

**ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**  
**на дисертацію Помазуновської Олени Петрівни**

**«РОЛЬ ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА ЯКОСТІ ХАРЧУВАННЯ В  
РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1-ГО ТИПУ У ДІТЕЙ  
РАННЬОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ», поданої до спеціалізованої  
вченої ради Д.64.000.04 при Харківському національному медичному  
університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук  
за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія**

**Актуальність теми.** Наукова тема кандидатської дисертації Помазуновської Олени Петрівни, яка присвячена актуальній проблемі сучасної педіатричної гастроентерології – оптимізації прогнозування цукрового діабету 1 типу у дітей раннього та дошкільного віку на підставі вивчення маркерів пошкодження підшлункової залози та оцінки патогенетичної ролі вірусної інфекції й нераціонального харчування в розвитку цукрового діабету 1-го типу, – уявляється як важливий напрямок не тільки в теоретичній науці, а й в практичній медицині.

Дисертаційна робота, що лежить на свого роду стику, перетині декількох педіатричних дисциплін – ендокринологічної, інфекційної та гастроентерологічної – зачіпає водночас найбільш актуальні та обговорювані на сьогоднішній день педіатричні питання. На сьогоднішній момент ми спостерігаємо за збільшенням кількості хворих на цукровий діабет, у тому числі серед дітей раннього віку, яке відзначається сьогодні в усьому світі та яке потребує своєчасної діагностики (не в дебюті захворювання, а саме на донозологічному етапі), що обумовлює необхідність подальшого вивчення вищезазначеного питання з урахуванням будь яких можливих факторів пошкодження підшлункової залози, у тому числі інфекційних. З іншого боку, маємо значну

захворюваність та постійне зростання частоти хронічних уражень травної системи у дітей, які обумовлені у тому числі рядом медико-біологічних та соціально-економічних факторів, що перетворює проблему патології травного каналу на одну з актуальніших в педіатрії. Питома вага захворювань органів травлення у дітей в структурі дитячої соматичної захворюваності висуває питання діагностики та лікування цих захворювань на перший план, а наростання частоти хронічних захворювань підшлункової залози у дітей, у тому числі запальних, які перебігають з порушенням екзокринної функції і з часом можуть зумовити ураження  $\beta$ -клітин і розвиток цукрового діабету, визначають необхідність ретельного вивчення основних факторів ризику і механізмів розвитку тих чи інших уражень підшлункової залози.

Розвиток науки за останнє десятиліття став передумовою для формування сучасної педіатричної нутріціології. На сучасному етапі стало зрозуміло, що їжа є серйозним фактором профілактики або ризику основних захворювань сучасної людини – цукрового діабету, серцево-судинних захворювань і навіть онкологічних хвороб, а в основі широкого поширення хронічних неінфекційних захворювань в зрілому і літньому віці так чи інакше лежать особливості раціону дітей перших років життя. На думку вчених, що займаються проблемами нутріціології, не модифіковане молоко кожного біологічного виду строго специфічне і має свої чіткі і унікальні біологічні особливості, і такі показники, як сила і якість імунної відповіді, утворення антитіл, алергічні захворювання, склад кишкової мікробіоти, розвиток хронічних уражень внутрішніх органів, а в ряді випадків і тривалість життя людини мають прямий взаємозв'язок з характером харчування на першому році життя.

Безумовно, основним принципом здорового харчування дітей раннього віку є максимально тривале забезпечення дітей грудним молоком, яке визнано ідеальним харчуванням для дітей перших років життя і містить не тільки всі необхідні харчові речовини в ідеально

збалансованому співвідношенні, але й цілий комплекс захисних факторів та біологічно активних речовин. Природне вигодовування – єдиний спосіб годування дитини, який має унікальне біологічне дію на його організм і стан його здоров'я в цілому, тому що є єдиним видом їжі, повністю пристосованим до «обмежених можливостей» травних функцій новонародженого, тоді як штучне вигодовування, яке застосовується з перших тижнів після народження дитини, може сприяти розвитку хронічної патології, в тому числі ендокринної, та стати однією з причин можливої деструкції  $\beta$ -клітин підшлункової залози.

Проте недостатній рівень вивчення багатьох аспектів патогенезу захворювань підшлункової залози, у тому числі і пов'язаних з харчовими факторами, гальмує вирішення принципово важливих медичних питань, таких як прогнозування їх перебігу хвороби, контроль ефективності терапії, розробка нових сучасних препаратів етіотропної та патогенетичної дії. Так, потребує вивчення питання щодо ризику автоімунного пошкодження підшлункової залози залежно від термінів штучного вигодовування, питання провокуючої ролі внутрішньоклітинної інфекції у патогенезі автоімунної агресії та формуванні автоантитіл проти  $\beta$ -клітин підшлункової залози у дітей раннього віку, питання визначення ознак інкреторної та екскреторної недостатності підшлункової залози на донозологічній стадії цукрового діабету 1 типу, що, безумовно, потребує уваги і подальшого проведення наукових досліджень - бо це є важливим не тільки з наукової, але і з чисто практичної точки зору. Своєчасне виявлення етіологічного чинника або факторів ризику дисфункції підшлункової залози дасть можливість суттєво підвищити якість профілактичних заходів щодо розвитку цукрового діабету 1 типу у дітей, а вчасно проведені профілактичні заходи можуть поліпшити не тільки прогноз і показники захворюваності на цукровий діабет у дітей раннього віку, але також зробити істотний вплив на якість життя пацієнтів – зменшити відсоток інвалідизації, притаманний для цієї патології.

**Метою** рецензованої роботи є оптимізація прогнозування цукрового діабету 1 типу у дітей раннього та дошкільного віку на підставі вивчення маркерів пошкодження підшлункової залози та оцінки патогенетичної ролі вірусної інфекції й нераціонального харчування в розвитку цукрового діабету 1-го типу.

**Завдання дослідження:** Автором поставлено 5 завдань, найбільш важливими з яких є: визначення медико-соціальних факторів ризику розвитку цукрового діабету 1-го типу в дітей раннього та дошкільного віку; оцінка ролі термінів введення штучних сумішей або коров'ячого молока у дітей першого року життя та визначення прогностичної ролі незбалансованого харчування в розвитку цукрового діабету 1-го типу; вивчення впливу герпесвірусних та респіраторних інфекцій на розвиток цукрового діабету 1-го типу; аналіз особливостей показників імунологічної реактивності (СД<sub>4</sub>, СД<sub>8</sub>, СД<sub>16</sub>, СД<sub>22</sub>) у дітей з герпесвірусною інфекцією в прогнозі ризику розвитку цукрового діабету 1-го типу; дослідження рівню амілази, ліпази, С-пептиду, інсуліну у дітей раннього та дошкільного віку в залежності від наявності антитіл до глютамінокислої декарбоксилази та розробка алгоритму діагностики та програму профілактичних заходів щодо попередження розвитку цукрового діабету 1-го типу в дітей раннього та дошкільного віку.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано у межах загальної НДР кафедр педіатричного профілю ХНМУ «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (номер держреєстрації – 0111U001400). Здобувачем здійснено патентний пошук, аналіз даних клініко-анамнестичного та лабораторного обстеження дітей з факторами ризику цукрового діабету 1 типу, статистичне опрацювання одержаних результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Дисертантом вперше, під час комплексної оцінки функціонального стану підшлункової залози у дітей шляхом вивчення рівнів гормонів та ферментів, ультразвукових

параметрів підшлункової залози виявлені ознаки її інкреторної та екскреторної недостатності на донозологічній стадії цукрового діабету 1 типу. Визначені чинники ризику формування цукрового діабету 1-го типу у дітей, а саме: обтяженість спадковим (за цукровим діабетом 1-го та 2-го типів,  $p=0,0009$ ) та акушерським анамнезом (мимовільні аборти, нерациональне харчування під час вагітності у матерів: вживання слабоалкогольних напоїв та продуктів «фастфуду», однобічний характер харчування), перенесена ГРІ на 12-24 тижнях гестації. Доведено маркерну роль маси тіла при народженні (менш ніж 2500 г. або понад 4000 г) в формування цукрового діабету 1 у дітей ( $p<0,05$ ).

Встановлено взаємозв'язок між гіперпродукцією At до GAD в сироватці крові та раннім переходом на штучне вигодовування (частково адаптованими сумішами або взагалі КМ),  $p<0,05$ .

Доведено, що терміни введення штучних сумішей значно відрізнялися у дітей із гіперпродукцією At до GAD (на  $18,8\pm 10,0$  добу/життя) на відміну від дітей без гіперпродукції At до GAD ( $1,5\pm 0,5$  місяця).

Вперше визначена предикторна роль об'єму КМ, що вживається жінкою під час вагітності та лактації в розвитку цукрового діабету 1-го типу. Добовий об'єм вжитого молока у жінок достовірно відрізняється, а саме: в підгрупах дітей, що захворіли на цукровий діабет 1 типу та скомпрометованих за наявності At до GAD добовий об'єм вжитого молока склав 1000,0 мл, на відміну від дітей також хворих на цукровий діабет 1 типу, але з відсутніми At до GAD об'єм дорівнював 500,0 мл/добу, в порівнянні, в групі дітей не хворих на цукровий діабет 1 типу та не скомпрометованих за At до GAD добовий об'єм КМ склав лише 200,0 мл, що відображає зв'язок між обсягом спожитого молока і аутоімунним пошкодженням підшлункової залози, як одного з ланцюгів тригерного фактору до ризику розвитку цукрового діабету 1-го типу.

Доказано маркерну роль ризику формування цукрового діабету 1-го

типу у дітей на штучному нераціональному вигодовуванні при підвищених показниках IgE у взаємозв'язку з гіперпродукцією At до GAD.

Встановлено, що серед дітей з комбінацією герпесвірусної інфекції відмічають вірогідно частішу появу специфічних At до GAD у сироватці крові, але наявність вірусної інфекції (аденовірусної, ЦМВ, ВГ 6 типу) провокує не тільки гіперпродукцію At до GAD, а й викликає більш виражені прояви дисбалансу секреторної активності підшлункової залози, за рахунок зниження рівня ліпази та інсуліну до мінімальних значень.

Автором обґрунтовано спосіб прогнозу формування At до GAD та ризику розвитку цукрового діабету 1 типу у дітей раннього та дошкільного віку, що має високу інформативність та вірогідність, на підставі розроблених математичних моделей.

**Практичне значення результатів дослідження.** Автором, на значному фактичному матеріалі, обґрунтовано та доведено необхідність урахування оцінки маси тіла при народженні в асоціації з анамнестичними даними щодо нераціонального харчування вагітної жінки або перенесеної ГРІ на 12-24 тижнях гестації, нераціонального вживання КМ під час вагітності або лактації, використання штучних сумішей або КМ на першому півріччі життя, спадкову обтяженість за цукровим діабетом 1,2-го типів у близьких родичів дозволяє сімейному лікарю, лікарю-педіатру поліклінічної служби суттєво підвищити якість профілактичних заходів щодо розвитку цукрового діабету 1 у дітей.

Обґрунтована доцільність визначення рівня  $CD_{16}$ ,  $CD_{22}$ , за умов асоціації ЦМВ, ВГ 6 або аденовірусної інфекції та гіперпродукції At до GAD, що сприяє підвищенню ефективності ранньої діагностики порушень функціонального стану підшлункової залози у дітей.

Доведено, що розроблений комплекс клініко-лабораторних досліджень дозволяє лікарю закладу практичної охорони здоров'я удосконалити рівень діагностики та прогнозування ризику розвитку ЦД 1 у дітей раннього та дошкільного віку.

Пріоритетність досліджень зафіксована у Деклараційному Патенті України на корисну модель (Пат. № 378366 МПК (2013) G01N 33/48 (2006.01) Спосіб діагностики ризику розвитку цукрового діабету 1 типу у дітей раннього віку, інфікованих герпесвірусом / Помазуновська О.П., Сенаторова Г.С., Муратов Г.Р., Шульга Н.В. (UA); заявка № u 2012 12609; заяв. 05.11.2012; опубл. 11.03.2013, Бюл. №5).

**Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій.** Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, винесених дисертантом на захист, базується на вивченні достатнього обсягу клінічних спостережень, використанні сучасних засобів і методів дослідження, правильною методологічною побудовою дисертації та використанні сучасних методів статистичної обробки даних – проведена математично-статистична обробка даних з використанням стандартних статистичних пакетів, що дає роботі достатній ступінь достовірності.

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації науково обґрунтовані і пов'язані з результатами проведених досліджень, повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження, змісту роботи. Практичні рекомендації змістовні та конкретні. Дані клінічних та лабораторних досліджень оброблені методами математичної статистики, що прийняті в біології та медицині.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 180 сторінках машинописного тексту й вона складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділів, в яких викладено матеріали та методи дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Робота достатньо ілюстрована 10 діаграмами, 5 графіками, 3 схемами, 33 таблицями, 2 клінічними спостереженнями. Перелік використаних літературних джерел викладено на 26 сторінках, містить 184 джерела, із яких 52 – кириличною графікою та 132 – латиницею.

У вступній частині визначена актуальність проблеми, автор обґрунтовує дослідження, визначає мету і завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження. Висвітлені наукова новизна та практичне значення роботи, представлено особистий внесок дисертанта, зв'язок дослідження з науковими темами і свій особистий вклад в дослідження.

У розділі 1 «Огляд літератури» наведені сучасні дані світової та вітчизняної літератури. Проведений аналіз 184 джерел з висвітленням уявлень про поширеність та сучасні аспекти патогенезу цукрового діабету, особливості ураження підшлункової залози у дітей, основні провокуючі фактори ризику у розвитку цукрового діабету 1-го типу в дітей раннього та дошкільного віку та внутрішньоклітинні інфекції, які являються пусковим механізмом аутоімунної агресії у формуванні аутоантитіл проти  $\beta$ -клітин підшлункової залози, а також розглянуті основні епідеміологічні та патогенетичні аспекти розвитку цукрового діабету 1-го типу в дітей раннього віку та сучасні методи діагностики цукрового діабету, які включають встановлення форми захворювання, оцінку загального стану організму, визначення супутніх ускладнень. Вищевикладене стало підставою даного дослідження, визначило його характер, мету і основні завдання.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» автор дає клінічну характеристику хворих, які у своєму комплексному обстеженні проходили низку етапів, а саме аналіз скарг та загального, перинатального анамнезу з реєстрацією акушерського анамнезу матері, харчових особливостей матері під час вагітності та лактації (однобічність складових щоденного раціону, переважання в раціоні продуктів «фастфуду» борошняних виробів), шкідливих звичок матері до і під час вагітності (тютюнопаління, слабоалкогольні напої); малої обізнаності щодо принципів планування сім'ї та низького рівня освіти, особливостей неонатального періоду (термін гестаційного віку, маса тіла при народженні, перенесені захворювання в анамнезі), сімейного анамнезу за даними індивідуальних анкет (професійні



шкідливості, наявність ЦД 1-го типу та ЦД 2-го типу в родині, випадки смерті тощо, рівень освіти, сімейний стан родини досліджуваних груп). Поряд з цим у комплексне обстеження було включено клінічне обстеження хворого, загально-лабораторне дослідження, аналіз індивідуальних харчових щоденників за власною розробкою, з розрахунком білків, жирів, вуглеводів, енергетичної цінності, обсягу добового харчування відповідно до віку дитини.

В цьому розділі вказується, що в обстеженні взяли участь 125 дітей віком від 1 місяця до 6 років життя з проявами гострої респіраторної вірусної інфекції, які були розподілені на 2 групи: діти, не хворі на ЦД 1-го типу, з проявами ГРВІ, віком від 1 міс до 6 років та діти з проявами ГРВІ, у яких ЦД 1-го типу встановлено вперше, з проявами ГРВІ, віком від 1 міс до 6 років. Серед них 52 дівчинки та 73 хлопчика. Середній вік дітей становив до 1-го року  $6,3 \pm 3,1$  місяця, дітей старших за 1 рік –  $3,2 \pm 1,3$  року.

В розділі автор також дає характеристику експериментальній частині, вказуючи методики верифікації клінічного діагнозу – з метою виявлення ступеня порушень інкреторної та екскреторної функції підшлункової залози досліджувався рівень амілази та ліпази сироватки крові, копрологічне дослідження калу; за допомогою рентген-плівкового тесту досліджувалася активність трипсину у калі. Антитіла до декарбоксилази глютамінової кислоти (антитіла до основного антигену бета-клітин підшлункової залози) виявляли методом непрямого 2-сходинкового хемілюмінесцентного імуноаналізу (CLIA), оцінка імунологічної реактивності шляхом виявлення антитіл до білка коров'ячого молока проводилася імунотурбідиметричним методом. Мікробіологічне дослідження вмісту слизової носоглотки проводилося за допомогою посіву матеріалу на живильний агар та на 5% кров'яний агар для ідентифікації мікроорганізмів. Інструментальне дослідження включало ультразвукове дослідження підшлункової залози на

автоматизованому ультразвуковому медичному діагностичному комплексу та рентгенографію органів грудної клітки за стандартною методикою.

Оцінювання фізичного розвитку дітей віком 1–36 місяців проводилося на підставі п. 4 наказу МОЗ України № 149 від 23.03.2008 р. «Про затвердження клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3-х років»

Статистичний аналіз та обробка отриманих даних проведена за допомогою статистичних пакетів «EXCELL FOR WINDOWS» та «STATISTICA 7.0. FOR WINDOWS» за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Використані різноманітні статистичні методи й показники дозволили досить детально проаналізувати багато взаємозв'язків (чи їх відсутність) з високим ступенем статистичної значущості одержаних результатів. Логіка математично-статистичного аналізу, інтерпретація конкретних кількісних параметрів базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики.

У **третьому розділі** «Матеріали і методи дослідження», присвяченому клініко-інструментальній характеристиці результатів обстеження в дітей раннього та дошкільного віку, прогностичним факторам ризику акушерського анамнезу розвитку цукрового діабету 1-го типу в дітей та аналізу антропометричних даних при народженні як фактору ризику цукрового діабету 1-го типу в дітей раннього віку, надаються дані щодо розподілу дітей за статтю та віком, аналізується тривалість перебування дітей в ендокринологічному та інфекційно-боксованому відділеннях ОДКЛ, надається детальний аналіз скарг обстежених дітей.

Автор детально аналізує різні аспекти медико-соціального статусу дітей як одного із значущих факторів ризику розвитку ЦД 1-го типу у дітей раннього та дошкільного віку (з наданням характеристики соціального стану сім'ї дітей груп спостереження, характеристики акушерського анамнезу матерів обстежених дітей). Надаються обґрунтовані розрахунки по оцінці відношення шансів ризику формування цукрового діабету у

ранньому віці за наявністю вірогідних міжгрупових відмінностей за частотою несприятливих чинників акушерського анамнезу матерів обстежених дітей. Також за допомогою статистичних характеристик показників маси тіла та зросту дітей при народженні аналізуються антропометричні дані при народженні в дітей груп спостереження. Поряд з цим надаються дані щодо частоти інфекційних захворювань у дітей груп спостереження, структури частоти коморбідної патології в обстежених дітей, та робляться обґрунтовані висновки щодо факторів ризику розвитку ЦД 1-го типу в дітей раннього віку.

**Розділ 4** «Аналіз маркерів ризику розвитку цукрового діабету 1 типу в дітей на штучному вигодовуванні» присвячений визначенню взаємозв'язків факторів ризику та маркерів пошкодження підшлункової залози. Автор проводить паралелі між виходом алергійної реакції на білок коров'ячого молока залежно від термінів його введення в раціон дітей раннього віку на тлі формування пре діабетичних факторів (At до GAD) та паралелі між виходом алергійної реакції на білок коров'ячого залежно від вживання матерями коров'ячого молока у кількості більш ніж 500 мл/добу під час годування, та робить висновки, що отримані дані дають підставу вважати, що ранні терміни (0–6 міс.) введення штучних сумішей або коров'ячого молока в дітей провокують схильність до алергійної реакції, що несуть в собі ризик пошкодження ПЗ білком коров'ячого молока.

Автор, на підставі аналізу харчових щоденників, стверджує, що з переважним відсотком обстежені діти з позитивними At до GAD (Ia та IIa) на першому році життя харчувалися частково адаптованими сумішами або взагалі вигодовувалися коров'ячим або козячим молоком, молочною манною кашою, і лише не в значному відсотку високо адаптовані суміші отримували тільки діти в підгрупах без наявних At до GAD; доводить, що терміни введення штучних сумішей значно відрізнялись в дітей із встановленим ЦД 1-го типу; та що вживання молока жінками під час вагітності або лактації достовірно відрізнялося в II a підгрупі обстежених

дітей ( $V = 1000,0$  мл/добу). Також автор пояснює, чому він наполягає на існуванні зв'язку між позитивними At до GAD та підвищенням рівня IgE у сироватці крові дітей на штучному вигодовуванні.

На підставі аналізу щоденників харчування доказується, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значущо відрізняються між собою, об'єм споживання коров'ячого молока матір'ю залежить від приналежності пацієнтів до тієї чи іншої підгрупи, та що розвиток та наявність ЦД 1-го типу в дітей корелює не тільки із споживанням білка, значно відхиленням від вікових нормативів, а й з порушенням раціональності його складових. Аналіз впливу споживання дитиною раннього віку білка коров'ячого молока дозволяє розглядати його як один з ланцюгів тригерного фактора не тільки щодо збільшення частоти алергійних реакцій, але й розвитку ЦД 1-го типу.

У результаті проведеного комплексного дослідження було виявлено, що в усіх дітей, які перебували на ранньому штучному вигодовуванні, частіше відзначалися епізоди респіраторних захворювань, розвиток дефіцитної анемії, рахіту. Наприкінці розділу доводиться, що проаналізована дія негативних чинників дозволяє сформулювати концепцію про донозологічне пошкодження підшлункової залози.

У **п'ятому розділі** «Вірусна інфекція як фактор ризику розвитку цукрового діабету 1-го типу в дітей раннього та дошкільного віку» доводиться, що правильне харчування впливає на формування різних органів та систем, забезпечуючи тим самим високий рівень імунологічної реактивності дитячого організму, та що при поглибленому вивченні анамнестичних даних було виявлено, що високий ступінь інфекційних захворювань у дітей раннього віку переважав саме у дітей на штучному вигодовуванні.

Дисертант дає вичерпну статистичну характеристику частоти персистенції герпесвірусної інфекції в обстежених дітей, частоти

респіраторних вірусних інфекцій в обстежених дітей, оцінку показників  $CD_{4+}$ ,  $CD_{8+}$ ,  $CD_{16+}$ ,  $CD_{22+}$  в дітей залежно від наявності герпесвірусного інфікування. Підкреслюється, що за частотою інфекційних захворювань у дітей залежно від виду вигодовування також можна простежити взаємозв'язок – діти на штучному вигодовуванні хворіли статистично частіше, що, у свою чергу, передбачає імунологічну резистентність. Представлені розрахунки (визначення відхилення середніх показників клітинної ланки імунологічної відповіді від норми ( $CD_{4+}$ ,  $CD_{8+}$ ,  $CD_{16+}$ ,  $CD_{22+}$ ), дозволяють диференціювати характер змін імунологічної відповіді та віднести пацієнтів з позитивними маркерами до герпесвірусів, у яких відзначено появу специфічних At до GAD у сироватці крові, до групи підвищеного ризику розвитку цукрового діабету 1-го типу в дітей раннього віку. Автор робить висновки, що наявність високого відсотка дітей з позитивними антитілами до ЦМВ, ВГ 6-го типу, аденовірусу, хворих на ЦД 1-го типу потребує визначення їх в динаміці захворювання та подальшого вивчення ролі інфекції у маніфестації хвороби або її виникненні, та що грудне вигодовування підвищує резистентність дитини до інфекційних агентів шляхом передачі їй материнських антитіл.

У шостому розділі «Порівняльний аналіз екскреторної та інкреторної функції підшлункової залози в дітей за наявністю антитіл до глютамінокислої декарбоксилази» наводяться дані щодо порівняльного аналізу рівня амілази, ліпази, С-пептиду, інсуліну в дітей в дебюті цукрового діабету 1-го типу та в дітей без цукрового діабету 1-го типу, прогностичного значення стану інкреторної та екскреторної функції підшлункової залози в дебютуванні цукрового діабету 1-го типу в дітей раннього та дошкільного віку, дані щодо статистичних критеріїв порівняння та рівню С-пептиду та інсуліну в прогнозуванні ризику розвитку цукрового діабету 1-го типу в дітей раннього та дошкільного віку. Проведений аналіз інтеркореляцій біохімічних показників відповідальних за інкреторну та екскреторну функцію підшлункової залози

у обстежених дітей доводить наявність високого ступеня інтеграції всіх показників, які включені в кореляційну структуру. Це дозволило дисертанту зробити висновки щодо механізмів розвитку уражень підшлункової залози та констатувати, що автоімунне пошкодження асоціювалося по-перше з порушенням ліпідного обміну та дозволяє цю групу вважати групою ризику розвитку цукрового діабету 1-го типу серед дітей раннього та дошкільного віку.

У **сьомому розділі** «Математичне моделювання взаємовідношень між клініко-біохімічними показниками в прогностичному значенні розвитку цукрового діабету 1 типу в дітей раннього та дошкільного віку» детально обґрунтовується необхідність проведення системного аналізу одержаного клінічного матеріалу в дітей із різним виходом захворювання в розрізі клініко-біохімічних взаємовідношень, яке дозволяє оцінити ступінь індивідуального ризику розвитку цукрового діабету та визначати обсяг діагностичної тактики й профілактичних заходів щодо цукрового діабету 1-го типу в дітей.

У цьому розділі наводиться 2 клінічних спостереження. Детально обґрунтовується потреба в призначенні індивідуального клінічного моніторингу дитини (контроль глікемії, визначення аутоантитіл до глютамінооксилої декарбоксилази, контроль рівня ліпази, імунологічний статус, контроль герпесвірусів) з метою розроблення програми реабілітації та алгоритму спостереження.

**Восьмий розділ** «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» є одним з найбільш важливих з точки зору як науковця, так і практичної охорони здоров'я – враховуючи те, що цукровий діабет має прогресивний характер і небезпечні наслідки для здоров'я та життя дитини, проблема запобігання несприятливих факторів ризику цукрового діабету 1-го типу діабету на сьогодні залишається актуальним та складним завданням, що зумовлено різними патогенетичними механізмами. Автор доводить, що вивчення особливостей розвитку цукрового діабету 1-го типу

в дітей раннього віку дозволяє стверджувати значну зміну вікових, етіологічних аспектів, особливостей медично-соціального побуту навколишнього середовища. В розділі стисло надається наукове обґрунтування та принципи удосконалення діагностики цукрового діабету 1-го типу на донозологічному етапі в дітей раннього та дошкільного віку шляхом вивчення факторів ризику та маркерів пошкодження підшлункової залози на тлі вірусних інфекцій та раннього штучного нераціонального вигодовування. Створений із використанням зазначених критеріїв спосіб прогнозу сприяє спрощенню та підвищенню ефективності профілактичної роботи лікарів практичної охорони здоров'я.

Результати викладено у 7 висновках, які логічне витікають зі змісту дисертації, відповідають поставленим задачам, достатньо обґрунтовані та аргументовані, підкреслюють теоретичну та практичну цінність дослідження. Практичні рекомендації випливають з фактичного матеріалу і співпадають з поставленими завданнями.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** Матеріали усіх розділів дисертації опубліковані у 15 наукових працях, з них 4 статей у виданнях, атестованих ДАК України (1 – одноосібна), 1 стаття опублікована у закордонному виданні, 1 – у міжнародному фаховому виданні, отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель, у збірниках матеріалів конференцій надруковано 8 тез та зроблено 4 доповіді, представлених на фахових конгресах і конференціях.

Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи, має всі необхідні підрозділи. У наведених наприкінці автореферату опублікованих працях повною мірою відображені результати досліджень.

**Зауваження та побажання до дисертації щодо її змісту і оформлення:** позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Помазуновської О.П., серед недоліків дисертаційної роботи слід відзначити наявність окремих небагаточисленних стилістичних помилок. Також хотілося б

звернути увагу на необхідність більш ретельного підходу до написання термінів – кілька разів по ходу читання дисертаційної роботи зустрічався термін "аутоімунні показники", а потім – "автоімунні".

Автор наголошує, що оцінка екскреторної функції підшлункової залози проводилася насамперед шляхом визначення рівня амілази та ліпази в сироватці крові (стор. 109). Але ж амілаза не є панкреатоспецифічним ферментом. Для підвищення специфічності дослідження активності амілази крові гастроентерологи рекомендують визначатимуть не сумарний вміст ферментів, тієї ж амілази, а панкреатичну ізоамілазу. Таке дослідження було б більш коректним.

У порядку дискусії хотілось би почути від автора роботи відповідь на наступні зауваження та питання:

1. Автором доказано маркерну роль ризику формування цукрового діабету 1-го типу у дітей на штучному нераціональному вигодовуванні при підвищених показниках IgE у взаємозв'язку з гіперпродукцією At до GAD (стор. 13). На Вашу думку, за відсутності антитіл до GAD – формування ризику цукрового діабету 1 типу немає?
2. Автором оцінювання фізичного розвитку дітей віком 1–36 місяців проводилося на підставі п. 4 наказу МОЗ України № 149 від 23.03.2008 р. «Про затвердження клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3-х років» (стор. 46) А як проводилась оцінка фізичного розвитку дітей старше 3 років?
3. При описі проведення ультразвукового дослідження ви не згадували про застосування будь-якої харчової стимуляції. Ви принципово не вважали за потрібне її використовувати або відмовились від неї лише стосовно до дітей раннього віку?

Питання, що винесені на дискусію, вищенаведені зауваження не є істотними й не впливають на високу позитивну оцінку роботи та не знижують її наукової цінності.



### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Таким чином, вважаю, що дисертація Помазуновської Олени Петрівни «Роль вірусної інфекції та якості харчування в розвитку цукрового діабету 1-го типу у дітей раннього та дошкільного віку» є самостійною, завершеною науково-дослідницькою роботою, яка присвячена актуальній педіатричній тематиці – оптимізації прогнозування цукрового діабету 1 у дітей раннього та дошкільного віку на підставі вивчення маркерів пошкодження підшлункової залози та оцінки патогенетичної ролі вірусної інфекції й нераціонального харчування в розвитку цукрового діабету 1-го типу.

Положення та висновки мають наукову та практичну новизну. Достовірність їх обумовлена достатнім фактичним матеріалом, отриманим при використанні сучасних методів дослідження та адекватним статистичним обґрунтуванням. Усі основні положення дисертації відображені в публікаціях у фахових журналах, кількість яких відповідає вимогам МОН України.

Висока актуальність обраної теми, ступінь наукової новизни, практичне значення, достатній об'єм проведених досліджень, методичний рівень роботи відповідають вимогам пункту 11 «Положення про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року, №567 та паспорту спеціальності 14.01.10 – педіатрія ДАК України щодо кандидатських дисертацій, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

#### **Офіційний опонент**

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри педіатричної гастроентерології

і нутріціології Харківської медичної академії

післядипломної освіти МОЗ України



Підпис *О.Ю. Белоусова*  
Бчений секретар