

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Пархоменко Людмили Костянтинівни на дисертаційну роботу Рибки Олени Сергіївни «Значення інсуліносенситивності в толерантності до фізичних навантажень та формуванні кардіометаболічного ризику у дітей з ожирінням», яка подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

### **1.Актуальність обраної теми дисертації**

Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила ожиріння надзвичайною проблемою для людства.

Інсулінорезистентність, асоційована з ожирінням, є серйозним фактором ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань, цукрового діабету 2 типу, гострих серцево-судинних подій. Саме інсулінорезистентність поєднує ризикові стани. Раннє формування інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу реєструється в сім'ях низького соціального-економічного рівня з тенденцією до статичного способу життя. Підвищення фізичної активності сприяє збереженню здорової поведінки під час переходу з дитинства до підліткового віку.

При надмірній вазі формуються кардіоваскулярні розлади, що обмежують інтенсивну фізичну активність внаслідок потенційного виникнення кардіоваскулярних катастроф.

Таким чином, з урахуванням вище наведеного, можливо вважати тему дисертаційного дослідження Рибки О.С., що спрямована на вдосконалення способів діагностики кардіометаболічного ризику за вивченням варіантів інсуліносенситивності та толерантності до фізичних навантажень у дітей з ожирінням, є сучасною та актуальною.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету «Стратифікація факторів розвитку кардіоваскулярного ризику в дитячій популяції Харківського регіону» відповідно до загальної програми

ХНМУ «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (державний реєстраційний номер - 0114U003393).

## **2. Наукова новизна дослідження і практичне значення одержаних результатів.**

Вперше, в рамках одного дослідження, встановлено особливості стилю харчування дітей із нормальною й надлишковою вагою, а також визначено гендерні особливості харчової поведінки дітей із ожирінням, вивчено варіанти інсуліносенситивності залежно від трофологічного статусу. Виявлений зв'язок між параметрами інсуліносенситивності та споживанням кисню протягом дозованого фізичного навантаження.

Доведено, що толерантність до фізичного навантаження відрізняється в метаболічно здорових і метаболічно нездорових дітей із ожирінням

Запропоновано спосіб діагностики латентних порушень вуглеводного обміну за динамікою глікемії та інсулінемії з обчисленням інформативних індексів протягом стандартного тесту толерантності до глюкози.

Доведено, що низький рівень кардіореспіраторної тренуваності пов'язаний із погіршенням периферичної інсуліносенситивності. Обґрунтовано підвищення рівня повсякденної фізичної активності в якості фактора, що сприяє поліпшенню периферичної інсуліносенситивності.

Установлено зв'язок між кардіореспіраторною тренуваністю й периферичною інсуліносенситивністю. Розроблено спосіб оцінки втрати калорій протягом дозованого фізичного навантаження в дітей із надлишком маси тіла.

Наукова новизна дослідження підтверджена патентом України на винахід «Спосіб доклінічної діагностики цукрового діабету 2 типу у дітей з надлишковою вагою та ожирінням» та патентом на корисну модель «Спосіб оцінки втрачених калорій дітьми з ожирінням під час фізичних навантажень».

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

дає можливість лікарю-педіатру, ендокринологу й сімейному лікарю суттєво підвищити ефективність немедикаментозного лікування дітей із ожирінням.



Обґрунтовано, що необхідно досліджувати рівень НВА1С у всіх осіб з надлишком ваги, що надасть змогу підвищити якість діагностики порушень вуглеводного обміну на ранніх етапах.

Доведено необхідність визначення метаболічного статусу дитини з ожирінням перед плануванням програми фізичних навантажень, що дозволить своєчасно віднести пацієнта до групи високого кардіоваскулярного ризику.

Доведено, що рівень повсякденної фізичної активності слід розглядати як найбільш значимий фактор поліпшення периферичної інсуліночутливості й підвищення кардіореспіраторної тренуваності, що сприяє призначенню доступного методу немедикаментозної патогенетичної корекції та профілактики кардіоваскулярного ризику в дітей із ожирінням.

Результати дисертаційної роботи було впроваджено в практичну діяльність обласного дитячого ендокринологічного центру та відділень КЗОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня», Богодухівської, Красноградської, Куп'янської, Мереф'янської центральних районних лікарень Харківського регіону та КЗОЗ «Центр первинної медико-санітарної допомоги» м. Ізюм, а також в науково-педагогічний процес Харківського національного медичного університету.

#### **4. Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків і рекомендацій.**

Результати наукових досліджень одержані на достатньому практичному матеріалі. Обстеження хворих здійснювалось в відділеннях КЗОЗ «Обласної дитячої клінічної лікарні» міста Харкова. Під спостереженням перебувало 127 дітей (середній вік  $13,63 \pm 2,77$  роки), з яких 84 хлопчики й 43 дівчини.

Обстеження дітей було проведено згідно з наказом МОЗ України №254 від 27.04.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю Дитяча ендокринологія».

Детально було вивчено анамнез шляхом опитування дітей і їхніх батьків. Під час збору анамнезу визначали особливості індивідуального розвитку дитини (антропометричні параметри при народженні та їх динаміка,

особливості харчування, стилю життя, а також сімейного анамнезу, антропометричних даних батьків). Усім дітям проводилось антропометричне обстеження, оцінка стану вуглеводного обміну за вивченням рівеню глюкози й імунореактивного інсуліну у венозній крові натще і під час проведення орального глюкозотолерантного тесту, визначення глікозильованого гемоглобіну. Рівень фізичної активності (РФА) було оцінено за рекомендаціями NHANES (2014).

Всі наукові положення, висновки і рекомендації висвітлені автором є науково обґрунтованими, оскільки для їх формування автором використано статистичні методи аналізу. за стандартними методами математичної статистики для медично-біологічних досліджень із використанням пакетів прикладних програм «EXCELL FOR WINDOWS» і «STATISTICA 7.0. FOR WINDOWS» (StatSoft Inc.). Для встановлення нормальності розподілу даних у групах було розраховано критерій Шапіро-Уїлка або  $\chi^2$  Пірсона, після чого в разі нормального розподілу даних використано методи параметричної статистики, при відмінному від нормального – методи непараметричної статистики. Для описової частини було використано: міри центральної тенденції – середнє значення (Mean), медіана (Me), мода (Mo); міри розсіяння – стандартне відхилення (SD), розмах між мінімальним (Min./Min) і максимальним (Макс./Max) значеннями, міжквартильний розмах між нижнім квартилем (LQ), що відповідає 25 перцентілю, і верхнім квартилем (UQ), що відповідає 75 перцентілю. Для характеристики міри точності результатів було розраховано стандартну помилку середнього значення (SE), 95% довірчий інтервал (ДІ) для середнього значення з рівнем значущості  $p < 0,05$ .

Для встановлення різниці між групами було використано метод перевірки «нульової» гіпотези про відсутність різниці між групами. При нормальному розподілі ознак у групах було використано параметричний метод із розрахунком двобічного t-критерія Ст'юдента (t), при розподілі відмінному від нормального – непараметричний метод Колмогорова-Смірнова. При порівнянні двох виборок було розраховувано непараметричний U-критерій Манна-Уїтні,



двох вибірових часток – F-критерій. У разі  $p < 0,05$ , «нульову» гіпотезу було відхилено й прийнято альтернативу щодо відмінності різниці між групами.

Для порівняння результатів у кількох групах за однією ознакою було проведено однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) параметричний і непараметричний за Краскелом-Уоллісом. Для порівняння результатів у кількох групах за кількома ознаками було проведено багатфакторний дисперсійний аналіз (MANOVA).

Для характеристики якісних ознак встановлено абсолютну частоту ознаки, відносну частоту ознаки, співвідношення шансів (Odds ratio, OR), відносний ризик (relative risk, RR) виникнення події, довірчий інтервал (95% інтервал надійності). Для порівняння частоти ознаки з популяційною частотою та груп за якісною ознакою було використано критерій  $\chi^2$ . Для встановлення прогностичної цінності ознаки було розраховано чутливість (sensitivity, Se), специфічність (specifity, SP), площу під кривою (area under the curve, AUC).

Для аналізу зв'язку між ознаками було проведено кореляційний аналіз параметричний за Пірсоном, непараметричний за Спірманом. Зв'язок уважали статистично значущим при  $p < 0,05$ .

### **5. Повнота викладень в опублікованих роботах.**

За матеріалами дисертації опубліковано 25 друкованих робіт, з яких 7 статей (4 статті у виданнях, рекомендованих МОН України, 3 – у закордонних виданнях), 1 патент України на винахід, 1 деклараційний патент України на корисну модель, 16 тез доповідей – у матеріалах міжнародних і вітчизняних конгресів, науково-практичних конференцій і симпозіумів.

В роботі достатньо повно і послідовно викладено результати проведеного дослідження. Матеріали дисертації доповідалися і обговорювалися на численних профільних науково-практичних конференціях, в тому числі міжнародного рівня. Автореферат дисертації повністю відображає головні положення дисертації і відповідає встановленим вимогам.

## 6. Оцінка змісту дисертації, її недоліки, дискусійні питання.

Дисертаційна робота Рибки Олени Сергіївни побудована згідно Наказу МОН України №40 від 12.01.2017р.

Дисертацію викладено українською мовою, загальний об'єм дисертації складає 159 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 28 таблицями, 10 рисунками. Бібліографічний покажчик літератури містить 170 наукових джерел латиницею, що складає 22 сторінки.

В анотації чітко визначено актуальність проблеми українською та англійською мовами.

Розділ I присвячений аспектам інсуліносенситивності у дітей з надлишковою масою тіла та її зв'язок з кардіометаболічним ризиком. (Огляд літератури)

У розділ II який присвячений об'єкту і методам проведеного дослідження, здобувачем висвітлено і методично обґрунтовано розподіл дітей на групи, надається опис методик спеціальних досліджень та методів статистичної обробки отриманих результатів.

Розділ III містить власні дослідження сучасних клінічних особливостей індивідуального розвитку дитини, її уподобань в харчуванні, сімейного анамнезу. В розділі надано клінічну характеристику обстежуваних. Також приведені дані антропометричних параметрів груп дослідження. Матеріали розділу дають уявлення щодо груп хворих, які увійшли в дослідження.

У розділі IV дисертантом висвітлені особливості харчування дітей з нормальною і надлишковою масою тіла з точки зору популяційних предикторів інсуліносенситивності і кардіоваскулярного ризику у дітей. Показано детальну оцінку харчування дітей з нормальною вагою та тих, хто має різний ступінь надлишку маси, створено оригінальний опитувальник, котрий базується на рекомендаціях американської кардіологічної асоціації щодо харчування дітей різного віку. Також автором було проаналізовано питний режим у обстежених, визначаючи кількість рідини, що випивається за одну добу. Дисертантом обґрунтовано, що надмірне споживання вуглеводів з їжею та рідиною,



відсутність контролю за розміром порції, незбалансованість та нерегулярність харчування можуть розглядатися в якості популяційних предикторів зниження інсуліносенситивності та потенційного кардіоваскулярного ризику.

Розділ V присвячений варіантам інсуліносенситивності у дітей з різним трофологічним статусом. В даному розділі дисертант освітлює динаміку концентрації глюкози та інсуліну після проведення стандартного навантаження глюкозою у обстежених в залежності від ІМТ. Автором проведено аналіз площі під глікемічною та інсуліновою кривою під час стандартного тесту толерантності до глюкози. Автором детально проведено розрахунок індексів інсуліносенситивності. Отримані автором дані свідчать, що нормальна чутливість до інсуліну натще реєструється лише при нормальній і недостатній масі тіла, при чому ІР зростає при збільшенні маси. Периферична інсуліносенситивність порушується при нестачі та надмірній масі тіла. Також автор зробив висновок, що інсуліносенситивність різниться у підлітків з різним трофологічним статусом. В даному розділі автор наводить опис способу діагностики доклінічної стадії цукрового діабету 2 типу у дітей з надлишком маси, що може представлено у вигляді деклараційного патенту на винахід.

Розділ VI присвячений обговоренню толерантності дітей до фізичного навантаження з різним трофологічним та метаболічним статусом». Дисертантом було досліджено рівень фізичної активності та толерантності до фізичних навантажень підлітків з різним індексом маси тіла, показано що зменшення фізичної тренуваності як при надлишку маси тіла, так і при її нестачі. А діти з нормальною вагою переносять фізичні вправи краще, ніж діти з недостатньою та надмірною вагою. Було вивчено толерантності до фізичного навантаження у «метаболічно здорових» і «метаболічно нездорових» підлітків з ожирінням та наведено нові дані щодо їх відмінностей.

У розділі VII дисертант проводить обговорення ролі інсуліносенситивності в толерантності до фізичного навантаження підлітків», дисертант в ході дослідження робить висновки, що порушення загальної інсуліносенситивності за рахунок периферичної має відношення до

ефективності спалювання калорій протягом фізичного навантаження та толерантності серцево-судинної системи до вправ, та є предиктором потенційного кардіоваскулярного ризику. Демонструє спосіб визначення втрати калорій під час фізичної активності у дітей з ожирінням, що підтверджується отриманим деклараційним патентом.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» автором обґрунтовано доведено до висновку, що надмірне вживання вуглеводів з їжею та рідиною, відсутність контролю за розміром порції, незбалансованість та нерегулярність харчування можуть розглядатись в якості популяційних предикторів зниження інсуліносенситивності та потенційного кардіоваскулярного ризику. А динаміка вуглеводних показників протягом фізичного навантаження та стан периферичної інсуліносенситивності є основою успішної кардіореспіраторної тренуваності у підлітків.

Висновки дисертаційної роботи повністю розкривають мету і доводять розв'язання завдань дослідження.

У структурному й змістовному відношенні дисертація та автореферат відповідають існуючим вимогам атестаційної комісії МОН України до дисертаційних робіт.

Зауважень, які б суттєво впливали на зміст дисертаційної роботи немає.

У розділі клінічної характеристики хворих можна було би більш ретельно обговорити показники ліпідного спектру у різних груп обстежених, а не тільки показати їх у таблиці 7.3 розділу VII. Вважаю, що їм треба було преділити більше уваги, тому що вони є одними з основних предикторів розвитку кардіоваскулярних ризиків.

У порядку дискусії виникли такі запитання:

1. Чому Ви не проводили ЕКГ дослідження під час проведення тредміл тесту?
2. Як Ви оцінювали хронотропну та інотропну відповідь серцево-судинної системи, за якими параметрами?
3. Як Ви практично рахували худу масу тіла та жирову масу тіла?



4. Яка практична значимість розрахунку метаболічного еквіваленту?
5. Чим можна пояснити, що при недостатній масі тіла та максимальному ожирінні подібні глікемічні профілі?

#### **Висновок.**

Таким чином, дисертаційна робота Рибки Олени Сергіївни «Значення інсуліносенситивності в толерантності до фізичних навантажень та формуванні кардіометаболічного ризику у дітей з ожирінням» яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, доцента Чайченко Тетяни Валеріївни містить вирішення науково-практичного завдання сучасної педіатрії – щодо вдосконалення способів діагностики кардіоваскулярного ризику у дітей з ожирінням на підставі вивчення варіантів інсуліносенситивності та толерантності до фізичних навантажень.

За актуальністю, об'ємом проведених досліджень, новизною одержаних результатів, теоретичною та практичною їх значимістю дисертаційна робота «Значення інсуліносенситивності в толерантності до фізичних навантажень та формуванні кардіометаболічного ризику у дітей з ожирінням» відповідає вимогам п. 11 «Положення про порядок присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року, №567 та паспорту спеціальності 14.01.10 – педіатрія МОН України щодо кандидатських дисертацій, а її здобувач Рибка Олена Сергіївна заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Завідувач кафедри підліткової  
медицини Харківської медичної  
академії післядипломної освіти  
доктор медичних наук, професор



Пархоменко Л.К.