та білків, та відмічався середній рівень енерговитрат на фізичну активність.

У віковій категорії 10-14 років 60% хворих з СГ досягли цільового значення ЛПНЩ (рисунок 6.6.3.). В цій віковій категорії було досягнуто дієтичний комплаєнс щодо добового споживання холестерину <300 мг/день, у складі дієти була недостатня кількість білків, жирів та вуглеводів відносно рекомендованих CHILD-1 значень, та відмічався середньо-низький рівень енерговитрат на фізичну активність.

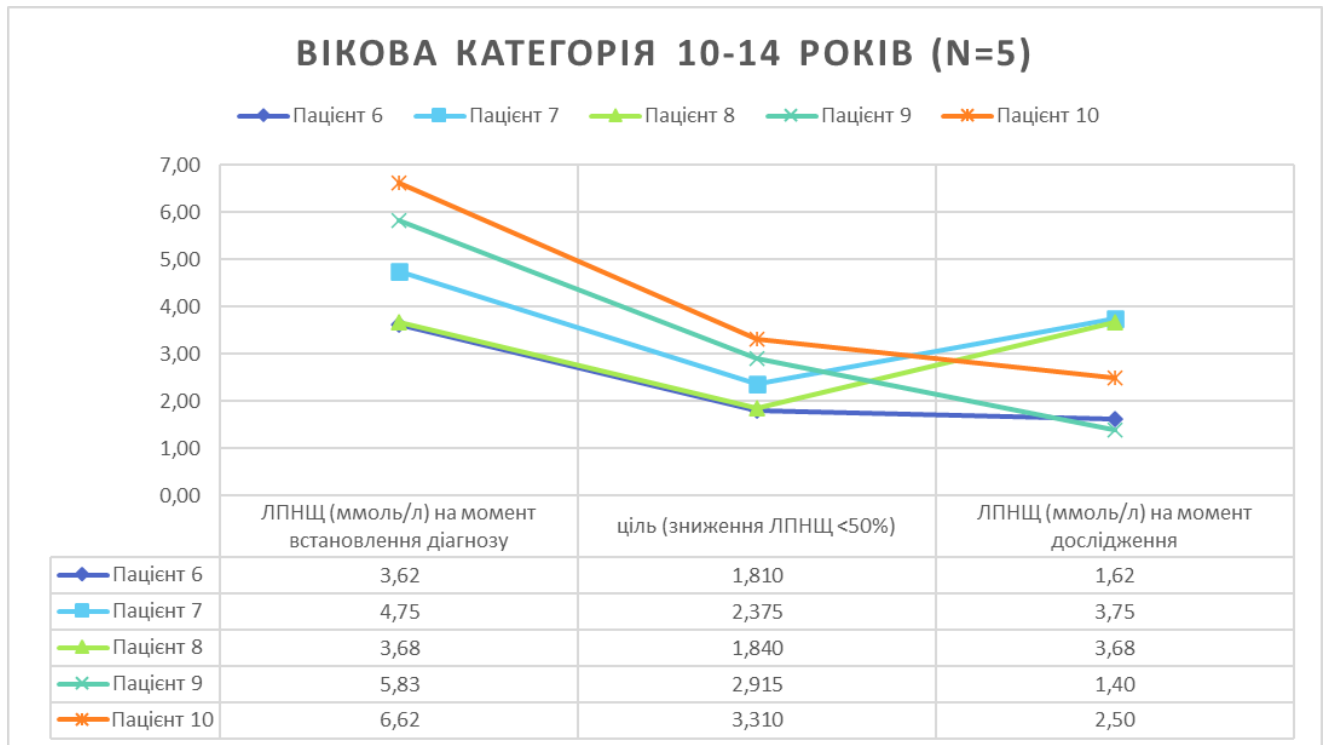


Рисунок 6.6.3. Індивідуальний комплаєнс пацієнтів у віковій категорії 10-14 років щодо цільового рівня ЛПНЩ

У віковій категорії 15-18 років у дітей з СГ 60% дітей з СГ досягли цільових значень ЛПНЩ (рисунок 6.6.4). В віковій категорії 15-18 років не було досягнуто дієтичний комплаєнс щодо добового споживання холестерину <300 мг/день, у складі дієти була достатня кількість білків, жирів та вуглеводів відносно рекомендованих CHILD-1 значень, та відмічався середньо-низький рівень енерговитрат на фізичну активність.

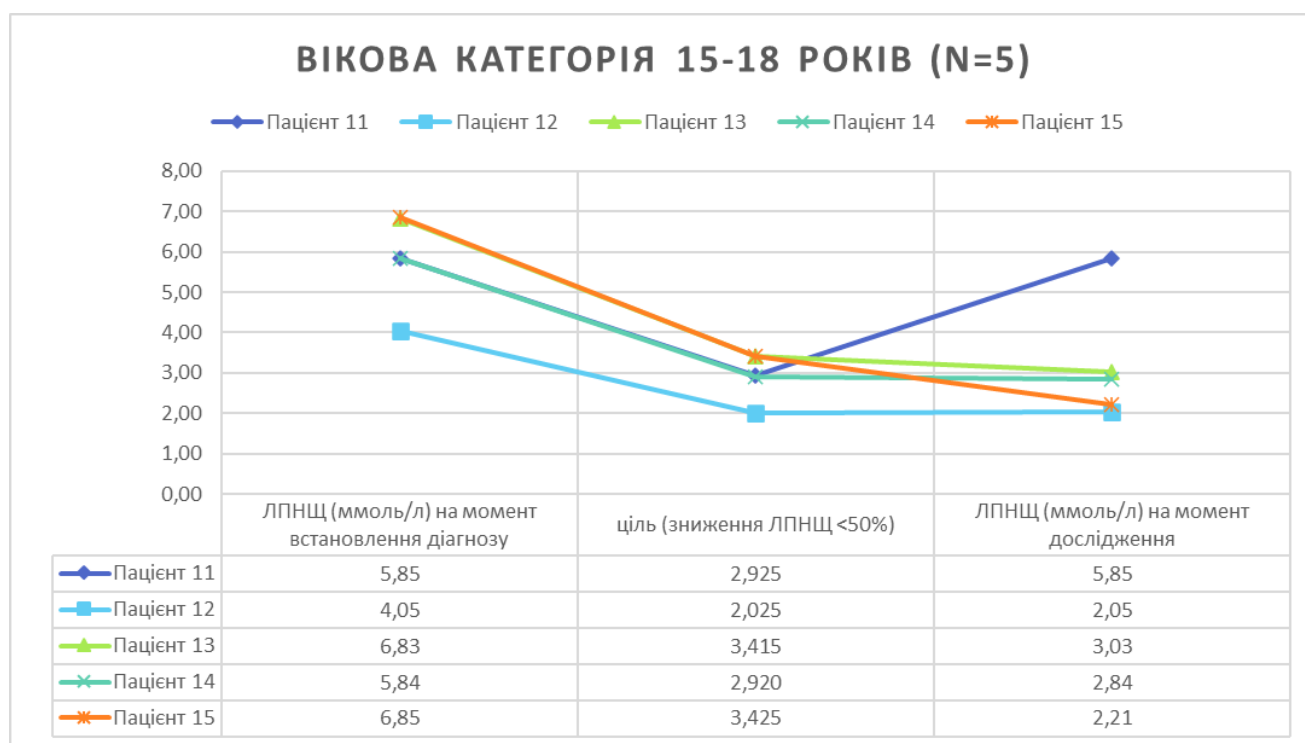


Рисунок 6.6.4. Індивідуальний комплаєнс пацієнтів у віковій категорії 15-18 років щодо цільового рівня ЛПНЩ

Логістичний регресійний покроковий аналіз з включенням був проведений для вивчення впливу змінної наявності статинів у лікувальній схемі на змінну цільовий рівень ЛПНЩ для прогнозування значення досягнення цільового рівня ЛПНЩ. Логістичний регресійний аналіз показав, що модель в цілому є статистично значущою ( $\text{Chi}^2(3) = 7,07, p < 0,01, n = 15$ ), з позитивним коефіцієнтом змінної  $b$  1,34 ( $p = 0,02$ ). Відношення шансів (*odds ratio*) для змінної статинів було 3,82 (рисунок 6.6.5).

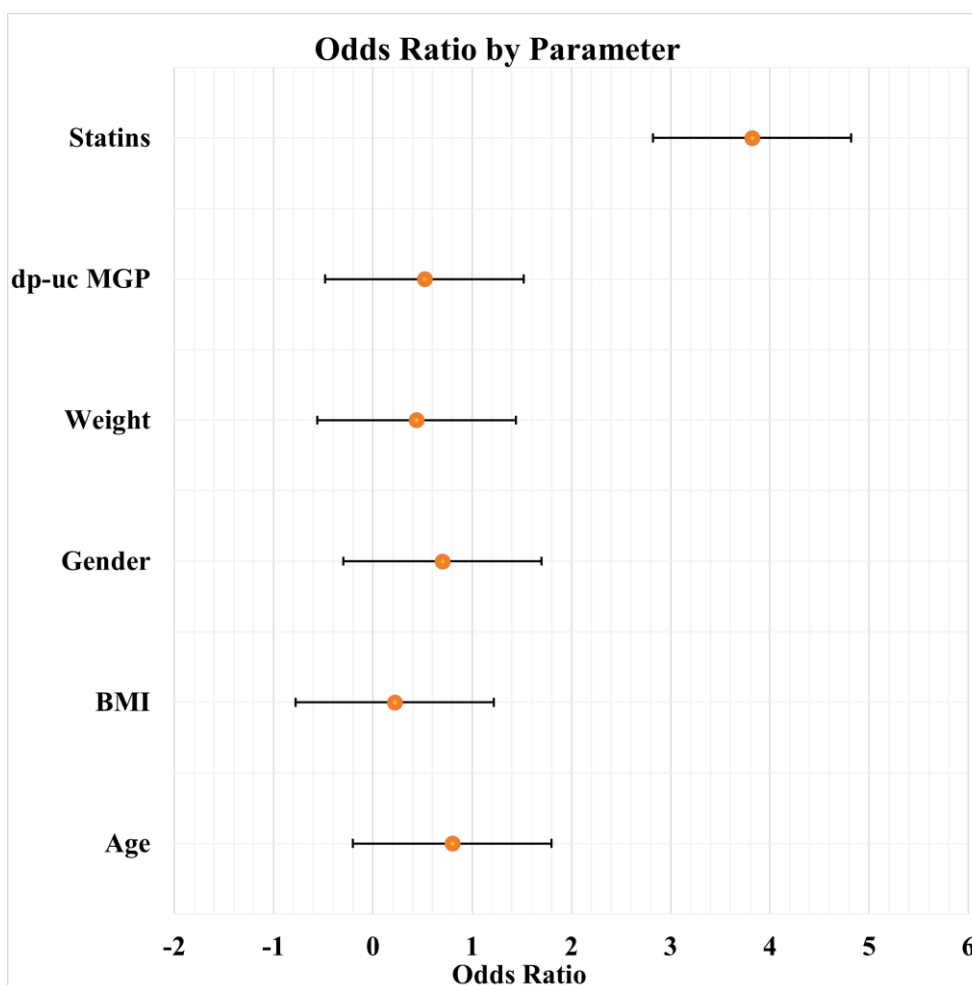


Рисунок 6.6.5. Розподіл відношення шансів у моделі прогнозування досягнення цільового рівня ЛПНЩ

Таким чином, можна зробити висновок, що наявність статинів у лікувальній схемі у 3,82 рази підвищувало вірогідність, що залежна змінна має значення «досягнення цільового рівня ЛПНЩ». Змінна «енерговитрати на фізичну активність» демонструвала тенденцію до набуття впливу на досягнення цільового рівня ЛПНЩ ( $p = 0,14$ ).

#### Висновки до розділу 6

У дитячій популяції дисліпідемія може посилюватися кількома факторами, такими як нездорове харчування, недостатня фізична активність та генетична схильність, серед інших. Серед генетичних станів, які становлять значний ризик, сімейна гіперхолестеринемія виділяється як основний фактор, що сприяє розвитку

атеросклерозу. Сімейна гіперхолестеринемія (СГ) – це генетичне захворювання, яке спричиняє пожиттєво високий рівень холестерину ЛПНЩ в крові та значно підвищує ризик серцевих захворювань. Діти з СГ мають підвищений ризик розвитку серцевих захворювань вже з раннього віку. Тому існує потреба у створенні персоналізованої лікувально-профілактичної програми для дітей з СГ, спрямованої на контроль рівня холестерину ЛПНЩ та зниження кардіоваскулярного ризику.

Ця програма повинна включати регулярні скринінги рівня холестерину, зміни способу життя, такі як здорове харчування та фізична активність, а також адекватне медикаментозне лікування.

Раннє виявлення та лікування СГ у дітей може допомогти запобігти серйозним ускладненням у подальшому житті.



## ВИСНОВКИ

1. Атеросклеротичні зміни починаються у ранньому дитинстві та прискорюються у деяких групах високого кардіоваскулярного ризику, таких як діти з сімейною гіперхолестеринемією. Середній вік встановлення діагнозу СГ в обстеженій популяції становив  $11,6 \pm 4,06$  років, у той час як запропонована сучасною літературою лікувальна модель рекомендує найбільш сприятливий вік початку лікування 8-10 років, отже удосконалення діагностики та розробка профілактично-лікувальних заходів щодо уражень серцево-судинної системи у дітей з дисліпідеміями на основі оцінки клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних впливу атерогенних факторів є актуальною проблемою.

2. У всіх вікових категоріях рівні середньодобового споживання енергії у ккал, білків, жирів та вуглеводів не відповідали віковим потребам, як і споживання кальцію, йоду, цинку та вітаміну Д, причому характер змін різнився між віковими категоріями. При введенні дієти CHILD-1 не вдалося досягти повного балансу у співвідношеннях макро-, мікронутрієнтів та вітамінів. Оцінювання прихильності до дієтичного лікування виявило найбільш позитивні показники у віковій категорії 5-9 років за рахунок активної участі батьків у дотриманні раціонального харчування. Найбільш розбалансованою була вікова категорія 10-14 років, середньодобове споживання енергії у ккал, білків, жирів та вуглеводів у яких не відповідали віковим потребам та характеризувались як недостатні. Діти вікової категорії 15-18 років свідомо підходили до дотримання дієти, але споживання холестерину перевищувало рекомендоване.

3. Показники загальної якості життя пацієнтів із СГ і здорових однолітків за опитувальником KINDL® статистично не відрізнялися. Обстежені пацієнти з СГ вважали себе здоровими або майже здоровими, що свідчить про недооцінку свого стану з наступним розвитком низького комплаєнсу до рекомендованих профілактичних і лікувальних заходів. 100% пацієнтів з дисліпідемією мають в середньому низький рівень енерговитрат на фізичну активність за

опитувальником C(Y)PAQ® ( $> 2127,86$  кДж/тиждень), що слід враховувати при розробці профілактично-лікувальних рекомендацій.

4. Ліпідний профіль у дітей із сімейною гіперхолестеринемією у віковій категорії 5-9 років характеризується високою концентрацією ЛПНЩ ( $5,33 \pm 1,25$  ммоль/л) та не-ЛПВЩ ( $5,66 \pm 1,30$  ммоль/л), у віковій категорії 10-14 років – високим рівнем ЛПНЩ ( $3,02 \pm 1,21$  ммоль/л), ТГ ( $1,47 \pm 0,86$  ммоль/л), залХ ( $2,53 \pm 4,04$  ммоль/л) та не-ЛПВЩ ( $3,29 \pm 1,46$  ммоль/л), у віковій категорії 15-18 років – високим вмістом ЛПНЩ ( $3,44 \pm 1,66$  ммоль/л), ТГ ( $1,14 \pm 0,46$  ммоль/л) та не-ЛПВЩ ( $3,96 \pm 1,68$  ммоль/л). У всіх пацієнтів із СГ був значно знижений рівень білка апоА1 ( $< 1,0$  ммоль/л) та значно підвищений рівень ліп (а) ( $> 30$  мг/дл), що дає змогу рекомендувати його для стратифікації кардіоваскулярного ризику для пацієнтів із СГ.

5. У пацієнтів із СГ була достовірно підвищена концентрація mGla білка порівняно з групою співставлення. Концентрація циркулюючого mGla білка у дітей з СГ  $\geq 751,49$  пмоль/л з чутливістю 82,17% та специфічністю 85,87% може бути використана як маркер кальцифікації судинної стінки, що стратифікує хворих на СГ і дає змогу своєчасно запровадити профілактичні заходи для попередження мікрокальцифікації стінок судин.

6. Лікувально-профілактична програма, розроблена згідно результатам дослідження, включає аукологічну 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, триплексне сканування загальної сонної артерії з визначення товщини комплексу інтими-медіа, гомілково-плечовий індекс, визначення рівнів циркулюючого dp-us mGla білка як маркеру кальцифікації судинної стінки, дає змогу призначення диференційованої медикаментозної корекції виявлених порушень для запобігання прогресування ураження серцево-судинної системи. Включення статинів у лікувальну схему в

3,82 рази підвищувало вірогідність досягнення цільового рівня ліпопротеїдів низької щільності та зниженню кардіоваскулярного ризику.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В умовах первинної ланки надання медичної допомоги рекомендовано використання програми обстеження дітей з дисліпідемією, яка складається з ауксологічної оцінки дітей, аналізу харчового профілю і дієтичного комплаєнсу до дієти CHILD-1, аналізу якості життя за опитувальником KINDL®, оцінки енерговитрат на фізичну активність за C(Y)PAQ®, визначення характеру змін розширеного ліпідного профілю, інструментального дослідження стану серцево-судинної системи (ЕКГ, ЕхоКГ), триплексного сканування загальної сонної артерії з визначенням товщини комплексу інтима-медіа, гомілково-плечового індексу, а також концентрації циркулюючого dp-uc mGla білка, як маркеру кальцифікації судинної стінки. Запропонована програма дає змогу диференційованої індивідуалізованої медикаментозної корекції виявлених порушень для запобігання прогресування ураження серцево-судинної системи.
2. Для всіх дітей у віці 7 років та дітям із групи ризику на наявність дисліпідемії з 2 років життя рекомендовано проводити первинне визначення ліпідного профілю з визначенням показників ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, залХ, ТГ та не-ЛПВЩ.
3. Дітям з дисліпідемією рекомендовано призначити медичну дієтичну терапію CHILD-1 з аналізом раціону, уточненням забезпеченості організму пацієнтів основними нутрієнтами і корекцією 1 раз на рік. Особливу увагу звернути на споживання кальцію, цинку, йоду та вітаміну D, з наступною харчовою корекцією мінералів та вітамінів.
4. Рекомендовано проводити визначення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, та рівня енерговитрат на фізичну активність 1 раз на рік за допомогою опитувальників KINDL® та C(Y)PAQ® для пацієнтів із дисліпідемією, що допоможе своєчасно виявити фактори зниження комплаєнсу до рекомендацій та скорегувати фізичну активність відповідно віковим нормам.

5. Дітям із сімейною гіперхолестеринемією окрім ліпідного профілю рекомендовано визначити рівень білка апоА1 ( $<1$  ммоль/л) та рівень ліп (а) ( $>30$  мг/дл) для стратифікації кардіоваскулярного ризику.
6. Пацієнтам з СГ рекомендовано визначати рівень mGla білка, як маркера кальцифікації судинної стінки, що при рівні  $\geq 751,49$  пмоль/л з чутливістю 82,17% та специфічністю 85,87% стратифікує хворих на СГ від здорових однолітків і дає змогу розробити своєчасні профілактичні заходи для попередження мікрокальцифікації стінок судин та стати резервним шляхом зниження серцево-судинної захворюваності.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kavey RE. Dyslipidemia in children and adolescents: Definition, screening, and diagnosis. In: Post TW, editor. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; [cited April 19, 2023]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/dyslipidemia-in-children-and-adolescents-definition-screening-and-diagnosis>
2. McCrindle BW, American Heart Association Writing Group, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, et al. Summary of the American Heart Association's scientific statement on drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2007;27(5):982–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.143644>
3. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound: Evidence from Intravascular ultrasound. *Circulation* [Internet]. 2001;103(22):2705–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.103.22.2705>
4. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* [Internet]. 2019;139(13):e603–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000618>
5. Balder JW, Lansberg PJ, Hof MH, Wiegman A, Hutten BA, Kuivenhoven JA. Pediatric lipid reference values in the general population: The Dutch lifelines cohort study. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2018;12(5):1208–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2018.05.011>
6. Pourebrahim R, Fakhrzadeh H, Bandarian F, Tabatabaie O, Noori M, Djalilpour F, et al. Household cardiovascular screening of high-risk families: a school-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 2006;13(2):229–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjr.0000214605.53372.62>
7. Urbina EM, de Ferranti SD. Lipid screening in children and adolescents. *JAMA* [Internet]. 2016;316(6):589. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.9671>

8. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, Gray Jerome W, Linton EF, Song WL, et al. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. MDText.com; 2019.
9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* [Internet]. 2013;34(45):3478–90a. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh273>
10. Khera AV, Won H-H, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016;67(22):2578–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.520>
11. Nielsen TRH, Lausten-Thomsen U, Fonvig CE, Bøjsøe C, Pedersen L, Bratholm PS, et al. Dyslipidemia and reference values for fasting plasma lipid concentrations in Danish/North-European White children and adolescents. *BMC Pediatr* [Internet]. 2017;17(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-017-0868-y>
12. van der Ende MY, Hartman MHT, Hagemeyer Y, Meems LMG, de Vries HS, Stolk RP, et al. The LifeLines Cohort Study: Prevalence and treatment of cardiovascular disease and risk factors. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017;228:495–500. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.061>
13. Kelishadi R, Haghdoost AA, Moosazadeh M, Keikha M, Aliramezany M. A systematic review and meta-analysis on screening lipid disorders in the pediatric age group. *J Res Med Sci* [Internet]. 2015;20(12):1191–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/1735-1995.172989>
14. Olson M, Chambers M, Shaibi G. Pediatric markers of adult cardiovascular disease. *Curr Pediatr Rev* [Internet]. 2017;13(4):255–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/1573396314666180117092010>
15. Cardiovascular diseases [Internet]. Who.int. [cited 2023 May 29]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>
16. WHO methods and data sources for country-level causes of death [Internet]. Who.int. 2020 [cited 2023 May 29]. Available from:

[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghc2019\\_cod\\_methods.pdf?sfvrsn=37bcfac\\_5](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghc2019_cod_methods.pdf?sfvrsn=37bcfac_5)

17. Kim S-A, Park KH, Woo S, Kim YM, Lim HJ, Park W-J. Vascular alterations preceding arterial wall thickening in overweight and obese children. *J Clin Med* [Internet]. 2022;11(12):3520. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11123520>

18. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2000;72(5 Suppl):1307S-1315S. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/72.5.1307s>

19. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* [Internet]. 1998;338(23):1650–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199806043382302>

20. WHO guideline: Integrated management of children in all their diversity with obesity [Internet]. Who.int. [cited 2023 May 29]. Available from: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/12/06/default-calendar/who-guideline-integrated-management-of-children-in-all-their-diversity-with-obesity>

21. Reese J, Roman MJ, Deen J, Ali T, Cole S, Devereux RB, et al. Abstract P040: Dyslipidemia and the incidence of subclinical and clinical cardiovascular disease in adolescents and young adults: The strong heart family study (SHFS). *Circulation* [Internet]. 2022;145(Suppl\_1). Available from: [http://dx.doi.org/10.1161/circ.145.suppl\\_1.p040](http://dx.doi.org/10.1161/circ.145.suppl_1.p040)

22. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* [Internet]. 2011;128 Suppl 5(Supplement\_5):S213-56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>



23. International classification of diseases, tenth revision, clinical modification (ICD-10-CM) [Internet]. Cdc.gov. 2022 [cited 2023 May 29]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd-10-cm.htm>
24. Alonso R, Perez de Isla L, Muñiz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL, Mata P. Familial hypercholesterolaemia diagnosis and management. *Eur Cardiol* [Internet]. 2018;13(1):14–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.15420/ecr.2018:10:2>
25. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child* [Internet]. 2012;97(3):272–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2011-300081>
26. Thongtang N, Sukmawan R, Llanes EJB, Lee Z-V. Dyslipidemia management for primary prevention of cardiovascular events: Best in-clinic practices. *Prev Med Rep* [Internet]. 2022;27(101819):101819. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.101819>
27. Honicky M, Cardoso SM, de Lima LRA, Silva DAS, de Lima TR, Back I de C, et al. Clusters of lifestyle behaviors associated with atherosclerosis risk factors in children and adolescents with congenital heart disease: Floripa CHild Study. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. 2023;48(3):231–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1139/apnm-2022-0091>
28. Pederiva C, Capra ME, Biasucci G, Banderali G, Fabrizi E, Gazzotti M, et al. Lipoprotein(a) and family history for cardiovascular disease in paediatric patients: A new frontier in cardiovascular risk stratification. Data from the LIPIGEN paediatric group. *Atherosclerosis* [Internet]. 2022;349:233–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.021>
29. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2018;17(1):122. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>

30. Funtikova AN, Navarro E, Bawaked RA, Fító M, Schröder H. Impact of diet on cardiometabolic health in children and adolescents. *Nutr J* [Internet]. 2015;14(1):118. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12937-015-0107-z>
31. Patni N, Ahmad Z, Wilson DP. Genetics and Dyslipidemia. *MDText.com*; 2023.
32. Stankiewicz M, Pieszko M, Sliwińska A, Małgorzewicz S, Wierucki Ł, Zdrojewski T, et al. Obesity and diet awareness among Polish children and adolescents in small towns and villages. *Cent Eur J Public Health* [Internet]. 2014;22(1):12–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.21101/cejph.a3813>
33. McBean LD, Speckmann EW. An interpretive review: Diet in early life and the prevention of atherosclerosis. *Pediatr Res* [Internet]. 1974;8(10):837–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-197410000-00004>
34. Kaikkonen JE, Mikkilä V, Magnussen CG, Juonala M, Viikari JSA, Raitakari OT. Does childhood nutrition influence adult cardiovascular disease risk?--insights from the Young Finns Study. *Ann Med* [Internet]. 2013;45(2):120–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2012.671537>
35. Rocha NP, Milagres LC, Longo GZ, Ribeiro AQ, Novaes JF de. Association between dietary pattern and cardiometabolic risk in children and adolescents: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2017;93(3):214–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2017.01.002>
36. Vos MB, Kaar JL, Welsh JA, Van Horn LV, Feig DI, Anderson CAM, et al. Added sugars and cardiovascular disease risk in children: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2017;135(19):e1017–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000439>
37. Aghayan M, Asghari G, Yuzbashian E, Dehghan P, Khadem Haghghian H, Mirmiran P, et al. Association of nuts and unhealthy snacks with subclinical atherosclerosis among children and adolescents with overweight and obesity. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2019;16(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12986-019-0350-y>
38. Capra ME, Pederiva C, Viggiano C, De Santis R, Banderali G, Biasucci G. Nutritional approach to prevention and treatment of cardiovascular disease in childhood.

- Nutrients [Internet]. 2021;13(7):2359. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13072359>
39. Guidi J, Lucente M, Sonino N, Fava GA. Allostatic load and its impact on health: A systematic review. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2021;90(1):11–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000510696>
40. Moser MA, Chun OK. Vitamin C and heart health: A review based on findings from epidemiologic studies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016;17(8):1328. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17081328>
41. Rajakumar K, Moore CG, Khalid AT, Vallejo AN, Virji MA, Holick MF, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on vascular and metabolic health of vitamin D-deficient overweight and obese children: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2020;111(4):757–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqz340>
42. Han J, Zhao C, Cai J, Liang Y. Comparative efficacy of vitamin supplements on prevention of major cardiovascular disease: Systematic review with network meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract* [Internet]. 2020;39(101142):101142. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101142>
43. Pickering RT, Bradlee ML, Singer MR, Moore LL. Higher intakes of potassium and magnesium, but not lower sodium, reduce cardiovascular risk in the Framingham Offspring Study. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(1):269. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13010269>
44. Pana TA, Dehghani M, Baradaran HR, Neal SR, Wood AD, Kwok CS, et al. Calcium intake, calcium supplementation and cardiovascular disease and mortality in the British population: EPIC-norfolk prospective cohort study and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2021;36(7):669–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-020-00710-8>
45. Lee S, Chanoit G, McIntosh R, Zvara DA, Xu Z. Molecular mechanism underlying Akt activation in zinc-induced cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2009;297(2):H569-75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00293.2009>

46. Zaqout M, Michels N, Bammann K, Ahrens W, Sprengeler O, Molnar D, et al. Influence of physical fitness on cardio-metabolic risk factors in European children. The IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2016;40(7):1119–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2016.22>
47. Pälve KS, Pahkala K, Magnussen CG, Koivisto T, Juonala M, Kähönen M, et al. Association of physical activity in childhood and early adulthood with carotid artery elasticity 21 years later: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2014;3(2):e000594. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.113.000594>
48. Kallio P, Pahkala K, Heinonen OJ, Tammelin TH, Pälve K, Hirvensalo M, et al. Physical inactivity from youth to adulthood and adult cardiometabolic risk profile. *Prev Med* [Internet]. 2021;145(106433):106433. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106433>
49. World Obesity Day 2022 – Accelerating action to stop obesity [Internet]. Who.int. [cited 2023 May 29]. Available from: <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>
50. Feingold KR. Obesity and Dyslipidemia. MDText.com; 2020.
51. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(1):13–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
52. Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity: From epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2017;92(2):251–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.017>
53. Jiménez-Pavón D, Kelly J, Reilly JJ. Associations between objectively measured habitual physical activity and adiposity in children and adolescents: Systematic review. *Int J Pediatr Obes* [Internet]. 2010;5(1):3–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/17477160903067601>
54. Wszyńska J, Ring-Dimitriou S, Thivel D, Weghuber D, Hadjipanayis A, Grossman Z, et al. Physical activity in the prevention of childhood obesity: The position

- of the European Childhood Obesity Group and the European Academy of Pediatrics. *Front Pediatr* [Internet]. 2020;8:535705. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.535705>
55. Iizuka K, Machida T, Hirafuji M. Skeletal muscle is an endocrine organ. *J Pharmacol Sci* [Internet]. 2014;125(2):125–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1254/jphs.14r02cp>
56. Calcaterra V, Vandoni M, Rossi V, Berardo C, Grazi R, Cordaro E, et al. Use of physical activity and exercise to reduce inflammation in children and adolescents with obesity. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022;19(11):6908. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19116908>
57. Baran J, Weres A, Czenczek-Lewandowska E, Wszyńska J, Łuszczki E, Dereń K, et al. Blood lipid profile and body composition in a pediatric population with different levels of physical activity. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2018;17(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-018-0817-2>
58. Proudfoot NA, King-Dowling S, Cairney J, Bray SR, MacDonald MJ, Timmons BW. Physical Activity and trajectories of cardiovascular health indicators during early childhood. *Pediatrics* [Internet]. 2019;144(1):e20182242. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2018-2242>
59. Baumgartner L, Weberruß H, Oberhoffer-Fritz R, Schulz T. Vascular structure and function in children and adolescents: What impact do physical activity, health-related physical fitness, and exercise have? *Front Pediatr* [Internet]. 2020;8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.00103>
60. Eichberger L, Kern L, Wang H, Crow J, Rhee KE. Universal lipid screening among 9- to 11-year-old children: Screening results and physician management. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 2022;61(3):280–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/00099228221075409>
61. Khoury M, Rodday AM, Mackie AS, Gill P, McLaughlin T, Harris KC, et al. Pediatric lipid screening and treatment in Canada: Practices, attitudes, and barriers. *Can J Cardiol* [Internet]. 2020;36(9):1545–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2020.05.035>

62. Mangili L. Alta Prevalência de Dislipidemias em Crianças e Adolescentes: Oportunidade para Prevenção: Alta prevalência de dislipidemias infanto-juvenil. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2020;114(1):57–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20190761>
63. Holdsworth N. Child-parent screening [Internet]. AHSN NENC. AHSN North East & North Cumbria; 2021 [cited 2023 May 29]. Available from: <https://ahsn-nenc.org.uk/what-we-do/improving-population-health/cardiovascular-disease-prevention/familial-hypercholesterolaemia-fh/child-parent-screening/>
64. Zuurbier LC, Defesche JC, Wiegman A. Successful genetic screening and creating awareness of familial hypercholesterolemia and other heritable dyslipidemias in the Netherlands. *Genes (Basel)* [Internet]. 2021;12(8):1168. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/genes12081168>
65. Kreissl A, Walleczek N, Espina PR, Hallwirth U, Greber-Platzer S. Selective screening for familial hypercholesterolemia in Austrian children - first year results. *BMC Pediatr* [Internet]. 2019;19(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-019-1586-4>
66. Chourdakis M, Buderus S, Dokoupil K, Oberhoffer R, Schwab KO, Wolf M, et al. S2k -Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen [Internet]. *Aerztenetz-bad-berleburg.de*. [cited 2023 May 29]. Available from: <http://www.aerztenetz-bad-berleburg.de/images/S2k-Leitlinie-Hyperlipidaemien-Kinder-Jugendliche.pdf>
67. Vallejo-Vaz AJ, De Marco M, Stevens CAT, Akram A, Freiburger T, Hovingh GK, et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis* [Internet]. 2018;277:234–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051>
68. Averna M, Cefalù AB, Casula M, Noto D, Arca M, Bertolini S, et al. Familial hypercholesterolemia: The Italian Atherosclerosis Society Network (LIPIGEN).

- Atheroscler Suppl [Internet]. 2017;29:11–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2017.07.001>
69. Gidding SS, Wiegman A, Groseelj U, Freiburger T, Peretti N, Dharmayat KI, et al. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2022;29(18):2301–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwac200>
70. Vrablík M, Vaclová M, Tichý L, Soška V, Bláha V, Fajkusová L, et al. Familial hypercholesterolemia in the Czech Republic: more than 17 years of systematic screening within the MedPed project. *Physiol Res* [Internet]. 2017;66(Suppl 1):S1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.933600>
71. Okane MJ, Menown IB, Graham I, Maher V, Tomkin G, Nicholls P, et al. The detection of heterozygous familial hypercholesterolemia in Ireland. *Adv Ther*. 2012;29:456–63.
72. Latkovskis G, Saripo V, Gilis D, Nesterovics G, Upena-Roze A, Erglis A. Latvian registry of familial hypercholesterolemia: The first report of three-year results. *Atherosclerosis* [Internet]. 2018;277:347–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.011>
73. Petrulioniene Z, Gargalskaite U, Kutkiene S, Staigyte J, Cerkauskiene R, Laucevicius A. Establishing a national screening programme for familial hypercholesterolaemia in Lithuania. *Atherosclerosis* [Internet]. 2018;277:407–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.012>
74. Bourbon M, Alves AC, Medeiros AM, Silva S, Soutar AK. Investigators of Portuguese FH Study. Familial hypercholesterolaemia in Portugal. *Atherosclerosis*. 2008;196:633–42.
75. Groseelj U, Kovac J, Sustar U, Mlinaric M, Fras Z, Podkrajsek KT, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review. *Atherosclerosis* [Internet]. 2018;277:383–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.858>
76. Miserez AR, Martin FJ, Spirk D. DIAGNOSIS and Management Of familial hypercholesterolemia in a Nationwide Design (DIAMOND-FH): Prevalence in

- Switzerland, clinical characteristics and the diagnostic value of clinical scores. *Atherosclerosis* [Internet]. 2018;277:282–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.009>
77. Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, Ahmed CD, Alkhnifsawi M, Almahmeed W, et al. Global Familial Hypercholesterolemia Community. *JAMA Cardiol.* 2020;5:217–29.
78. Matsunaga K, Mizobuchi A, Ying Fu H, Ishikawa S, Tada H, Kawashiri M-A, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children in Kagawa, Japan. *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 2022;29(6):839–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.5551/jat.62780>
79. Chen P, Chen X, Zhang S. Current status of familial hypercholesterolemia in China: A need for patient FH registry systems. *Front Physiol* [Internet]. 2019;10. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2019.00280>
80. Yoon JS, Hwang IT. Screening and management for dyslipidemia in Korean children and adolescents. *Ewha Med J* [Internet]. 2022;45(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.12771/emj.2022.e4>
81. Horton AE, Martin AC, Srinivasan S, Justo RN, Poplawski NK, Sullivan D, et al. Integrated guidance to enhance the care of children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: Practical advice for the community clinician. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2022;58(8):1297–312. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.16096>
82. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2014;35:2146–57.
83. Cheng KS, Mikhailidis DP, Hamilton G, Seifalian AM. A review of the carotid and femoral intima-media thickness as an indicator of the presence of peripheral vascular disease and cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2002;54(3):528–38. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0008-6363\(01\)00551-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0008-6363(01)00551-x)



84. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJP, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* [Internet]. 2014;114(2):307–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301430>
85. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35:2146–57.
86. McGill HC Jr, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study: Implications of the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) study. *Circulation* [Internet]. 2008;117(9):1216–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.717033>
87. Descamps OS, Gilbeau JP, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. Impact of genetic defects on atherosclerosis in patients suspected of familial hypercholesterolaemia: Intima-media thickness in familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2001;31(11):958–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00915.x>
88. Warden BA, Fazio S, Shapiro MD. *Familial Hypercholesterolemia: Genes and Beyond*. MDText.com; 2021.
89. Najam O, Ray KK. Familial hypercholesterolemia: A review of the natural history, diagnosis, and management. *Cardiol Ther* [Internet]. 2015;4(1):25–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40119-015-0037-z>
90. Mamann N, Dubern B, Tounian P. Hypercholestérolémie familiale : mise au point pratique. *Perfect pédiatrie* [Internet]. 2018;1(2):113–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.perped.2018.04.012>
91. Causes génétiques de l'Hypercholestérolémie Familiale [Internet]. ANHET.f. 2019 [cited 2023 May 29]. Available from: <https://www.anhet.fr/causes-genetiques>

92. Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia //The American journal of medicine. :402–7.
93. Vuorio A, Ramaswami U, Holven KB. Editorial: Genetics of familial hypercholesterolemia: New insight. *Front Genet* [Internet]. 2021;12:669373. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2021.669373>
94. Vuorio A, Ramaswami U, Holven KB. Editorial: Genetics of familial hypercholesterolemia: New insight-Volume II. *Front Genet* [Internet]. 2022;13:1041342. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2022.1041342>
95. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* [Internet]. 2014;35(32):2146–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu274>
96. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* [Internet]. 2015;36(36):2425–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>
97. Florentin M, Kostapanos MS, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Prevalence, identification, and scouting for familial Hypercholesterolaemia including registries. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2018;24(31):3605–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/1381612824666181009103440>
98. Marushko T, Kurilina T, Kulchytska Y-E. Impact of the Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet on nutritional profile and dietary compliance in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *CHILD`S HEALTH* [Internet]. 2023 [cited 2023 May 29];17(8):374–81. Available from: <https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1543>
99. Zhang H, Kwapong WR, Shao M-M, Yan J-Y, Lin X-D, Chen B-B, et al. Predictors of the prevalence of dyslipidemia and influencing factors for young health

- examination cohort: A cross-sectional survey. *Front Public Health* [Internet]. 2020;8:400. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2020.00400>
100. White CM, Weeda ER, Nguyen E. Should an LDL-cholesterol target-based approach be readopted? *Ann Pharmacother* [Internet]. 2018;52(2):175–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1060028017722009>
101. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Räber L, Mach F, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* [Internet]. 2018;39(14):1172–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx566>
102. Wright RS, Kallend D, Raal FJ, Stoekenbroek R, Koenig W, Leiter LA, et al. Pooled safety and efficacy of inclisiran in patients with statin intolerance (ORION-10 and ORION-11). *Eur Heart J* [Internet]. 2020;41(Supplement\_2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3009>
103. Powell J, Piszczatoski C. Bempedoic acid: A new tool in the battle against hyperlipidemia. *Clin Ther* [Internet]. 2021;43(2):410–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.12.001>
104. Jin M, Meng F, Yang W, Liang L, Wang H, Fu Z. Efficacy and safety of evinacumab for the treatment of hypercholesterolemia: A meta-analysis: A meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. 2021;78(3):394–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/fjc.0000000000001073>
105. Tada H, Kojima N, Yamagami K, Nomura A, Nohara A, Usui S, et al. Early diagnosis and treatments in childhood are associated with better prognosis in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Prev Cardiol* [Internet]. 2022;12(100434):100434. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpc.2022.100434>
106. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* [Internet]. 2019;139(13). Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000618>

107. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* [Internet]. 2011;32(14):1769–818. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>
108. Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії [Internet]. Офіційний вебпортал парламенту України. [cited 2023 May 29]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17>
109. Mulligan AA, Luben RN, Bhaniani A, Parry-Smith DJ, O'Connor L, Khawaja AP, et al. A new tool for converting food frequency questionnaire data into nutrient and food group values: FETA research methods and availability. *BMJ Open* [Internet]. 2014;4(3):e004503. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004503>
110. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2007;85(9):660–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.2471/blt.07.043497>
111. Ferreira H da S. Anthropometric assessment of children's nutritional status: a new approach based on an adaptation of Waterlow's classification. *BMC Pediatr* [Internet]. 2020;20(1):65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-020-1940-6>
112. Ravens-Sieberer U, Bullinger M. Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results. *Qual Life Res* [Internet]. 1998;7(5):399–407. Available from: <http://dx.doi.org/10.1023/a:1008853819715>
113. Corder K, van Sluijs EMF, Wright A, Whincup P, Wareham NJ, Ekelund U. Is it possible to assess free-living physical activity and energy expenditure in young people by self-report? *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2009;89(3):862–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.26739>

114. Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study: The Harvard alumni health study. *Circulation* [Internet]. 2000;102(9):975–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.102.9.975>
115. Lambrechts L, Fourie B. How to interpret an electrocardiogram in children. *BJA Educ* [Internet]. 2020;20(8):266–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjae.2020.03.009>
116. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe *Heart* 2000;83:667-672. *Europe Heart*. 2000;83:667–72.
117. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2005;18(12):1440–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005>
118. LV Mass Index [Internet]. MDApp. [cited 2023 May 29]. Available from: <https://www.mdapp.co/lv-mass-index-calculator-478/>
119. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* [Internet]. 2017;135(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000471>
120. LibGuides: SPSS tutorials: Pearson Correlation. 2013 [cited 2023 May 29]; Available from: <https://libguides.library.kent.edu/SPSS/PearsonCorr>
121. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019;8(24):e013225. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.013225>

122. Story M, Neumark-Sztainer D, French S. Individual and environmental influences on adolescent eating behaviors. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2002;102(3):S40–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-8223\(02\)90421-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-8223(02)90421-9)
123. Williams L, Baker-Smith CM, Bolick J, Carter J, Kirkpatrick C, Ley SL, et al. Nutrition interventions for youth with dyslipidemia: a National Lipid Association clinical perspective. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2022;16(6):776–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2022.07.011>
124. Modi AC, Pai AL, Hommel KA, Hood KK, Cortina S, Hilliard ME, et al. Pediatric self-management: a framework for research, practice, and policy. *Pediatrics* [Internet]. 2012;129(2):e473-85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-1635>
125. Hughes RC, Kitsao-Wekulo P, Bhopal S, Kimani-Murage EW, Hill Z, Kirkwood BR. Nairobi Early Childcare in Slums (NECS) Study Protocol: a mixed-methods exploration of paid early childcare in Mukuru slum, Nairobi. *BMJ Paediatr Open* [Internet]. 2020;4(1):e000822. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000822>
126. Langslet G, Johansen AK, Bogsrud MP, Narverud I, Risstad H, Retterstøl K, et al. Thirty percent of children and young adults with familial hypercholesterolemia treated with statins have adherence issues. *Am J Prev Cardiol* [Internet]. 2021;6(100180):100180. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100180>
127. Fæhn I. En sammenlikning av kost -og livsstilsvaner hos pasienter med familiær hyperkolesterolemi og pasienter med multifaktoriell hyperkolesterolemi. 2010.
128. Seid M, Varni JW, Jacobs JR. Pediatric health-related quality-of-life measurement technology: intersections between science, managed care, and clinical care. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*. 2000;7(1):17–27.
129. Rajmil L, Herdman M. Advances and challenges in the measurement of health related quality of life in the child and adolescent population. *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2019;90(5):261–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpede.2019.01.006>
130. Lane DC, Pala Ö, Barlas Y. Health, demographic change and well-being: The European union’s horizon 2020 programme and system dynamics: Selected papers from

the sixth European system dynamics workshop, at koç university, Istanbul, turkey. *Syst Res Behav Sci* [Internet]. 2015;32(4):407–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/sres.2333>

131. Activity MP. Global status report on physical activity 2022 [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2022 [cited 2023 May 29]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240059153>

132. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Inibhunu H, Chu A, Tu JV. Anxiety, depression, and health-related quality of life in heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* [Internet]. 2018;109:32–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.03.170>

133. Mulder JWCM, Kranenburg LW, Treling WJ, Hovingh GK, Rutten JHW, Busschbach JJ, et al. Quality of life and coping in Dutch homozygous familial hypercholesterolemia patients: A qualitative study. *Atherosclerosis* [Internet]. 2022;348:75–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.015>

134. Mortensen GL, Madsen IB, Kruse C, Bundgaard H. Familial hypercholesterolaemia reduces the quality of life of patients not reaching treatment targets. *Dan Med J*. 2016;63(5).

135. Marker AM, Steele RG, Noser AE. Physical activity and health-related quality of life in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Health Psychol* [Internet]. 2018;37(10):893–903. Available from: <http://dx.doi.org/10.1037/hea0000653>

136. Kinnear FJ, Wainwright E, Perry R, Lithander FE, Bayly G, Huntley A, et al. Enablers and barriers to treatment adherence in heterozygous familial hypercholesterolaemia: a qualitative evidence synthesis. *BMJ Open* [Internet]. 2019;9(7):e030290. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030290>

137. Recio P, Molero F, Silván-Ferrero P, Nouvilas-Pallejà E. Perceived discrimination and emotional distress among family caregivers of children with physical disabilities: The mediational role of affiliate stigma and self-efficacy. *Am J*

Orthopsychiatry [Internet]. 2021;91(3):367–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1037/ort0000534>

138. Königstein K, Meier J, Angst T, Maurer DJ, Kröpfl JM, Carrard J, et al. VascuFit: vascular effects of non-linear periodized exercise training in sedentary adults with elevated cardiovascular risk - protocol for a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2022;22(1):449. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-022-02905-1>

139. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA* [Internet]. 2018;320(19):2020–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.14854>

140. Nader PR, Bradley RH, Houts RM, McRitchie SL, O'Brien M. Moderate-to-vigorous physical activity from ages 9 to 15 years. *JAMA* [Internet]. 2008;300(3):295–305. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.300.3.295>

141. Kulchytska YB, Marushko TV, Kurilina TV. Health-related quality of life and physical activity in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Modern. Pediatrics Ukraine* [Internet]. 2023;2(130):24–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.15574/SP.2023.130.24>

142. Tintut Y, Hsu JJ, Demer LL. Lipoproteins in cardiovascular calcification: Potential targets and challenges. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2018;5:172. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2018.00172>

143. Schurgers LJ, Spronk HMH, Skepper JN, Hackeng TM, Shanahan CM, Vermeer C, et al. Post-translational modifications regulate matrix Gla protein function: importance for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2007;5(12):2503–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02758.x>

144. Vermeer C, Drummen NEA, Knapen MHJ, Zandbergen FJ. Uncarboxylated matrix gla protein as a biomarker in cardiovascular disease: Applications for research and for routine diagnostics. In: *Biomarkers in Cardiovascular Disease*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2015. p. 1–17.



145. Liabeuf S, Desjardins L, Diouf M, Temmar M, Renard C, Choukroun G, et al. The addition of vascular calcification scores to traditional risk factors improves cardiovascular risk assessment in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(7):e0131707. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0131707>
146. Kavey R-EW, Manlhiot C, Runeckles K, Collins T, Gidding SS, Demczko M, et al. Effectiveness and safety of statin therapy in children: A real-world clinical practice experience. *CJC Open* [Internet]. 2020;2(6):473–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjco.2020.06.002>
147. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* [Internet]. 2022;43(39):3925–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
148. Béliard S, Carreau V, Carrié A, Giral P, Duchêne E, Farnier M, et al. Improvement in LDL-cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. *Atherosclerosis* [Internet]. 2014;234(1):136–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.021>
149. Pejic RN. Familial hypercholesterolemia. *Ochsner J*. 2014 Winter;14(4):669–72.
150. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Biological consequences of dysfunctional HDL. *Curr Med Chem* [Internet]. 2019;26(9):1644–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/0929867325666180530110543>
151. Chiesa ST, Charakida M. High-density lipoprotein function and dysfunction in health and disease. *Cardiovasc Drugs Ther* [Internet]. 2019;33(2):207–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-018-06846-w>
152. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* [Internet]. 2014;384(9943):626–35. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61177-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61177-6)
153. Juonala M, Wu F, Sinaiko A, Woo JG, Urbina EM, Jacobs D, et al. Non-HDL cholesterol levels in childhood and carotid intima-media thickness in adulthood.

- Pediatrics [Internet]. 2020;145(4):e20192114. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2019-2114>
154. Krysa JA, Vine DF, Beilin LJ, Burrows S, Huang R-C, Mori TA, et al. ApoB48-remnant lipoproteins are associated with increased cardiometabolic risk in adolescents. *Atherosclerosis* [Internet]. 2020;302:20–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.021>
155. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2011;8(4):222–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.222>
156. Frondelius K, Borg M, Ericson U, Borné Y, Melander O, Sonestedt E. Lifestyle and dietary determinants of serum apolipoprotein A1 and apolipoprotein B concentrations: Cross-sectional analyses within a Swedish cohort of 24,984 individuals. *Nutrients* [Internet]. 2017;9(3):211. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu9030211>
157. Rikhi R, Hammoud A, Ashburn N, Snavely AC, Michos ED, Chevli P, et al. Relationship of low-density lipoprotein-cholesterol and lipoprotein(a) to cardiovascular risk: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* [Internet]. 2022;363:102–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.10.004>
158. Ray KK, Ference BA, Séverin T, Blom D, Nicholls SJ, Shiba MH, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Glob Heart* [Internet]. 2022;17(1):75. Available from: <http://dx.doi.org/10.5334/gh.1154>
159. Zanolli L, Lentini P, Briet M, Castellino P, House AA, London GM, et al. Arterial stiffness in the heart disease of CKD. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2019;30(6):918–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2019020117>
160. Jaminon AMG, Dai L, Qureshi AR, Evenepoel P, Ripsweden J, Söderberg M, et al. Matrix Gla protein is an independent predictor of both intimal and medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):6586. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-63013-8>

161. Shroff RC, Shah V, Hiorns MP, Schoppet M, Hofbauer LC, Hawa G, et al. The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2008;23(10):3263–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn226>
162. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: A scientific statement from the American heart association: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* [Internet]. 2015;132(22):2167–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000297>
163. Marushko TV, Kurilina TV, Kulchytska Y-EB. Lipid profile peculiarities and matrix Gla protein concentration in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Modern pediatrics Ukraine* [Internet]. 2022;8(128):12–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.15574/sp.2022.128.12>
164. Medeiros AM, Alves AC, Aguiar P, Bourbon M. Cardiovascular risk assessment of dyslipidemic children: analysis of biomarkers to identify monogenic dyslipidemia. *J Lipid Res* [Internet]. 2014;55(5):947–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.p043182>
165. Yeste D, Chacón P, Clemente M, Albisu MA, Gussinyé M, Carrascosa A. Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2009;22(6):487–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/jpem.2009.22.6.487>
166. ESPGHAN 55th Annual Meeting Abstracts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Jun 1;76(S1 Suppl 1):1237-1238. doi: 10.1097/MPG.0000000000003823. Epub 2023 May 19. PMID: 37204764.

## ДОДАТКИ

Додаток А. Дані з Державної служби статистики за запитом від 10.02.23 (вх. № ЗПІ/К-150-23) про кількість померлих від хвороб системи кровообігу у віці 0-17 років в Україні та регіонах за 2012-2021 роки

Кількість померлих від хвороб системи кровообігу у віці 0-17 років в Україні та регіонах за 2012-2021 роки										
	2012	2013	2014 <sup>1</sup>	2015 <sup>1</sup>	2016 <sup>1</sup>	2017 <sup>1</sup>	2018 <sup>1</sup>	2019 <sup>1</sup>	2020 <sup>1</sup>	2021 <sup>1</sup>
<b>Клас ІХ. Хвороби системи кровообігу І00-І99</b>	<b>169</b>	<b>157</b>	<b>139</b>	<b>117</b>	<b>112</b>	<b>98</b>	<b>98</b>	<b>106</b>	<b>91</b>	<b>97</b>
Ішемічна хвороба серця І20-І25	5	8	11	4	5	4	1	9	8	3
Гострий інфаркт міокарда та деякі його поточні ускладнення І21, І23	1	1	1	-	-	-	-	1	-	-
Повторний інфаркт міокарда І22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Стенокардія та інші форми гострої ішемічної хвороби серця І20, І24	4	6	10	4	4	4	1	7	8	3
Хронічна ішемічна хвороба серця І25	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Атеросклеротична хвороба серця І25.1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Легеневе серце і порушення легеневого кровообігу І26-І28	5	7	3	10	6	4	2	5	7	3
Алкогольна кардіоміопатія І42.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Інші хвороби серця І00-І15, І30-І42.5, І42.7-І51	114	92	87	73	76	64	71	65	59	67
Цереброваскулярні хвороби І60-І69	42	46	34	26	22	24	21	24	16	21
Субарахноїдальний крововилив І60	20	18	16	13	7	11	6	2	3	9
Внутрішньомозковий та інші нетравматичні внутрішньочерепні крововиливи І61, І62	22	26	12	12	10	10	11	15	8	8
Інфаркт головного мозку І63	-	2	2	1	2	-	1	3	3	3
Інсульт, не уточнений як крововилив чи інфаркт І64	-	-	-	-	1	-	1	2	-	-
Інші цереброваскулярні хвороби та їх наслідки І65-І69	-	-	4	-	2	3	2	2	2	1
Атеросклероз І70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Інші хвороби системи кровообігу І71-І99	3	4	4	4	3	2	3	3	1	3

<sup>1</sup> Без тимчасово окупованої території Автономної Республіки Крим, м. Севастополя та частини тимчасово окупованих територій у Донецькій та Луганській областях.

## Додаток Б. Список публікацій здобувача

1. Марушко Т. В. Визначення факторів ризику доклінічної гіперхолестеринемії у дітей. Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія / Т. В. Марушко, Є.-Е.Б. Кульчицька // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2019. – № 34. – С. 168-177. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку).*
2. Марушко Т. В. Роль дисліпідемій у дитячому віці в розвитку атеросклерозу дорослих / Т. В. Марушко, Є.-Е.Б. Кульчицька // Здоров'я України. – 2019. – № 2(49). – С. 22-24. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку).*
3. Marushko Y, Marushko T, Kulchytska YE. Epidemiology and risk factors for dyslipidemia in pediatric patients. In 8th Congress of the European Academy of

- Paediatric Societies (2020); Available from: [https://www.frontiersin.org/books/The\\_8th\\_Congress\\_of\\_the\\_European\\_Academy\\_of\\_Paediatric\\_Societies\\_-\\_EAPS\\_2020/3959](https://www.frontiersin.org/books/The_8th_Congress_of_the_European_Academy_of_Paediatric_Societies_-_EAPS_2020/3959). Doi 0.3389/978-2-88966-540-2 (Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані та переклала на англійську мову).
4. Kulchytska YE, Marushko T, Kurilina T, German O. Malnutrition in paediatric patients with primary dyslipidaemia due to dietary compliance. In 9<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Paediatric Societies (2022); Available from: <https://eaps2022.kenes.com/wp-content/uploads/sites/135/2023/03/9782889710249-1.pdf> (Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані та переклала на англійську мову).
  5. Kulchytska YE, Marushko T, Kurilina T, German O. Health self-evaluation using questionnaire in paediatric patients with primary hypercholesterolemia. In 9<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Paediatric Societies (2022); Available from: <https://eaps2022.kenes.com/wp-content/uploads/sites/135/2023/03/9782889710249-1.pdf> (Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані та переклала на англійську мову).
  6. Marushko T, Kurilina T, Kulchytska Y-E. Impact of the Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet on nutritional profile and dietary compliance in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. CH [Internet]. 2023Feb.10 [cited 2023Apr.24];17(8):374-81. Available from: <https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1543>

- (Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку та переклала на англійську мову).*
7. Marushko TV, Kurilina TV, Kulchytska Ye-EB. (2022). Lipid profile peculiarities and matrix Gla protein concentration in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 8(128): 12–20. doi 10.15574/SP.2022.128.12. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку та переклала на англійську мову).*
  8. Kulchytska Ye-EB, Marushko TV, Kurilina TV. (2023). Health-related quality of life and physical activity in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2(130): 24-31. doi 10.15574/SP.2023.130.24. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку та переклала на англійську мову).*
  9. ESPGHAN 55th Annual Meeting Abstracts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 Jun 1;76(S1 Suppl 1):1237-1238. doi: 10.1097/MPG.0000000000003823. Epub 2023 May 19. PMID: 37204764. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала абстракт до друку та переклала на англійську мову).*

### Додаток Б. Апробація результатів дослідження

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Новітні технології у педіатричній науці, практиці та освіті, м. Одеса, 11 квітня 2019. Стендова доповідь на конференції: «Діагностика сімейної гіперхолестеринемії в дитячому віці».
2. XXI Всеукраїнської науково – практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні Питання Педіатрії» (Сідельниковських Читань), 16-17 вересня 2019. Доповідь на тему: «Ризик серцево-судинної патології у дітей: стан судин та атеросклероз».
3. XXI Всеукраїнська науково – практична конференція з міжнародною участю «Актуальні Питання Педіатрії» (Сідельниковські Читання), 16-18 вересня 2019. Стендова доповідь на тему: «Сімейна гіперхолестеринемія: клініко-діагностичні особливості».
4. 8th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS 2020), October 16-20, Barcelona, Spain. Доповідь на міжнародній конференції: «Epidemiology and risk factors for dyslipidemia in pediatric patients».
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра», м. Київ, 16-17 грудня 2020. Доповідь: «Сучасний погляд на оцінку лікування дисліпідемій у дітей і підлітків».
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра», м. Київ, 16-17 грудня 2020. Доповідь: «Випадок гострого порушення мозкового кровообігу у 10-річної дитини на тлі сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії».
7. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра», м. Київ, 16-17 березня 2021. Доповідь: «Гіпертригліцеридемія та криптопанкреатит».

8. Доповідь «Дисліпідемії у дітей, що треба знати сімейному лікарю» на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні академічні знання у практиці лікаря загальної практики-сімейного лікаря» 17-19 лютого 2022 року
9. 23й Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 20-23 вересня 2022 р. Доповідь: «Особливості діагностики сімейної гіперхолестеринемії у дитячому віці».
10. 9th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS 2022), October 7-11, Barcelona (& online), Spain. Доповідь та тези на міжнародній конференції: «Malnutrition in paediatric patients with primary dyslipidaemia due to dietary compliance».
11. 9th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS 2022), October 7-11, Barcelona (& online), Spain. Доповідь та тези на міжнародній конференції: «Health self-evaluation using questionnaire in paediatric patients with primary hypercholesterolemia».
12. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра» (онлайн режим), м. Київ, 11-12 квітня 2023 р. (доповідь на тему: «Всебічний менеджмент педіатричних хворих на сімейну гіперхолестеринемію: власний досвід впровадження телемедичної комунікації»).
13. 55th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 17-20 May 2023, Vienna, Austria. Стендова доповідь «Dietary fat composition in children with heterozygous familial hypercholesterolemia».
14. XXV Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельніковські читання), 20-22 вересня 2023, Київ. Доповідь на тему «Профілактика та лікування дисліпідемії у дітей та підлітків».



## Додаток В. Копії актів впровадження результатів роботи

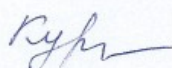
у практичну діяльність

  
 «ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 В/о директора КНП «КМДКЛ №1»  
 Касьян О.І.  
 «    » \_\_\_\_\_ 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Визначення харчового профілю у пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією за допомогою опитувальника FFQ® EPIC-Norfolk
2. Ким пропонується, адреса: Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Проф. Марушко Т.В., Кульчицька Є.-Е.Б., завідувач педіатричного відділення Мошкіна Т.В., ординатор відділення Лісовець Т.В.
3. Джерело інформації: Marushko, T., Kurilina, T., & Kulchytska, Y.-E. (2023). Impact of the Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet on nutritional profile and dietary compliance in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. CHILD'S HEALTH, 17(8), 374–381. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1543>
4. Де і коли впроваджено: КНП «КМДКЛ №1» м. Київ, педіатричне відділення.
5. Дата початку впровадження: 01.05.2022 р.
6. Загальна кількість спостережень: 15 дітей.
7. Результати впровадження:
  - позитивні – 13;
  - невизначені – 2;
  - негативні – 0.
8. Ефективність впровадження: визначення дієтичного комплаєнсу у пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією.
9. Медико-соціальний ефект – визначення дієтичного комплаєнсу у пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією, що доповнює діагностично-терапевтичні заходи допомоги хворим на сімейну гіперхолестеринемію та попереджує передчасний розвиток серцево-судинних хвороб, відповідає 30 000 – 60 000 гривням.

Відповідальна за наукову роботу  
 професор кафедри педіатрії  
 НУОЗ України ім. П.Л. Шупика  
 д.мед.н. професор



Т.В. Куріліна

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В/о директора КНП «КМДКЛ№1»

Касьян О.І.

«\_\_\_\_\_» 2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Визначення розширеного ліпідного профілю та dr-uc MGP білка у пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією
2. Ким пропонується, адреса: Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.  
Проф. Марушко Т.В., Кульчицька Є.-Е.Б., завідувач педіатричного відділення Мошкіна Т.В., ординатор відділення Лісовець Т.В.
3. Джерело інформації: Marushko TV, Kurilina TV, Kulchytska Ye-EB. (2022). Lipid profile peculiarities and matrix Gla protein concentration in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 12–20. doi 10.15574/SP.2022.128.12.
4. Де і коли впроваджено: КНП «КМДКЛ №1» м. Київ, педіатричне відділення.
5. Дата початку впровадження: 01.05.2022 р.
6. Загальна кількість спостережень: 15 дітей.
7. Результати впровадження:
  - позитивні – 13;
  - невизначені – 2;
  - негативні – 0.
8. Ефективність впровадження: неінвазивна ідентифікація васкулярної кальцифікації.
9. Медико-соціальний ефект – неінвазивна ідентифікація васкулярної кальцифікації, що доповнює діагностично-терапевтичні заходи допомоги хворим на сімейну гіперхолестеринемію та попереджує передчасний розвиток серцево-судинних хвороб, відповідає 30 000 – 60 000 гривням.

Відповідальна за наукову роботу  
професор кафедри педіатрії  
НУОЗ України ім. П.Л. Шупика  
д.мед.н. професор



Т.В. Куріліна