

**ВІДГУК**  
**на дисертаційну роботу**

**ГРОМНАЦЬКОЇ НАТАЛІЇ МИКОЛАЇВНИ**

**«Етіологічні та патогенетичні аспекти метаболічного синдрому у дітей і підлітків, його діагностика, профілактика і лікування», представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.**

*Актуальність обраної теми дисертації.*

Зацікавленість у проблемі метаболічного синдрому у дітей є надзвичайно актуальною, в силу його поширеності серед дитячого населення, негативного впливу на розвиток серцево-судинної та ендокринної патології. Можна стверджувати, що немає органа та системи органів, які би не були задіяні у етіопатогенетичній ланці метаболічного синдрому.

Епідеміологічні обстеження доводять стійкий ріст частоти метаболічного синдрому серед дітей і підлітків, яка коливається у межах 0,4–25,0% . За даними епідеміологічних обстежень його частота у загальній американській дитячій популяції становить 4,0–7,6 %, серед дітей і підлітків з ожирінням – 9,5–50,0%.

Сам термін метаболічний синдром дискусійний. Ще у 1965 році Р. Avogaro започаткував термін поліметаболічний синдром, потім його назвали синдромом інсулінорезистентності у 1992, і в якості фінального акорду - ”смертельний квартет”. Згідно рекомендацій IDF, 2007, метаболічний синдром – це сполучення найбільш загрозливих чинників ризику цукрового діабету 2 типу, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, порушень толерантності до глюкози та системи гемостазу, ознак хронічного неспецифічного запалення.

Предметом дискусії є первинність патогенетичних механізмів розвитку метаболічного синдрому: інсулінорезистентність та гіперінсулінемія чи

абдомінальне ожиріння. У рекомендаціях ВООЗ (1999) як базовий критерій метаболічного синдрому прийнято інсулінорезистентність, базальну гіперінсулінемію, базальну гіперглікемію та порушення толерантності до глюкози. Інші чотири критерії вважають додатковими.

Для діагностики метаболічного синдрому за рекомендаціями NCEP/АТР ІІІ (2001) у модифікації для дитячого віку як провідний критерій включено абдомінальне ожиріння при обводі талії >90-го персентіля розподілу згідно з віком та статтю, що є раціональним, тому що діагностика метаболічного синдрому повинна проводитись за візуальними легко діагностованими ознаками. Наступні 4 критерії складні для інтерпретації, тому що представлені величинами персентильного розподілу. Це стосується 90-го персентіля артеріального тиску, 95-го персентіля тригліцеридів крові та 5-го персентіля ХСЛПВЩ. Недоліком рекомендацій є неврахування дітей із генералізованим ожирінням, але без абдомінального ожиріння, в яких спостерігають тісний зв'язок ІМТ з дисліпідемією, інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією, гіперглікемією і артеріальною гіпертензією.

Саме тому дисертант поставила за мету - підвищити ефективність 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.

Для досягнення мети автором сформульовані чіткі завдання, їх 7 та використані сучасні, інформативні методи дослідження: епідеміологічні, анкетування, загальноклінічні (опитування, об'єктивне обстеження), антропометричні, лабораторні: клінічні, біохімічні [визначення в крові глюкози, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності, тригліцеридів, L-аргініну, оксиду азоту, мікропротеїну в сечі], ферментні (дослідження лептину, інсуліну, кортизолу, реніну, альдостерону крові), імуноферментні [визначення ТТГ, fT3, fT4, антитіл до тиреопероксидази в крові, мікроальбуміну в сечі напівкількісним

та кількісним методом], інструментальні [ехокардіографічне дослідження структурно-функціональних характеристик лівого шлуночка, ехосонографічне визначення товщини інтима-медіа сонних артерій; електробиологічне вивчення варіабельності серцевого ритму], математичної статистики.

*Зв'язок теми дисертації із державним та галузевими науковими програмами.* Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Вона є фрагментом комплексної наукової теми кафедри сімейної медицини та дерматології, венерології "Клініко-експериментальне обґрунтування моніторингу, діагностики та стандартизованих методів лікування метаболічних захворювань внутрішніх органів та їх ускладнень" (№ державної реєстрації 0110 U001641), співвиконавцем якої є здобувач. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією "Педіатрія" АМН і МОЗ України (протокол № 5 від 07.06.2010 р.)

*Новизна дослідження та одержаних результатів.*

Отримано нові дані щодо комплексу чинників ризику розвитку метаболічного синдрому в дітей та частоти діагностики синдрому в цій віковій категорії.

Встановлено високу діагностичну інформативність додаткових критеріїв: генералізованого ожиріння, гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, гіперлептинемії та лептинорезистентності, зниження активності парасимпатичної, абсолютного та відносного підвищення активності симпатичної автономної нервової системи та центрів надсегментарної регуляції.

Доведено, що основними критерієутворюючими ознаками метаболічного синдрому є генералізоване та абдомінальне ожиріння.

Отримані нові дані щодо діагностичної цінності таких доклінічних проявів синдрому: додаткові антропометричні параметри [обвід шиї, обвід стегон, співвідношення обвід талії/обвід стегон та обвід талії /зріст, площа

поверхні тіла], гіперінсулінемія та інсулінорезистентність, дисліпідемія (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької щільності, холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності, холестерин-неліпопротеїдів високої щільності), гіперлептинемія та лептинорезистентність, зміни активності автономної нервової системи.

Вперше доведено, що гіперлептинемія у дітей із метаболічним синдромом, порівняно з нормолептинемією, супроводжується вищими антропометричними показниками, вищим рівнем інсулінемії, тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності. У дітей на тлі генералізованого та абдомінального ожиріння гіперлептинемія вірогідно асоційована зі зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності.

Важливими є виявлення преклінічних ранніх ознак метаболічного синдрому, які мають високу чутливість і специфічність і дають змогу встановлювати патологію. Запропоновано лептинемію та селективну лептинорезистентність як ранню вірогідну ознаку метаболічного синдрому і патогенетичний механізм його розвитку.

#### *Теоретичне значення результатів дослідження*

Отримані в результаті дослідження дані, наукові положення, розроблені на їх основі та сформульовані в дисертації висновки, є важливим внеском в розвиток уявлень щодо особливостей перебігу метаболічного синдрому в дитячому віці.

Розширені уявлення щодо патогенезу метаболічного синдрому у дітей. Встановлено значення гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, гіперлептинемії та лептинорезистентності, зниження активності парасимпатичної та підвищення активності симпатичної автономної нервової системи та центральних нейрорегуляційних механізмів, підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, стану субклінічного гіпотиреозу, ендотеліальної дисфункції зі зниженням синтезу та біодоступності оксиду азоту, підвищення ліпідного оксидативного стресу.

Дістало подальший розвиток обґрунтування значення субклінічного гіпотиреозу в розвитку ознак метаболічного синдрому.

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

*Практичне значення результатів дослідження.*

Обґрунтовано алгоритм диспансерного спостереження, вторинної профілактики та лікування дітей із метаболічним синдромом, спрямований на корекцію виявлених клініко-функціональних порушень.

На основі епідеміологічного, анамнестичного, клінічного та лабораторно-інструментального вивчення метаболічного синдрому, розроблено і впроваджено в практичну медицину методи виявлення та оцінки чинників ризику метаболічного синдрому в дітей.

Розроблений спосіб діагностики метаболічного синдрому за генералізованим ожирінням (Патент № 97409 від 10.03.2015 р.). Доведено, що у дітей доцільно визначати стан автономної нервової системи, досліджений методом вивчення варіабельності серцевого ритму (Патент № 95503 від 25.12.2014 р.).

Створений та запатентований спосіб оцінки дисліпідемії у дітей із метаболічним синдромом на тлі абдомінального ожиріння – за високим рівнем загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, тригліцеридів, холестерину-не-ліпопротеїдів високої щільності, індексу атерогенності (Патент № 92100 від 25.07.2014 р.).

Розроблений, запатентований та впроваджений спосіб ранньої доклінічної діагностики метаболічного синдрому у дітей за гіперлептинемією та лептинорезистентністю (Патент № 93786 від 10.10.2014 р.).

У дітей із метаболічним синдромом встановлені вірогідні чинники ризику розвитку, розроблені критерії діагностики, визначені порогові значення ознак, за якими можлива верифікація синдрому, встановлені зміни геометрії та скоротливої здатності лівого шлуночку, функціональні

порушення нирок, що дало підстави для розробки алгоритму профілактики і лікування синдрому.

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

Клінічне дослідження охоплює комплексне обстеження 185 дітей. Пацієнтів відібрано методом простої випадкової вибірки з наступним виявленням, на підставі комплексного клінічно-параклінічного обстеження, характерних ознак для метаболічного синдрому.

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, обґрунтовані автором на підставі вивчення особливостей клінічно-анамнестичних даних, антропометричних, лабораторних: клінічні, біохімічні [визначення в крові глюкози, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності, тригліцеридів, L-аргініну, оксиду азоту, мікропротеїну в сечі], ферментні (дослідження лептину, інсуліну, кортизолу, реніну, альдостерону крові), імуноферментні [визначення ТТГ, fT3, fT4, антитіл до тиреопероксидази в крові, мікроальбуміну]; інструментальних [ехокардіографічне дослідження структурно-функціональних характеристик лівого шлуночка, ехосонаграфічне визначення товщини інтима-медіа сонних артерій; електробіологічне вивчення варіабельності серцевого ритму] критеріїв метаболічного синдрому.

Задачі дослідження відповідають поставленій меті. Висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими, об'єктивними, мають теоретичне та практичне значення.

Достовірність основних положень, висновків та практичних рекомендацій зумовлена правильно підібраними методами дослідження, які мають достатній обсяг, є сучасними, рівні статистичного аналізу адаптовані поставленій меті та завданням дослідження.

*Характеристика структури дисертаційної роботи.*

Структура дисертації відповідає загально прийнятим вимогам. Робота написана у монографічному стилі, викладена на 350 сторінках

машинописного тексту, основний текст становить 314 сторінок. Робота складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики пацієнтів і методів дослідження, шести розділів власних досліджень, розділу патогенетичних механізмів розвитку метаболічного синдрому, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури включає 327 джерел (154 кирилицею, 173 латиницею). Дисертація ілюстрована 88 таблицями, 15 рисунками та містить додатки.

У вступі автор аргументовано висвітлює актуальність обраної теми, необхідність проведення даного дослідження, його зв'язок з науковими програмами і планами. Мета, завдання, наукова новизна сформовані чітко. Вказане практичне значення отриманих даних, особистий внесок здобувача, апробація результатів дослідження та їх впровадження.

Огляд літератури написаний із глибоким аналізом сучасних даних, які стосуються патогенетичних механізмів метаболічного синдрому, невирішених питань його діагностики, а також особливостей лікування і профілактики даного синдрому у дітей. Даний розділ складається з 9 підрозділів, написаний у дискусійному плані, у ньому виділені основні положення з вузлових питань, підкреслено невирішені питання.

Другий розділ, як зазвичай, стосується характеристики матеріалу та методів дослідження, складається з трьох підрозділів. Наведені загально клінічна характеристика обстежених дітей та методологія формування груп порівняння (за типом ожиріння), дизайн дослідження, а також критерії входження в дослідження. Окремі підрозділи присвячені висвітленню методів обстеження хворих, аналізу використаних статистичних прийомів та дотриманню біоетичних вимог до клінічних досліджень.

У третьому розділі «Чинники ризику розвитку метаболічного синдрому в дітей» автор наводить аналіз результатів комплексного визначення чинників та робить висновок, що діти з метаболічним синдромом на тлі генералізованого ожиріння були більшою мірою хлопцями, народжені

переважно від 1 вагітності та 1 пологів матерями, що страждали на генералізоване ожиріння і артеріальну гіпертензію. Дітям із метаболічним синдромом на тлі генералізованого ожиріння притаманне набирання зайвої маси тіла у віці 1, 3–5 місяців і 6–18 років. У ранньому неонатальному періоді діти страждали на гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, у старшому дитинстві – на субклінічний гіпотиреоз. Вірогідно тривалість природного вигодовування була меншою 6 місяців, у старшому дитинстві діти нераціонально висококалорійно харчувались їжею багатою на рафіновані вуглеводи та мали знижений рівень фізичної активності, не відвідували спортивні секції.

Завершується розділ стислим резюме та переліком опублікованих за наведеними даними робіт.

Четвертий розділ дисертації - «Аналіз антропометричних показників дітей та підлітків з метаболічним синдромом». Автор робить висновок, що маса тіла, ІМТ, ОТ, ОС, співвідношення ОТ/ОС та ОТ/ зріст у дітей із метаболічним синдромом на тлі абдомінального ожиріння вірогідно вищі, ніж у дітей із генералізованим ожирінням та дітей із нормальною масою тіла, що вказує на поступовість розвитку ожиріння від генералізованого до абдомінального з подальшим перерозподілом жирової тканини у абдомінальну ділянку. Ці показники можна використовувати у діагностиці генералізованого та абдомінального ожиріння і доцільно вважати критеріями метаболічного синдрому, що і заплановувала автор довести в наступних розділах роботи.

У п'ятому розділі дисертаційної роботи «Характеристика обмінних і нейроендокринних змін при метаболічному синдромі у дітей і підлітків» автор детально аналізує особливості ліпідного (підрозділ 5.1. Ліпідний обмін у дітей з метаболічним синдромом та його зв'язок з генералізованим і абдомінальним ожирінням), вуглеводного (підрозділ 5.2 «Аналіз особливостей вуглеводного обміну в дітей з метаболічним синдромом») обміну, а також обґрунтовує необхідність дослідження інших показників



(підрозділи 5.3. «Вивчення значення гіперлептинемії та лептинорезистентності у розвитку метаболічного синдрому в дітей», 5.4. «Аналіз стану перекисного окиснення ліпідів при метаболічному синдромі», 5.5. «Ендотеліальна функція при метаболічному синдромі») та наводить результати дослідження стану ендокринної системи у дітей (підрозділ 5.6. «Вивчення особливостей ендокринної регуляції при метаболічному синдромі у дітей» - функції щитоподібної залози, аналіз регуляторної ролі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при метаболічному синдромі, вплив кортизолу на формування метаболічного синдрому в дітей). У цьому ж розділі проводиться аналіз результатів дослідження вегетативної нервової системи (підрозділ 5.7. «Вивчення особливостей функціонування автономної нервової системи у дітей з метаболічним синдромом»).

Розділ 6. «Вивчення соматичних змін при метаболічному синдромі у дітей і підлітків» вміщує підрозділи 6.1. «Артеріальна гіпертензія і її зв'язок з критеріями метаболічного синдрому», 6.2. «Визначення структурно-функціонального стану лівого шлуночка при метаболічному синдромі у дітей», 6.3. «Аналіз функціональних змін нирок у дітей з метаболічним синдромом». Автором показано, що діти з метаболічним синдромом на тлі генералізованого та абдомінального ожиріння мали вищі значення артеріального тиску і більшу частоту верифікації артеріальної гіпертензії, ніж діти з нормальною масою тіла і не відрізнялися за гемодинамічними показниками від дітей із первинною артеріальною гіпертензією. До механізмів розвитку метаболічного синдрому у дітей із генералізованим ожирінням треба віднести збільшення всіх аналізованих антропометричних показників, підвищення активності симпатичного та відносно зниження активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, активацію перекисного окиснення ліпідів, підвищення рівня ТТГ з розвитком субклінічного гіпотиреозу.

Дітям із метаболічним синдромом на тлі генералізованого ожиріння властиві структурно-функціональні зміни серця, у 58,8% дітей – ремоделювання лівого шлуночка.

Для дітей із метаболічним синдромом на тлі генералізованого та абдомінального ожиріння були характерними високі значення креатиніну крові, ознаки клубочкової гіперфільтрації та гіпофільтрації. Встановлено безпосередній та опосередкований через критерії метаболічного синдрому вплив швидкості клубочкової фільтрації, сечовини, креатиніну, мікроальбумінурії та мікропротеїнурії на структурно-функціональні показники серця та розвиток ремоделювання лівого шлуночка.

Розділ 7 «Характеристика метаболічних і соматичних розладів у дітей і підлітків з інсулінорезистентністю» присвячений аналізу метаболічних показників та встановлено підвищення основних ознак метаболічного синдрому – ІМТ, ОТ, ОС, АГ, рівнів базальної глюкози та інсуліну, і тенденцію до підвищення рівня загального холестерину крові, тобто три критерії метаболічного синдрому. Доведено, що інсулінорезистентність сприяла розвитку гіперлептинемії та лептинорезистентності у дітей.

У дітей із нормальною масою тіла наявність інсулінорезистентності зумовлювала збільшення антропометричної складової, підвищення базального рівня глюкози та інсуліну, що сприяло розвитку концентричної гіпертофії лівого шлуночка, підвищенню рівня перекисного окиснення ліпідів, збільшенню швидкості клубочкової фільтрації.

У 8-му розділі «Патогенетичні основи розвитку метаболічного синдрому в дітей і підлітків» викладена концепція метаболічного синдрому, яка складається з прогресуючого ланцюга патогенетичних подій, розвиток яких відбувається протягом життя. Його початком є поява чинників кардіоваскулярного ризику, які водночас є ознаками метаболічного синдрому.

Першопричиною метаболічного синдрому у дітей було генералізоване й абдомінальне ожиріння. При метаболічному синдромі з генералізованим

ожирінням надлишкова гіпертрофована підшкірна жирова тканина сприяла порушенню вуглеводного обміну з формуванням системної інсулінорезистентності, представленої м'язовою, печінковою, адипоцитарною, ендотеліальною, міокардіальною інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією та гіперглікемією. У механізмах розвитку порушень вуглеводного обміну в дітей із формуванням інсулінорезистентності та гіперінсулінемії брав участь ТТГ, високі нормальні значення якого та стан субклінічного гіпотиреозу сприяли розвитку компонентів метаболічного синдрому. Генералізоване ожиріння та системна інсулінорезистентність спричиняли порушення ліпідного обміну. Збільшена маса адипоцитарної тканини, що підвищувала гемодинамічне післянавантаження і загальний периферійний опір судин, активація РААС через підвищення активності реніну крові та збільшення рівня альдостерону крові, зменшення активності парасимпатичної складової та підвищення активності центральних нейрогуморальних впливів й активності симпатичної складової ВНС призводили до формування артеріальної гіпертензії.

Важливим для практичної охорони здоров'я є розділ 9 - «Алгоритм профілактики, лікування та прогнозування метаболічного синдрому в дітей і підлітків», який включає два підрозділи: 9.1. «Алгоритм профілактики і лікування метаболічного синдрому», 9.2. «Прогнозування розвитку метаболічного синдрому у дітей». Отримані результати доводять, що генералізоване ожиріння внаслідок меншої метаболічної і гемодинамічної обтяженості легше корегувати, ніж абдомінальне ожиріння. Відносно слабше виражений ефект немедикаментозного лікування при абдомінальному ожирінні потребує призначення інтенсивнішого моніторингу та лікування.

Пошук та встановлення чинників ризику та ознак метаболічного синдрому, їх раннє виявлення, прогнозування, здійснення контролю та впровадження алгоритму профілактики і лікування сприяють корекції синдрому зі зменшенням маси тіла дітей.

Розділ аналіз та узагальнення стисло відображує основні результати

проведеного дисертаційного дослідження у зв'язку та з обговоренням цих результатів у світлі даних сучасної наукової літератури з даної проблеми.

Висновки (їх 9) чітко узгоджуються з поставленими завданнями у дисертації, конкретно дають відповіді на поставлені у вступі запитання щодо метаболічного синдрому у дітей. Практичні рекомендації (їх 3) мають прикладний характер, є легко відтворюваними, красномовно ілюструють практичне спрямування та значущість даної роботи.

*Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих роботах.*

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, оформлено 1 раціоналізаторську пропозицію. Наукова новизна підтверджена 4 патентами України на корисну модель.

Опубліковані роботи за змістом та розділами відображають основні положення і результати представлені до рецензії роботи.

*Дискусійні положення і зауваження щодо змісту дисертації.*

1. У завданнях не бажано наводити скорочені терміни.
2. Доцільніше розмежувати практичне значення та практичні рекомендації.
3. Окремі зауваження стосуються оформлення таблиць та рисунків (нумерація в межах розділу).
4. Не всі скорочення винесені в перелік скорочень.
5. Бажано було би ширше впровадити результати дослідження в практику.
6. У роботі не наведені чіткі критерії включення та виключення пацієнтів із дослідження.
7. Правильно було би назвати групи порівняння, а не контролю.
8. У роботі трапляються окремі помилки, описки, не точні вирази.

*В порядку дискусії та уточнення результатів дослідження, бажано отримати від автора відповіді на наступні питання:*

1. Чи враховувалися Вами при аналізі отриманих результатів фізіологічні періоди інсулінорезистентності в дітей?

2. Як Ви пояснюєте той факт, що надлишок маси тіла саме у віці 1-5 місяців є чинником ризику розвитку метаболічного синдрому в майбутньому?

3. Чому при генералізованому ожирінні Вами в якості маркерів ендотеліальної дисфункції вибрані монооксид нітрогену, лептин та мікроальбмінурія, а для абдомінального ожиріння – L-аргінін та мікроальбмінурія?

### ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Громнацької Наталії Миколаївни «Етіологічні та патогенетичні аспекти метаболічного синдрому у дітей і підлітків, його діагностика, профілактика і лікування» є завершеним науковим дослідженням, яке присвячене важливій проблемі 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.

Дана робота за актуальністю теми, сучасними методами дослідження, обсягом клінічних спостережень, отриманими переконливими практичними результатами, їх новизною та інформативними висновками і практичними рекомендаціями, відповідає вимогам до дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.10 – педіатрія згідно п.13 “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів №567.


Офіційний опонент:

професор кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ

«Буковинський державний медичний університет»,

д.мед.н., професор

Г.В. Сорокман

Підпис  засвідчую

Начальник відділу кадрів

Вищого державного навчального закладу «Буковинський державний медичний університет»



