

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Громнацької Наталії Миколаївни «Етіологічні та патогенетичні аспекти метаболічного синдрому у дітей і підлітків, його діагностика, профілактика і лікування», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Актуальність теми визначається не тільки високим рівнем розповсюдженості метаболічного синдрому, але і недостатньою розробленістю підходів до його діагностики, профілактики та лікування, дискусійністю та невирішеністю окремих питань.

Кінцево невстановлені критерії діагностики метаболічного синдрому та їх оцінка внаслідок наявності значної кількості рекомендацій з ідентифікації WHO, 1999; NCEP/ATP III, 2001; I DPAI, 2005; IDF, 2007, що призводить до пізньої діагностики та відсутності ранньої профілактики і лікування. Так, згідно рекомендацій Міжнародної діабетичної федерації (IDF), 2007, визначені порогові точки обводу талії, гіпертригліцеридемії, гіперглікемії, низьких значень холестерину ліпопротеїдів високої щільності, артеріального тиску, але вони більшою мірою розраховані на дорослих пацієнтів, ніж на дітей і підлітків. Наведені дані диктують потребу вивчення особливостей раннього виникнення та прогнозування метаболічного синдрому у дитячому і підлітковому віці.

Важливим є встановлення основних ознак метаболічного синдрому на доклінічному початковому етапі за умови розробки ефективного скринінгу метаболічних порушень у дітей і підлітків та знання первинних ознак початкових метаболічних змін. Скринінгове обстеження дітей і підлітків для виявлення серед них чинників ризику, загрозливих з розвитку основних критеріїв метаболічного синдрому, формування групи ризику з динамічним спостереженням за характером їх перебігу є надзвичайно актуальним.

Важливим є питання раннього втручання з метою попередження несприятливих функціональних, а пізніше органічних гемодинамічних, метаболічних і соціальних наслідків метаболічного синдрому. Розробку

профілактичних стратегій щодо розвитку та маніфестації метаболічного синдрому в плані попередження чинників ризику розвитку метаболічного синдрому вважають однією з актуальних завдань не тільки сучасної педіатрії, а і всієї медицини, так як проблемами синдрому зацікавлені лікарі-терапевти не в меншій мірі, ніж лікарі-педіатри.

Тому питання вивчення, визначення пріоритетності, виявлення та стандартизації діагностичних критеріїв для компонентів метаболічного синдрому, коли величини цих показників залежать від віку, статі, розробки скринінгових методів ранньої діагностики та ефективних програм профілактики є важливим.

Враховуючи вказане дисертаційна робота Громнацької Н.М. "Етіологічні та патогенетичні аспекти метаболічного синдрому у дітей і підлітків" є надзвичайно актуальною, тому що спрямована на вирішення питань етіології, патогенезу, діагностики, профілактики і лікування синдрому у дитячому і підлітковому віці.

Наукова новизна дисертаційної роботи не викликає сумніву, тому що вперше на підставі комплексного епідеміологічного, анамнестичного, клінічного, лабораторного та інструментального обстеження дітей і підлітків, а також анамнестичного дослідження їх родичів першої та другої лінії спорідненості встановлений комплекс чинників ризику розвитку метаболічного синдрому у дитячому і підлітковому віці. Доведено, що грудне вигодовування має протективний вплив щодо формування ознак метаболічного синдрому у дітей і підлітків у віці 9-18 років: ожиріння, гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, дисліпідемії з підвищенням загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності.

З врахуванням сучасних можливостей діагностики проводиться комплексне дослідження критеріїв метаболічного синдрому, які визначають особливості патогенезу та результативність їх профілактики і лікування. Встановлено високу діагностичну інформативність поряд з загальновизнаними: абдомінальним ожирінням, високими значеннями артеріального тиску,

тригліцеридемією, гіперглікемією та низькими значеннями ХСЛПВЩ крові додаткових ознак генералізованого ожиріння, гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, гіперлептинемії та лептинорезистентності, зниження активності парасимпатичної та підвищення активності симпатичної автономної нервової системи та центрів надсегментарної регуляції.

Вперше проводиться комплексне системне дослідження метаболічного гомеостазу: ліпідного, вуглеводного обміну, механізмів регуляції артеріального тиску, ендотеліальної функції, гормонального та вегетативного статусу у дітей з метаболічним синдромом.

Оригінальним внеском автора треба признати визначення стартових механізмів метаболічних порушень, послідовність, поєднаність і терміни їх появи та характер розвитку у дитячому та підлітковому віці: гіперінсулінемії, інсулінорезистентності та гіперлептинемії.

Дискусійним є питання первинності та часової залежності інсулінорезистентності та гіперінсулінемії з одного боку та ожиріння з іншого у виникненні метаболічного синдрому. Доведено первинність як генералізованого, так і абдомінального ожиріння у виникненні синдрому при спільності сукупності наслідків: прогресуванні артеріальної гіпертензії, розвитку дисліпідемії атеросклерозу, цукрового діабету 2 типу.

Великого значення набуває вивчення взаємозв'язку гіперлептинемії, як регулятора метаболічних процесів в організмі, дисліпідемії, гіперінсулінемії та артеріальної гіпертензії, які реалізуються через механізми змін автономної нервової системи та ендотеліальної дисфункції у дитячому та підлітковому віці.

Особливого значення набуває вивчення ендотеліальної дисфункції на ранніх етапах становлення метаболічного синдрому в дитячому віці на основі визначення оксиду азоту (NO) за його метаболітами NO₂ та NO₃, L-аргініну в крові та доведених маркерів ендотеліальної функції лептину, мікроальбумінурії та мікропротеїнурії, товщини інтима-медіа сонних артерій.

Перспективним є вивчення ролі NO у формуванні та причинно-наслідковому зв'язку між окремими критеріями метаболічного синдрому:

ожирінням та дисліпідемією при генералізованому та абдомінальному ожирінні.

Встановлені пограничні точки щодо діагностики гіперінсулінемії, інсулінорезистентності за індексом HOMA-IR, гіперлептинемії, змін активності автономної нервової системи за показниками варіабельності серцевого ритму: середнього R-R-інтервалу (SDNN), різниці послідовних R-R інтервалів RMSSD, частоти послідовних інтервалів R-R інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс, індексу активації підкоркових центрів.

Розширені уявлення щодо патогенезу метаболічного синдрому у дітей і підлітків. Встановлено значення гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, гіперлептинемії, змін активності автономної нервової системи, підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, субклінічного гіпотиреозу, ендотеліальної дисфункції зі зниженням синтезу та біодоступності оксиду азоту, підвищення ліпідного оксидативного стресу.

Важливою є розробка ефективного скринінгу метаболічних порушень у дітей і підлітків на ранніх доклінічних стадіях формування метаболічного синдрому, тобто розробка алгоритму обстеження дітей з метою виявлення перших ознак, серед яких поряд з обводом талії визначення та підрахунок додаткових антропометричних параметрів (обводу шиї, співвідношення обвід талії/ обвід стегон та обводу талії/зріст, площі поверхні тіла), гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, змін ліпідного спектру крові з підвищенням загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької, дуже низької щільності, холестерину-не-ліпопротеїдів високої щільності, лептину, змін автономної нервової системи зі зменшенням активності парасимпатичної автономної нервової системи та підвищенням активності симпатичної автономної нервової системи та центрів надсегментарної регуляції.

Вперше встановлено наявність і виявлені механізми розвитку міокардіальної інсулінорезистентності у дітей і підлітків з метаболічним синдромом.

Важливим є визначення преклінічних структурно-функціональних змін лівого шлуночка у дітей і підлітків, які полягають у виявленні збільшення маси міокарда лівого шлуночка, маси міокарда лівого шлуночка, індексованої на зріст у ступені 2,7, кінцево-діастолічного та ударного об'єму лівого шлуночка.

За результатами проведених досліджень вперше розроблена комплексна клінічна, лабораторна та інструментальна характеристика метаболічного синдрому у дітей і підлітків. Розроблено і впроваджено алгоритм діагностики, профілактики і лікування для удосконалення та оптимізації медичного контролю та диспансерного нагляду за станом здоров'я дітей і підлітків.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційне дослідження виконано на сучасному науково-методичному рівні відповідно до мети і завдань. Достовірність і обґрунтованість наукових положень досягнуті завдяки достатньому об'єму клінічних спостережень. Проведена вибірка серед 1520 дітей і підлітків дала можливість відібрати 250 дітей і підлітків віком від 9 до 18 років, які склали 2 основні групи: 160 дітей і підлітків з метаболічним синдромом на тлі генералізованого та абдомінального ожиріння, 25 дітей з первинною артеріальною гіпертензією, 65 дітей групи контролю. Групи дослідження співставні та репрезентативні для проведення статистичного аналізу.

У роботі використані епідеміологічні, анкетно-опитувальні, катамнестичні, загальноклінічні, антропометричні, лабораторні, біохімічні, імуноферментні та інструментальні методи дослідження, які відповідають поставленим завданням.

Використані сучасні методи статистичної обробки отриманих результатів дозволяють вважати одержані результати, висновки та практичні рекомендації достовірними та обґрунтованими.

Отримані автором результати були основою для розробки 4 патентів на спосіб визначення, опрацювання методичних рекомендацій.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, виконаним автором самостійно. Здобувачем визначено основний напрямок дослідження, проведено пошук та аналіз джерел вітчизняної та світової літератури за темою наукової роботи, розроблений план, алгоритм і методи вирішення поставлених завдань. Автор самостійно сформувала електронну базу інформації, особисто проаналізувала та інтерпретувала отримані результати, написала усі розділи дисертаційної роботи, статті й тези доповідей та автореферат, сформулювала наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів. Здобувачем проводилась діагностика хвороб, визначення стану дітей і підлітків, вибір тактики профілактики і лікування. Автор впровадила результати дослідження в практику і навчальний процес, брала участь в обговоренні результатів дослідження на наукових конференціях.

Рекомендації з використання результатів дослідження і висновків дисертаційної роботи. Результати дослідження дозволяють рекомендувати для раннього виявлення метаболічного синдрому діагностичний алгоритм: за наявності генералізованого (індекс маси тіла більше 95-го перцентилу розподілу) та абдомінального ожиріння (обвід талії більше 90-го перцентилу розподілу) ожиріння необхідно вивчити спосіб життя, характер харчування та рівень фізичної активності дитини, спадкову обтяженість, встановити артеріальну гіпертензію, дисліпідемію за рівнем загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності, холестерину-не-ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів крові, базальну гіперглікемію, гіперінсулінемію та інсулінорезистентність за індексами HOMA-IR і Caro, гіперлептинемію і за умови наявності трьох і більше критеріїв діагностувати метаболічний синдром.

З метою ранньої діагностики розвитку ускладнень метаболічного синдрому доцільно проводити ехокардіографічне дослідження з обов'язковим визначенням зміни геометрії лівого шлуночка за масою міокарда лівого шлуночка, індексованою на зріст у ступені 2,7, відносною товщиною стінки

лівого шлуночка, кінцево-діастолічним об'ємом лівого шлуночка та скоротливою здатністю лівого шлуночка за фракцією викиду та ударним об'ємом; функціональних змін нирок на підставі визначення швидкості клубочкової фільтрації менше 90 мл/хв/1,73м², мікропротеїнурії та мікроальбумінурії.

Алгоритм запобігання прогресуванню метаболічного синдрому, профілактики ускладнень і лікування у дітей і підлітків полягає у скринінгу, визначенні, моніторингу та нівелюванні чинників ризику розвитку МС, динамічному спостереженні за антропометричними показниками та рівнем артеріального тиску, ліпідним і вуглеводним профілем крові (двічі на рік), визначенні кардіологічного та нефрологічного ризику (1 раз на рік); організації раціонального харчування і фізичного навантаження.

Отримані результати дисертаційного дослідження можуть використовуватись в практичній діяльності спеціалістів педіатричного, кардіологічного профілей, лікарів загальної практики-сімейної медицини в умовах амбулаторно-поліклінічного та стаціонарного етапів надання медичної допомоги, а також у підготовці лекційного курсу з педіатрії та сімейної медицини, у програмах навчання студентів та післядипломній освіті у вищих медичних закладах України

За темою дисертації опубліковано 60 робіт, з них 21 стаття в українських журналах, які включені до переліку фахових наукових видань, рекомендованих ДАК для публікації матеріалів дисертаційних робіт, 4 роботи у міжнародних виданнях, 29 тез у матеріалах конгресів, з'їздів та конференцій. Видано 1 монографію, 1 методичні рекомендації. Наукова новизна підтверджена 4 патентами України на корисну модель.

Дисертаційна робота викладена на 350 сторінках машинописного тексту, основний текст становить 314 сторінок. Робота складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики пацієнтів і методів дослідження, семи розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури включає

327 джерел (154 кирилицею, 173 латиницею), аналіз яких дозволив чітко обґрунтувати актуальність та необхідність дисертаційного дослідження. Дисертація ілюстрована 88 таблицями, 15 рисунками та містить 12 додатків. Робота написана літературною мовою. Автореферат відповідає змісту дисертації Н.М. Громнацької.

Принципові зауваження до роботи відсутні. До недоліків змісту дисертації можна віднести перевантаженість розділу «Матеріали і методи» скуппульозним описом низки лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Однак наведені зауваження не носять принциповий характер, не впливають на вірогідність отриманих результатів та наукове значення роботи, не зменшують її переваг. Дисертація заслуговує позитивної оцінки.

Висновок. Дисертаційна робота Громнацької Наталії Миколаївни «Етіологічні та патогенетичні аспекти метаболічного синдрому у дітей і підлітків, його діагностика, профілактика і лікування», яка подана до захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія, є завершеною самостійною науковою працею, відповідає спеціальності 14.01.10, в якій представлено нове вирішення актуальної проблеми педіатрії – підвищення ефективності діагностики, профілактики і лікування метаболічного синдрому у дітей і підлітків шляхом вивчення патогенетичних закономірностей його розвитку з урахуванням чинників ризику та обґрунтування його клініко-діагностичних критеріїв і лікувально-профілактичних підходів.

За актуальністю обраної теми, методичному рівню, науковій новизні отриманих результатів, обґрунтованості наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, а також новизною, практичним значенням і повнотою висвітлення основних положень у публікаціях робота Громнацької Наталії Миколаївни відповідає вимогам пп. 10, 12 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567

від 24 липня 2013 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук по спеціальності 14.01.10 – педіатрія.

**Завідувач кафедри педіатрії №4
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, академік НАМН
України, доктор медичних наук, професор**

В.Г.Майданник

