

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

професора кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора Сенаторової Ганни Сергіївни на дисертаційну роботу асистента кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету Чудової Наталі Ігорівни на тему: «Рання діагностика, прогнозування виникнення та обґрунтування підходів до профілактики порушень м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет», представлену у спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.050 Запорізького державного медичного університету, що утворена наказом МОН України від 28.12.2021 №1446 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

### **Актуальність теми дисертації**

Захворюваність на цукровий діабет 1 типу серед дитячого населення, невинно зростає та веде за собою значні наслідки у довгостроковій перспективі. Поряд з гострими ускладненнями цукрового діабету 1 типу велике значення мають розвиток хронічних пізніх ускладнень, що призводять до погіршення якості життя, ранньої інвалідизації та смертності пацієнтів даної категорії та значних соціально-економічних наслідків.

Оскільки більша частина глюкози, що потрапляє до організму йде на забезпечення роботи та функціонування скелетної мускулатури, враховуючи відсоткову масу її в організмі, відносно інших тканини, м'язова тканина, у підтримці оптимального метаболічного контролю, відіграє одну з ключових ролей. Серед дорослої категорії населення описаний та вивчається стан, що супроводжується зниженням м'язової маси та функції в процесі старіння організму та/або під дією інших патологічних причин, носить назву «саркопенія». Розроблені критерії та методи її діагностики, шляхи профілактики та лікування. Зміни з боку м'язової системи, які розвиваються

на тлі цукрового діабету можуть відбуватися у будь-якому віці. Стан, що характеризується зниженням м'язової маси та сили у молодих людей на тлі перебігу цукрового діабету в літературі носить назву діабетичної міопатії. Проте серед дитячої когорти хворих на цукровий діабет вивчення даного питання носить поодинокий та несистематизований характер. З урахуванням безпосередньої ролі м'язової тканини у вуглеводному обміні як інсулінозалежним, так і неінсулінозалежним шляхами, а також за рахунок доведеної ендокринної та паракринної функції міоцитів, підтримання достатнього рівня функціонування даної тканини здатне значною мірою підвищити рівень глікемічного контролю у дітей, хворих на цукровий діабет, що дозволить зменшити та віддалити розвиток хронічних укладень цукрового діабету. У зв'язку з цим обрана тема є актуальною та потребує подальшого всебічного дослідження.

Тому дисертаційна робота Чудової Наталі Ігорівни, яка присвячена удосконаленню методів ранньої діагностики, прогнозуванню розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет, вивченню патогенетичних факторів та визначенню факторів ризику розвитку діабетичної міопатії для запобігання прогресуванню даного патологічного стану, а також визначенню морфо-функціонального стану скелетної мускулатури у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, є актуальною, теоретично та практично значущою.

#### **Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету «Прогнозування виникнення, діагностика та терапія порушень кістково-м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет» (№ державної реєстрації 0119U100456, термін виконання 2018-2023 рр.). Дисертант є співвиконавцем означеної теми та виконавцем фрагментів науково-дослідної роботи.

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

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Чудової Н.І. науково обґрунтовані і викладені на підставі результатів власних обстежень 178 дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, віком від 11 років до 17 років. Результати дослідження порівнювали з даними умовно здорових дітей без ендокринної патології, репрезентативних за віком та індексом маси тіла, що не мали порушень вуглеводного обміну на момент проведення дослідження. У всіх хворих проведено ретельне вивчення клініко-анамнестичних даних, функціонального стану скелетної мускулатури з оцінкою лабораторних та інструментальних методів дослідження відповідно до стандартизованих протоколів. Дисертаційне дослідження виконано з дотриманням вимог, морально-етичних норм та основних положень з питань біоетики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень на метрологічно повіреному обладнанні.

Застосування високоінформативних клінічних, інструментальних, біохімічних та імуноферментних методів дослідження з використанням сучасних математично-статистичних методів аналізу, визначають достовірність та високий рівень обґрунтованості наведених автором в дисертації даних, сформульованих основних положень, висновків та практичних рекомендацій.

## **Наукова новизна досліджень та одержаних результатів**

Розглядаючи основні питання наукової новизни представленої дисертаційної роботи, необхідно відзначити, що автором вперше встановлена частота розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Вперше отримані дані щодо ультразвукової картини скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет, в залежності від статі, тривалості перебігу захворювання та стану глікемічного контролю. Дисертанткою уточнені дані щодо функціонального стану скелетної мускулатури у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі, тривалості перебігу

захворювання та стану глікемічного контролю. Доповнені дані щодо вмісту маркерів окислювального стресу (нітротирозину, гомоцистеїну) та рівнів міокінів (міостатину, іризину, інтерлейкіну - 6, інтерлейкіну - 13) у хворих з діабетичною міопатією та уточнені дані щодо їх рівнів в залежності від тривалості перебігу захворювання та стану глікемічного контролю. Встановлені патогенетичні фактори, що найбільше визначають розвиток діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, та уточнені предиктори розвитку даного ускладнення. На підставі отриманих даних розроблено прогностичну модель розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Науково обґрунтовані підходи щодо профілактики розвитку, ранньої діагностики та терапії діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Серед основних питань практичного значення виконаної дисертаційної роботи необхідно відзначити, що автором запропоновано прогностичну модель ймовірності розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, для визначення подальшої тактики ведення пацієнта. Розроблений діагностичний алгоритм дій лікаря, спрямований на визначення групи ризику та ранню діагностику діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет. Доведена необхідність включення в комплексну терапію дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, для профілактики розвитку та прогресування діабетичної міопатії, альфа-ліпоєвої кислоти та статодинамічного фізичного навантаження.

Запропоновано новий спосіб діагностики діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет, який дає змогу виявити доклінічні її прояви, оцінити ефективність проведеної терапії та полягає в проведенні сономіографії та додатковому визначенні вмісту іризину. (Патент України на корисну модель № 138547 від 25.11.2019).

Результати наукових досліджень дисертаційної роботи впроваджені в практичну діяльність ендокринологічних та педіатричних відділень ДУ

«Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» м. Харків, КП «Дитяча міська клінічна лікарня» ПМР м. Полтава, КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» ЧМР, м. Чернівці, КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя, КНП «Міська дитяча клінічна лікарня № 6» ДМР м. Дніпро, КНП «Міська дитяча лікарня №2» ММР, м. Миколаїв, КНП «Центр первинної медико-соціальної допомоги № 3» ММР, м. Миколаїв.

Теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету.

### **Структура та зміст дисертації**

Дисертація Чудової Н. І. викладена українською мовою на 243 сторінках машинопису, ілюстрована 39 таблицями та 49 рисунками та оформлена відповідно до вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017.

Робота побудована традиційно і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (67 кирилицею і 199 латиною) та додатків. Анотація подана державною та англійською мовами з коротким викладом основного змісту дисертації.

У **вступній частині** роботи обґрунтовано актуальність дослідження, окреслено мету та визначено завдання для її досягнення, приведено наукову новизну та практичне значення дисертаційної роботи, представлені дані щодо впровадження, а також відомості про апробацію матеріалів дисертації та опублікування результатів у наукових працях.

В **огляді літератури** відображено основні напрямки досліджень з даної теми, розкриваються сучасні уявлення щодо дії хронічної гіперглікемії, оксидативного стресу та неспецифічного низькоінтенсивного запалення, що виникають на тлі перебігу цукрового діабету 1 типу, на м'язову поперечно-посмуговану тканину. Викладені наявні відомості щодо стану вивчення проблеми діабетичної міопатії та динапенії як серед дорослої категорії

населення, так і серед дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Окремо автор зупиняється на ролі м'язової тканини як ендокринного та паракринного органу та впливу міокінів на вуглеводний обмін, зокрема стану інсулінорезистентності у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, та шляхи її подолання, а також на проблемі порушень периферичного кровообігу та його впливу на формування змін з боку м'язової системи у дітей. Огляд літератури ретельно систематизований, базується на сучасних публікаціях і підтверджує достатню обізнаність здобувача та його глибоке розуміння проблеми, а також необхідність її вирішення.

**Другий розділ** «Матеріали і методи дослідження» дає повне уявлення щодо основних етапів дисертаційної роботи, дизайну та методології дослідження. Автором використано сучасні методи дослідження, які повністю відповідають основним вимогам до наукових робіт. Наведені методи математичної та статистичної обробки даних з використанням методів параметричної та непараметричної статистики підтверджують достовірність отриманих результатів.

У підрозділі клінічної характеристики обстежених дітей викладені матеріали власних досліджень стосовно змін м'язової та жирової маси та приведені дані щодо компонентного перерозподілу складу тіла на фоні перебігу цукрового діабету 1 типу. Визначена роль індексу ушкодження м'язової тканини у якості одного з перших показників, що вказує на розвиток діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Також проведена опосередкована оцінка інсулінорезистентності тканин, шляхом визначення тригліцерид-глюкозного індексу у дітей з цукровим діабетом в залежності від тривалості перебігу захворювання та рівня глікемічного контролю.

У **третьому розділі** «Морфо-функціональний стан м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу» викладені результати всебічного дослідження функціонального стану скелетної мускулатури пацієнтів (визначення силових показників, статичної та динамічної витривалості, стану

стато-кінетичної системи, периферичного кровообігу за даними кісточно-плечового індексу), а також морфологічного стану м'язової системи за результатами проведеної сономіографії. Доведено залежність виявлених змін від тривалості перебігу цукрового діабету, стану глікемічного контролю та статі дитини. Окремо дисертантом на основі визначених критеріїв проаналізована частота зустрічаємості діабетичної міопатії та динапенії у дітей, хворих на цукровий діабет, в залежності від тривалості захворювання, рівня глікемічного контролю, та статі дитини.

У **четвертому розділі** «Роль оксидативного стресу та міокінів у розвитку діабетичної міопатії» автором наведені результати дослідження вмісту міокінів, а саме (інтерлейкінів-6 та -13, нітротирозину, гомоцистеїну, міостатину, іризину) у сироватці крові, обстежених дітей в залежності від тривалості перебігу захворювання, глікемічного контролю та статі та в залежності від стану м'язової системи дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу». Встановлено роль в розвитку діабетичної міопатії оксидативного стресу, низькоінтенсивного запалення на тлі підвищення вмісту іризину та формування інсулінорезистентності.

У **п'ятому розділі** «Патогенетичні фактори ризику та прогнозування розвитку діабетичної міопатії у дітей» автором проведений факторний аналіз патогенетичних чинників розвитку діабетичної міопатії, а на підставі визначених предикторів за допомогою методу логістичної регресії автором розроблено математичну модель прогнозування розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, до якої увійшли такі чинники як вік дитини, стать дитини, тривалість перебігу цукрового діабету, індекс жирової маси, рівень глікованого гемоглобіну, глюкозо-тригліцеридний індекс, наявність периферичної нейропатії. Також розділ ілюстрований двома клінічними прикладами, в яких продемонстрована доцільність використання прогностичної моделі, у дітей, хворих на цукровий діабет.

Наприкінці кожного розділу власних досліджень дисертантом наведено перелік опублікованих статей, що розкривають суть наукової роботи.

У розділі 6 «Аналіз і обговорення результатів досліджень» автором проведено глибокий аналіз проведеного дослідження з порівнянням отриманих власних результатів з аналогічними дослідженням як вітчизняних, так і закордонних авторів. Дисертант науково обґрунтовує індивідуальне бачення питань, які стосуються проблеми дослідження та наводить алгоритм дій лікаря з діагностики, профілактики розвитку та прогресування діабетичної міопатії.

Дисертаційну роботу завершують 6 висновків та 3 практичні рекомендації, які є обґрунтованими, логічними, відповідають поставленій меті, завданням та узагальнюють основні положення проведеного дисертаційного дослідження.

#### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях**

Представлені матеріали дисертації повністю відображені у 22 надрукованих наукових працях, серед яких 8 статей (3 – у наукових фахових виданнях України, 1 - в журналі, що включений до наукометричної бази Scopus, 1 – в журналі, що включена до наукометричної бази Web of Science, 2 статті – в закордонних виданнях (Болгарія та Польща) і 1 стаття у нефарховому виданні (Білорусія)), 13 тез доповідей, без співавторів виконано 4 роботи. Крім того, отримано 1 патент України на корисну модель.

**Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).**

При розгляді дисертаційної роботи не було виявлено порушень доброчесності. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням Чудової Н.І., наведено відповідні посилання на цитовані наукові дані.



## **Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення**

Дисертаційна робота Чудової Н.І. є завершеною науковою працею та заслуговує позитивної оцінки. Принципових зауважень до її змісту та оформлення немає.

В якості загальних зауважень можна відмітити :

1. У тексті дисертації, подекуди зустрічаються не досить вірні, з точки зору стилістичної побудови, фрази, поодинокі граматичні та синтаксичні помилки.

2. Розділ 3 дещо переобтяжений таблицями, що ускладнює сприйняття даних дослідження;

3. Щодо розділу 6 «Аналіз та обговорення результатів дослідження», на мій погляд, ще зарано висловлювати думку про корекцію терапії хворих на ЦД 1 типу, це потребує ще більш детального вивчення питання та, мабуть, цьому будуть присвячені подальші дослідження.

Означені зауваження не є принциповими та не впливають на науково-практичну цінність дисертації.

У межах наукової дискусії автору пропонується відповісти на наступні запитання:

1. Як часто Ви на практиці зустрічали в одного хворого і прояви діабетичної міопатії, і прояви діабетичної нейропатії? Як це вплинуло на стан дитини?

2. Чому найвищу активність КФК Ви спостерігали в групі з динапенією?

3. На Вашу думку, чи може стаж динапенії залежати від вихідного стану м'язової системи у хлопчиків (заняття спортом) на відміну від дівчат (не займаються спортом)?

## ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Чудової Наталі Ігорівни «Рання діагностика, прогнозування виникнення та обґрунтування підходів до профілактики порушень м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет», виконана під керівництвом професора кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету д.мед.н., професора Пашкової Олени Єгорівни, є завершеним науковим дослідженням в якому вирішена актуальна задача сучасної педіатрії – удосконалення методів ранньої діагностики, прогнозування розвитку діабетичної міопатії та обґрунтування підходів щодо її профілактики у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

За своєю актуальністю теми, науково-теоретичним і практичним значенням результатів досліджень та рівнем їх впровадження в практику охорони здоров'я дітей дисертаційна робота Чудової Наталі Ігорівни «Рання діагностика, прогнозування виникнення та обґрунтування підходів до профілактики порушень м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет» повністю відповідає вимогам, передбаченим п.п. 10, 11 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами від 21.10.2020 року № 979 та від 09.06.2021 року № 608), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», а її авторка рекомендована на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

професор кафедри педіатрії № 1 та неонатології

Харківського національного медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Г.С. Сенаторова

  
  
Підпис г.   
Засвідчую:   
03/02/2021