

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Г.О. Леженка
на дисертаційну роботу

Помазуновської О.П. «Роль вірусної інфекції та якості харчування в розвитку цукрового діабету 1-го типу у дітей раннього та дошкільного віку», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

1. Актуальність обраної теми дисертації та зв'язок теми дослідження з державними чи галузевими науковими програмами

Цукровий діабет (ЦД) 1-го типу посідає основне місце в структурі ендокринної патології. Гострота проблеми є актуальною на підставі значного поширення діабету серед дітей раннього віку, швидким розвитком ускладнень, які визначають прогноз захворювання. Сучасний напрямок науково-дослідних робіт Сполучених Штатів Америки, Європи присвячений поглибленню знань щодо діагностичних критеріїв, шляхом вивчення суттєво нових епідеміологічних, етіологічних факторів, профілактичних заходів. Проте, на доклінічному етапі, досі не вдалося визначитися з факторами ризику, що можуть сприяти розвитку ЦД 1 у дітей раннього та дошкільного віку. Саме тому, оптимізація діагностики факторів ризику та маркерів пошкодження підшлункової залози перебігу є актуальною і важливою проблемою сучасної педіатрії, вирішенню яких присвячена дана дисертаційна робота.

Дисертаційна робота виконана у межах загальної НДР кафедр педіатричного профілю ХНМУ «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (номер держреєстрації – 0111U001400). Здобувачем визначена актуальність проблеми ЦД 1-го типу в дітей раннього та дошкільного віку, особливостей акушерського анамнезу матерів обстежених дітей, оцінена роль наслідків впливу не раціонального вигодовування дітей в ранньому віці, сформульована ідея та проаналізовані результати дослідження, які були отримані в ході дослідження, доведені наукова новизна і практичне значення дослідження.

2. Наукова новизна дослідження і практичне значення отриманих результатів

Наукова новизна дисертаційного роботи не викликає сумнівів. Автором встановлені фактори ризику розвитку ЦД 1-го типу та визначено найбільш інформативні діагностичні донозологічні ознаки ЦД 1-го типу у дітей раннього та дошкільного віку. Показано роль акушерської патології у матерів, тобто ризик розвитку ЦД зростав у дітей матері яких в анамнезі мали викідні, що нерационально харчувалися під час вагітності (вживали слабоалкогольні напої, мав місце однобічний характер харчування, продукти «фастфуду»), перенесли гостру респіраторну інфекцію на 12-24 тижнях гестації, та мали спадкову обтяженість за ЦД 1-го та 2-го типів.

Показано, що діти з наявністю Ат до GAD на першому році життя харчувалися частково-адаптованими сумішами або взагалі коров'ячим молоком. При вигодовуванні високоадаптованими сумішами діти не мали Ат до GAD.

Доказана предикторна роль об'єму коров'ячого молока, що вживалося жінкою під час вагітності та лактації в розвитку ЦД 1-го типу. Вживання молока в об'ємі більш ніж 1000,0 мл/добу виступало фактором виникнення Ат до GAD.

Уперше встановлено додаткові маркери пошкодження підшлункової залози на підставі визначення антитіл до глютамінокислої декарбоксилази. Підкреслено біохімічні чинники, які дозволяють визначити етіологічні фактори ризику розвитку ЦД 1-го типу в дітей раннього та дошкільного віку.

Визначено наявність залежності між показниками ферментів підшлункової залози та маркерів преддіабету на тлі раннього штучного вигодовування частково адаптованими сумішами або коров'ячим молоком в асоціації з герпесвірусною або аденовірусною інфікуванням.

Встановлено, що серед дітей з наявністю вірусної інфекції (аденовірусної, ЦМВ, ВГ 6 типу) відмічають вірогідно частішу появу специфічних антитіл до GAD, яка провокує не тільки гіперпродукцію антитіл до GAD, а й викликає більш виражені прояви дисбалансу секреторної активності підшлункової залози, за

рахунок зниження рівня ліпази та інсуліну до мінімальних значень.

Практичне значення дисертаційної роботи зумовлене розробкою нових, придатних для застосування на галузевому і регіональному рівнях алгоритмів прогнозу ризику ЦД 1 у дітей на доклінічному етапі

Доведена необхідність урахування оцінки маси тіла при народженні в асоціації з анамнестичними даними щодо харчування вагітної жінки або перенесеної ГРІ на 12-24 тижнях гестації, нераціонального вживання коров'ячого молока під час вагітності або лактації, не раціонального використання коров'ячого молока в харчуванні дітей, особливо протягом першого півріччя життя, спадкову обтяженість за ЦД 1, 2-го типів. Отримані у ході дисертаційного дослідження дані, можуть бути, використаними в роботі педіатрів та лікарів загальної практики та дозволять суттєво підвищити якість ранньої діагностики порушень функціонального стану підшлункової залози у дітей.

Результати дослідження достатньо впроваджені в лікувальних закладах України. Результати роботи широко впроваджені у різних регіонах України - КЗОЗ Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня; КЗОЗ «Дитяча лікарня №1», м. Запоріжжя, у роботу інфекційно — боксованого та ендокринологічного відділень КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Харкова;, КЗОЗ Красноградська ЦРЛ, Богодухівська ЦРЛ, Зачепилівська ЦРЛ, Краснокутська ЦРЛ, Боровська ЦРЛ, Дворічанська ЦРЛ, Ізюмська ЦРЛ, Нововодолазька ЦРЛ, Зміївська ЦРЛ, м. Дніпропетровськ. Матеріали роботи використані у навчальному процесі на кафедрі педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

3. Ступінь обґрунтованості та вірогідності основних наукових положень, висновків та рекомендацій

Достовірність і обґрунтованість наукових положень дисертації забезпечені, в першу чергу, достатнім обсягом клінічних спостережень. Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані автором, є обґрунтованими і

достовірними, базуються на достатньому клінічному матеріалі, тобто під спостереженням автора перебувало 125 дітей. Означена кількість пацієнтів є цілком інформативною для проведення наукових досліджень та статистичної обробки цифрових даних. Методи статистичної обробки та математичного аналізу відповідають сучасним вимогам до обробки даних дисертаційних робіт, використані адекватні методи статистичного аналізу. Таким чином, висновки, теоретичні узагальнення і практичні рекомендації, сформульовані дисертантом, у повній мірі підтверджені клінічними дослідженнями, базуються на достовірних матеріалах і за суттю відповідають їм.

4. Повнота викладень в опублікованих роботах і авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 15 друкованих робіт, з них 4 статті в виданнях рекомендованих МОН України (1 – одноосібна), 1 у міжнародному фаховому виданні, 1 деклараційний патент України на корисну модель, у матеріалах конференцій – 8 тез доповідей, представлених на конгресах і конференціях. В роботах достатньо повно і послідовно викладено результати проведеного дослідження. Матеріали дисертації доповідалися і обговорювалися на численних профільних науково-практичних конференціях. Автореферат дисертації повністю відображає головні положення дисертації і відповідає встановленим вимогам.

5. Оцінка змісту роботи, її недоліки, дискусійні питання

Текстова частина дисертації О. П. Помазуновської «Роль вірусної інфекції та якості харчування в розвитку ЦД 1-го типу у дітей раннього та дошкільного віку» викладена на 180 сторінках комп'ютерного тексту.

Побудова роботи є традиційною. Дисертація складається із вступу, розділу, що присвячений огляду сучасної літератури з проблеми, яка вивчалася; розділу викладення матеріалів та методів дослідження, сімох розділів результатів власних спостережень, а також аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 10 діаграмами, 5 графіками, 3

схемами. 33 таблицями. 2 клінічними спостереженнями. Перелік використаної літератури викладений на 26 сторінках, містить 184 джерела, із яких – 52 кирилицею, графікою та 132 – латиницею. Таблиці та рисунки розташовані логічно, їх вміст доповнює та наочно презентує отримані результати дослідження.

У вступі автор аргументовано доводить актуальність проблеми, чітко формулює мету дослідження та задачі, спрямовані на її вирішення. Також у вступі означено новизну наукових даних та їх практичну значущість.

Перший розділ дисертації **«ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ»** присвячений огляду сучасних літературних даних за темою проблеми, що вивчалася. Дисертантом достатньо повно та ретельно проаналізована новітня інформація з різних світових та вітчизняних джерел про загальне уявлення дитячої ендокринології, а саме ЦД 1-го типу. Розкрито сучасні погляди на світові дослідження епідеміології захворювання. Продемонстровані шляхи вивчення генетичного детермінізму ЦД 1-го типу. Достатньо повно та цікаво викладені сучасні дані про етіологічні чинники ЦД 1-го типу в дітей. Детально проаналізовані анамнестичні данні щодо факторів ризику розвитку ЦД 1-го типу в дітей раннього та дошкільного віку. Висвітлені світові та вітчизняні підходи до профілактичних заходів ускладнень ЦД 1-го типу. В процесі аналізу літературних джерел дисертант викриває невизначеності та протиріччя з питань, що досліджувалися. Глибина літературного пошуку є достатньою і дозволяє оцінити весь спектр сучасних уявлень по проблемі.

Розділ 2 **«МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ»** починається аргументованим і чітко сформульованим визначенням загальної методології дослідження, представлені дані стосовно принципів формування груп спостереження, критеріїв включення, принципів проведення обраних методик лабораторних та інструментальних досліджень. Автором застосовано загальноклінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, клініко-аналітичні, та статистичні методи дослідження.

Третій розділ дисертаційної роботи **«КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЕНТІВ РАНЬОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ»** демонструє дані, що були отримані в процесі медико-соціального аналізу. Автором проаналізовані епідеміологічні, анамнестичні, антропометричні показники дітей з групи спостереження. Сформулювало концепцію щодо факторів ризику ЦД 1-го типу в дітей, а саме: маса тіла при народженні, епідеміологічні та соціальні аспекти окремої сім'ї (паління під час вагітності, освіта батьків, середній вік батьків), культуру харчування (під час вагітності та лактації), не освіченість щодо планування сім'ї молодих людей.

В розділі 4 **«АНАЛІЗ МАРКЕРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1-го ТИПУ В ДІТЕЙ, ЩО ЗНАХОДИЛИСЬ НА ШТУЧНОМУ ВИГОДОВУВАННІ»** представлені результати аналізу харчових щоденників дітей що перебували під спостереженням та особливості впливу нерационального вигодовування на формування алергії до білка коров'ячого молока, біоценозу слизових оболонок ротової порожнини та товстого кишківника. Доведено, що ризик розвитку ЦД 1-го типу залежить від об'єму вжитого коров'ячого молока матір'ю під час вагітності та лактації. Найбільш загрозливими по ризику виникнення ЦД 1-го типу виступали діти що мали штучне вигодовування з перших тижнів життя. Встановлено взаємозв'язок між гіперпродукцією антитіл до глютамінокислої декарбоксилази та недостатнім споживанням білків, вуглеводів на добу у дітей першого року життя та надлишковим споживанням білків, жирів, вуглеводів у дітей старше за рік.

У п'ятому розділі **«ВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1-го ТИПУ В ДІТЕЙ РАНЬОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ»** показано взаємозв'язок між наявністю інфікування аденовірусною інфекцією та розвитком ЦД 1-го типу у дітей раннього та дошкільного віку. Крім того автором проведено диференціювання характеру змін імунологічної відповіді та віднесено пацієнтів з позитивними маркерами до герпесвірусів, у яких також відзначено появу специфічних антитіл до GAD у

сироватці крові, до групи підвищеного ризику по розвитку ЦД 1-го типу.

Шостий розділ рукопису дисертації **«ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕКСКРЕТОРНОЇ ТА ІНКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ДІТЕЙ ЗА НАЯВНІСТЮ АНТИТІЛ ДО ГЛЮТАМІНОКИСЛОЇ ДЕКАРБОКСИЛАЗИ»** присвячений аналізу інтеркореляцій біохімічних показників що характеризують інкреторну та екскреторну функцію підшлункової залози у обстежених дітей. Встановлено наявність високого ступеня інтеграції всіх показників, які включені в кореляційну структуру. Отже, суттєвим фактором формування захворювання була кореляція ферментативних та гормональних порушень функціонального стану підшлункової залози в дітей з наявними антитілами до GAD дозволило вважати означену групу групою ризику по розвитку ЦД 1-го типу у дітей раннього та дошкільного віку.

Сьомий розділ **«МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ВЗАЄМОВІДНОСИН МІЖ КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ В ПРОГНОСТИЧНОМУ ЗНАЧЕННІ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1-го ТИПУ В ДІТЕЙ РАНЬОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ»** присвячено математичному моделюванню взаємовідношень між клініко-біохімічними показниками в прогностичному значенні розвитку ЦД 1-го типу у дітей раннього та дошкільного віку. За результатами множинної логістичної регресії відокремлено групу чинників, за якими, з достатнім рівнем статистичної значущості можливо прогнозувати гіперпродукцію антитіл до GAD. Встановлено фактори програмованого ризику розвитку ЦД 1-го типу, за умови GAD позитивних антитіл та мікстінфікування вірусами (аденовірусом та цитомегаловірусом) з одночасним навантаженням раціону вуглеводами на тлі зменшення рівня ліпази в сироватці крові.

В розділі **«АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ»** автор з вичерпною повнотою викладає результати власних досліджень з висвітленням того нового, що вносить у розроблення означеної проблеми. Здобувачем надана оцінка повноти вирішення поставлених задач,

оцінка достовірності одержаних результатів. Отримані автором дані порівнюються з аналогічними результатами вітчизняних і зарубіжних праць з означеного кола питань. В розділі автор чітко визначає напрямки подальших можливих досліджень. Виклад матеріалу підпорядковано одній провідній ідеї, чітко визначеній автором.

Висновки у кількості 7 логічно витікають з матеріалів дисертації, відповідають задачам дослідження та підкреслюють як клінічне значення роботи, так і новизну одержаних результатів. **Практичні рекомендації** конкретні, обґрунтовані і легкі у виконанні в умовах лікувально-профілактичних закладів.

Зауваження. В процесі рецензування виникло декілька зауважень, що не мають принципового значення і не впливають на якість дисертації.

1. По тексту зустрічаються граматичні помилки та русизми (стор. 8,11,53,68,72,112).

2. В декількох місцях мали місце завеликі речення, що в певній мірі ускладнюють осмислення фактичного матеріалу.

3. В огляді літератури слід було б більше приділити увагу сучасному стану проблеми, що вивчається за рахунок зменшення посилань на патогенетичні механізми розвитку захворювання.

Виникло декілька запитань, на які хотілось би отримати відповідь

1. Які особливості патогенетичних механізмів ураження підшлункової залози у дітей раннього віку, що знаходилися під вашим спостереженням

2. Які б практичні рекомендації Ви б дали матерям, у дітей яких було виявлено фактори ризику розвитку ЦД.

3. На Ваш погляд, чи відрізнялися фактори ураження підшлункової залози у дітей до трьох років та у дітей більш старшого віку

6. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота О.П. Помазуновської «Роль вірусної інфекції та якості харчування в розвитку ЦД 1-го типу у дітей раннього та дошкільного віку» є

кваліфікаційною науковою працею, в якій наведено вирішення актуальної проблеми педіатрії щодо підвищення діагностики ЦД 1 на доклінічному етапі у дітей раннього та дошкільного віку, для чого були розроблені і впроваджені алгоритми теоретичного прогнозування та профілактики з оцінкою факторів ризику.

Дисертаційна робота О.П. Помазуновської «Роль вірусної інфекції та якості харчування в розвитку ЦД 1-го типу у дітей раннього та дошкільного віку» є самостійним і завершеним дослідженням, науково обґрунтовані положення якого розвивають актуальну для педіатрії прикладну проблему - підвищення рівня якості. За актуальністю обраної теми, науковою новизною і практичним значенням одержаних результатів дисертація О.П. Помазуновської «Роль вірусної інфекції та якості харчування в розвитку ЦД 1-го типу у дітей раннього та дошкільного віку» є закінченою науковою працею яка повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри госпітальної педіатрії
Запорізького державного медичного
університету,
доктор медичних наук, професор



Власноручний підпис Г.О.Леженко
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
«...» 20... р. Підпис