

ВІДГУК

Офіційного опонента доктора медичних наук, професора Л.М. Булата на докторську дисертацію «Етіологічні та патогенетичні аспекти метаболічного синдрому у дітей і підлітків, його діагностика, профілактика і лікування», яку виконала Громнацька Наталія Микоколаївна, подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія у спеціалізовану вчену раду Д 35.600.04 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького

1. Актуальність вибраної теми дисертації

Сьогодні доведено, що за останнє десятиріччя зросла проблема метаболічного синдрому (МС) у дітей та підлітків, який нерідко приводить до виникнення ожиріння та цукрового діабету. Патогенетично виникають дуже багато ускладнень при переході дитини в доросле життя. За даними ВООЗ чисельність пацієнтів з МС з кожним роком збільшується і через 10 років може досягнути 500 млн. осіб. Разом з тим МС закладається в дитячому віці, тому своєчасна діагностика та лікування має велике практичне значення. Згідно сучасних даних недостатньо вивчена низка питань та розроблені інформативні тести і методи до клінічного визначення МС. На сьогодні відсутні єдині принципи діагностики, профілактики та лікування різних форм МС.

Викладена вище ситуація підтверджує актуальність дисертаційного дослідження Громнацької Наталії Микоколаївни «Етіологічні та патогенетичні аспекти метаболічного синдрому у дітей і підлітків, його діагностика, профілактика і лікування», основною метою якого є 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 - ознак надлишкової маси тіла, генералізованого та абдомінального ожиріння, дисліпідемії, гіперглікемії, гіперінсулінемії, інсулінорезистентності (ІР), артеріальної гіпертензії (АГ), гіперлептинемія та лептинорезистентності, ендотеліальної дисфункції, змін активності автономної нервової системи (АНС), субклінічного гіпотиреозу, оксидативного стресу, ренін – ангіотензин - альдостеронової системи (РААС) .

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана 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» (N державної реєстрації 110U001641), співвиконавцем якої є здобувач.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше на основі проведеного епідеміологічного, анамнестичного та клініко-лабораторного обстеження дітей і підлітків та їх родичів першої та другої лінії спорідненості встановлено комплекс чинників ризику розвитку метаболічного синдрому у дітей та підлітків.

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.

Виявлено високу діагностичну інформативність додаткових ознак: генералізованого ожиріння, гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, гіперлептинемії та лептинорезистентності, зниження активності парасимпатичної, підвищення активності симпатичної автономної нервової системи і центрів надсегментарної регуляції, змін тиреоїдної функції з розвитком субклінічного гіпотиреозу.

Отримані нові дані, щодо діагностичної цінності методів виявлення донозологічних проявів компонентів синдрому: додаткових антропометричних параметрів (обвід шиї, обводу талії, обводу стегон, співвідношення обвід талії/обвід стегон та обвід талії/зріст, площі поверхні тіла), гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, дисліпідемії (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької щільності, холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності, холестерин-не-ліпопротеїдів високої щільності), гіперлептинемія та лептинорезистентність, змін активності автономної нервової системи.

Визначені пограничні точки щодо діагностики гіперінсулінемії, інсулінорезистентності за індексом HOMA-IP, гіперлептинемії, змін активності автономної нервової системи за показниками варіабельності серцевого ритму: RRNN, RMSSD, pNN50%, IAPIC у дітей і підлітків. Встановлено наявність та виявлені механізми розвитку міокардіальної інсулінорезистентності у дітей з метаболічним синдромом.

Встановлено особливості пре клінічних структурно – функціональних змін лівого шлуночка у дітей і підлітків з метаболічним синдромом на тлі генералізованого ожиріння: збільшення маси міокарда лівого шлуночка на зріст у ступені 2,7 та фракції викиду; у дітей і підлітків з метаболічним синдромом на тлі абдомінального ожиріння - збільшення маси міокарда та індексу маси міокарда лівого шлуночка на зріст у ступені 2,7, кінцево – діастолічного та ударного об'єму лівого шлуночка.

Хоча ряд питань, що вирішувались автором, при виконанні наукової роботи обговорюються в сучасній медичній літературі, однак дисертаційна робота Н.М. Громнацької володіє суттєвою науковою новизною. Виконані дослідження дозволили автору вперше охарактеризувати та науково обґрунтувати і впровадити профілактичні та лікувальні заходи щодо удосконалення та оптимізації медичного контролю та диспансерного нагляду за станом здоров'я дітей з метаболічним синдромом (МС). Розроблено алгоритм

профілактики і лікування МС та виникнення цукрового діабету II типу і попередження маніфестації серцево – судинних та ниркових ускладнень.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

Найбільш чутливими до клінічними біомаркерами виявлення метаболічного синдрому є гіперінсулінемія вище 11,5 мкОд/мл (чутливість 57,6%; специфічність 61,1%), інсулінорезистентність за індексом НОМА-IR вище 2,77 у.о. (чутливість 56,8%; специфічність 73,3%); гіперлептинемія вище 9,0 нкмоль/мл (чутливість 71,1%; специфічність 76,4%), зниження активності парасимпатичної нервової системи за показниками варіабельності серцевого ритму; середнього R-R інтервалу нижче 739,5 мс (чутливість 67,8%; специфічність 58,3%), різниці послідовних R-R інтервалів – нижче 43,0 мс (чутливість 47,2%; специфічність 77,8%); частоти послідовних інтервалів R-R, різниця між якими перевищує 50 мсек – нижче 19,2% (чутливість 51,7%; специфічність 77,8%), підвищення індексу активації підкоркових центрів більше 1,5 ум. од. (чутливість 37,8%; специфічність 83,3%).

Формування артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків з метаболічним синдромом на тлі генералізованого ожиріння вірогідно пов'язано зі збільшенням індексу маси тіла, та обводу талії, активацією симпатичної нервової системи та ренін – ангіотензин – альдостеронової системи, підвищення ліпідного оксидативного стресу, розвитком субклінічного гіпотиреозу. У дітей і підлітків з метаболічним синдромом на тлі абдомінального ожиріння формування артеріальної гіпертензії додатково асоційоване з вісцеральним розподілом жирової тканини, підвищенням активності симпатичної нервової системи і абсолютним зниженням активності парасимпатичної нервової системи.

Враховуючи те, що поширеність і темпи зростання частоти метаболічного синдрому дітей і підлітків стають глобальною медико – соціальною проблемою в усьому світі то виконана робота має дуже велике теоретичне значення.

5. Практичне значення роботи.

Для ранньої діагностики метаболічного синдрому у дітей і підлітків дисертант запропонував виконання діагностичного алгоритму. Для цього використовувати такі показники: наявність вікової надлишкової маси тіла, вивчення способу життя дитини, характер харчування та рівень фізичної активності, спадкову обтяженість, діагностувати дисліпідемію. Для ранньої діагностики ускладнень метаболічного синдрому у дітей і підлітків дисертант рекомендує проводити ехокардіологічне дослідження з обов'язковим визначенням зміни геометрії лівого шлуночка за масою міокарда лівого шлуночка, відносною товщиною лівого шлуночка, кінцево – діастолічним об'ємом лівого шлуночка та скоротливою здатністю лівого шлуночка за фракцією викиду та ударним об'ємом. Крім цього, було встановлено функціональне зменшення клубочкової фільтрації менше 90 мл/хв./1,73м², мікропротеїноурія та мікроальбумінурія, які в подальшому можуть викликати ускладнення. Для запобігання прогресуванню метаболічного синдрому

пошукач рекомендує алгоритм: на першому році життя щомісячно контролювати антропометричні показниками дитини. В старшому віці від 1 року до 6 років проводити лабораторно-інструментальні обстеження з контрольними оглядами 2 рази на рік за участю педіатра, сімейного лікаря, кардіолога, ендокринолога, гастроентеролога, нефролога, нутриціолога, психолога. Важливо те, що на основі отриманих результатів дисертант рекомендує забезпечення дітей тривалим не менше 12 місяців грудним вигодовуванням за вільним графіком з обмеженням чисельності годувань або за режимним методом з фіксованими годуваннями; збалансованим раціональним харчуванням, організація регулярних 2–3 рази на тиждень фізичних навантажень дитини на уроках фізичної культури у навчальних закладах, 2–3 курсів ЛФК у лікувально-профілактичних установах та занять спортом не менше 60 хв./день тричі на тиждень.

Також дисертант на основі визначення сумарного ризику вивчених за методом регресійного аналізу чинників, розробив та впровадив прогностичну математичну модель індивідуального прогнозування розвитку метаболічного синдрому у дітей і підлітків з інтегральним показником ризику понад 50%. Опрацьовано та впроваджено патогенетично обґрунтованим алгоритм спостереження, первинної, вторинної та третинної профілактики і лікування дітей з метаболічним синдромом у дітей.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень дисертації і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Достовірність і обґрунтованість наукових положень дисертації забезпечені в першу чергу достатнім обсягом клінічних спостережень. Проведено вибірку серед 1520 дітей, що звертались за медичною допомогою з приводу соматичної патології, да дітей, які проходили щорічні профілактичні та диспансерні огляди. У дисертації обстежено 250 дітей віком 9 -18 років, з яких I група (n=70) – діти з МС на тлі надлишкової маси тіла і генералізованого ожиріння; II група (n=90) – діти з МС на тлі абдомінального ожиріння; III група (n=25) – діти з есенціальною артеріальною гіпертензією; контрольна група (n=65) - діти з нормальною масою тіла та артеріальним тиском. Крім цього, проводили спостереження та вторинну і третинну профілактику і лікування у 160 дітей.

Співставлення груп дослідження було адекватним. Використані в роботі методи дослідження є сучасними і адекватними поставленим задачам. Усе це, а також застосована сучасна статистична обробка цифрового матеріалу дозволяє вважати одержані результати, основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформовані у дисертаційній роботі достовірними і обґрунтованими.

У представленій докторській дисертації дослідження проводилися в декількох напрямках. Ці напрямки в роботі взаємопов'язані, логічно підкреслюють актуальність теми дисертації і відповідають меті і завданням дослідження.

7. Повнота викладеного матеріалу дисертації в опублікованих працях
 Результати дисертаційної роботи опубліковані в 58 наукових роботах, з них 23 – у фахових наукових виданнях, які включені до переліку фахових наукових видань, що рекомендовані ВАК України, 6 робіт в міжнародних виданнях, 25

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.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практичну роботу дитячої лікарні N 8 Шевченківського району м. Київ, комунального закладу «Рівенський обласний центр психічного здоров'я населення», комунальної 5-ї міської клінічної лікарні м. Львів, комунальної 5-ї міської клінічної поліклініки м. Львів, комунальної 2-ї міської клінічної поліклініки м. Львів, Львівського державного училища фізичної культури.

Таким чином, достатня кількість, вибірковість та репрезентативність первинного матеріалу, використання сучасних методів дослідження і статистичної обробки дозволили отримати науково обґрунтовані результати, які характеризуються достовірністю, новизною та практичним значенням. Основні положення дисертації повністю обґрунтовані. Висновки та практичні рекомендації логічно випливають із результатів дослідження.

8. Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення

Дисертація написана грамотно українською мовою. Як показують результати проведених досліджень автор повністю висвітлює суть роботи, а використання комплексного обстеження дітей та підлітків виявляє функціонально - метаболічні зміни, які відбуваються в організмі дітей і підлітків при метаболічному синдромі. Добре описані чинники, які сприяють розвитку метаболічного синдрому у дітей. Ґрунтовно проаналізовано антропометричні показники у дітей і підлітків з метаболічним синдромом. На основі власних досліджень зроблена об'єктивна характеристика обмінних та нейроендокринних змін при метаболічному синдромі у дітей. Дисертант грамотно визначив, а потім вивчив соматичних змін при метаболічному синдромі у дітей і підлітків. Після чого дав об'єктивну характеристику метаболічних та соматичних розладів у дітей з інсулінорезистентністю і довів патогенетичні основи розвитку метаболічного синдрому у дітей та підлітків. Для профілактики, лікування та прогнозування метаболічного синдрому у дітей та підлітків з метаболічним синдромом дисертант рекомендує алгоритм, який математично підтверджує результати проведених досліджень.

Принципових зауважень до дисертації в цілому і до окремих її розділів немає. В плані дискусії хотілось би почути відповіді на такі запитання:

1. За даними Ваших досліджень багато чинників сприяють розвитку метаболічного синдрому у дітей і підлітків, а сім'я в якій проживає дитина завжди має бажання допомогти дитині позбутися цього синдрому;
2. Після проведення відповідних заходів ця патологія зникає?

1. Як впливає режим харчування та їжа, яка містить велику кількість ліпопротеїдів низької щільності та холестерину на прогресування метаболічного синдрому.

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці

На основі проведених досліджень дисертантом було встановлено, що для ранньої діагностики та своєчасної профілактики метаболічного синдрому у дітей і підлітків потрібна своєчасна діагностика та виконання профілактичних заходів на етапі сімейних взаємовідносинах, правильним спостереженнями сімейними лікарями, консультуваннями в умовах поліклініки – педіатром, кардіологом, ендокринологом, гастроентерологом, нефрологом. По можливості нутриціологом, психологом. В умовах, коли дитина перебуває в школі або, дитячому санаторії потрібно збалансоване раціональне харчування, організація регулярних 2–3 рази на тиждень фізичних навантажень дитини на уроках фізичної культури у навчальних закладах, 2–3 курсів ЛФК у лікувально-профілактичних установах та занять спортом не менше 60 хв./день тричі на тиждень. Дуже важливо те, що пошукач на основі власних досліджень рекомендує батькам зберегти грудне вигодовування для дитини, щоб не було в подальшому ожиріння, патології серцево - судинної системи, нирок, а також діабету II типу.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація оформлена у відповідності з встановленими правилами. Обсяг дисертації – 438 сторінки друкованого тексту. Вважаю, що роботу потрібно скоротити. В роботі є додаток, який складається з 13 сторінок. Тому, частину таблиць можна перенести в додаток. Дисертаційна робота, яку представила пошукач складається з вступу і 10 розділів, які включають в себе: 1 - огляд літератури, 2 - матеріали і методи дослідження, 3 - чинники ризику розвитку метаболічного синдрому у дітей, 4 - аналіз атрометричних показників у дітей і підлітків з метаболічним синдромом, 5 - характеристика обмінних та нейроендокринних змін при метаболічному синдромі у дітей, 6 - вивчення соматичних змін при метаболічному синдромі у дітей і підлітків, 7 – характеристика метаболічних та соматичних розладів у дітей з інсулінорезистентністю, 8 – патогенетичні основи розвитку метаболічного синдрому у дітей та підлітків, 9 – алгоритм профілактики, лікування та прогнозування метаболічного синдрому у дітей та підлітків, 10 – аналіз і узагальнення результатів.

Цілком закономірно, автор робить 11 обґрунтованих висновків та рекомендує до застосування в клінічній практиці 6 практичних рекомендацій. Список використаних джерел літератури складається з 417 повідомлень. Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

Отже, дисертаційна робота, подана до захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук (14.01.10 - педіатрія), є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Дисертаційна робота Громнацької Наталії Микоколаївни «Етіологічні та патогенетичні аспекти метаболічного синдрому у дітей і підлітків, його діагностика, профілактика і лікування», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія у спеціалізовану вчену раду Д 35.600.04 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького вважаю, є закінченою науково – дослідною працею, яка за своєю актуальністю, науковою новизною, практичним значенням одержаних результатів, за методичним рівнем, об'ємом проведених досліджень, висновків та практичних рекомендацій відповідає вимогам до дисертацій поданих на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук згідно затвердженої постанови Кабінету міністрів України N 567 від 24.07.2013 р., п.11, 12 “ Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника ” , а Громнацька Наталія Микоколаївна заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.10 – педіатрія.

**Офіційний опонент - завідувач кафедри пропедевтичної педіатрії
Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова**

Л.М.Булат д.мед.н., проф. Л.М.Булат
18 травня 2016 року



Підпис *Булата Л.М.*
завіряю
Л.М.Булат відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
Л.М.Булат
"18" "05" 2016 р.