

ВІДГУК

офіційного опонента,

доктора медичних наук, професора

Урбанович Аліни Мечиславівни,

завідувачки кафедри ендокринології Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького

на дисертацію **Біляєвої Катерини Сергіївни на тему «Вплив вітаміну D на перебіг цукрового діабету 1 типу у підлітків»**, представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.073, що утворена згідно наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 65 від 28 квітня 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 7 від 27 квітня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

СТУПІНЬ АКТУАЛЬНОСТІ ОБРАНОЇ ТЕМИ

Низка досліджень останнього десятиліття продемонстрували наявність зв'язку між рівнем вітаміну D та розвитком цукрового діабету (ЦД) і виявили більш високу частоту дефіциту вітаміну D у пацієнтів із ЦД 1 типу порівняно зі здоровими особами. Також наукові відомості про збільшення частоти недостатнього забезпечення вітаміном D серед європейської дитячої популяції призвели до збільшення зацікавленості до даної проблеми з боку фахівців у галузі охорони здоров'я. Висока спорідненість рецепторів вітаміну D у різних типах клітин змусила науковців засвідчити, що його дефіцит погіршує перебіг ЦД 1 типу та його ускладнень.

Необхідно відмітити, що епідеміологічні дані щодо поширеності дефіциту вітаміну D серед дітей, які хворіють на ЦД 1 типу в пубертатному віці є досить рідкісними та недостатньо вивченими в більшості країн, а в

наявних проведених дослідженнях згідно даної тематики детально не аналізувався статус вітаміну D залежно від періодів пубертату підлітків.

Кількість дітей та підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу у світі, та в Україні зокрема, невпинно зростає. Одним із пріоритетних завдань ведення даної категорії пацієнтів є вирішення питання щодо досягнення компенсації вуглеводного обміну. Виняткова важливість оптимізації глікемічного контролю полягає в тому, що саме досягнення компенсації ЦД сприятиме в майбутньому зменшенню розвитку мікро- та макросудинних діабетичних ускладнень, а також смертності серед пацієнтів, які хворіють на ЦД.

Враховуючи те, що вітамін D демонструє складний багатоступеневий метаболізм і діє як гормон на багато позаскелетних мішеней, включаючи β -клітини підшлункової залози, питання вивчення взаємозв'язку адекватного забезпечення вітаміном D із компенсацією глікемічного контролю у підлітків з ЦД 1 типу є своєчасним та необхідним.

Маніфестація цукрового діабету в дитячому віці впливає на порушення формування піку кісткової маси у дітей, а в подальшому житті на низку кісткових ускладнень, в тому числі, остеопорозу, що може викликати інвалідизацію та значне погіршення якості життя пацієнта з діабетом. Здійснена в дисертаційній роботі оцінка мінеральної щільності кісткової тканини серед підлітків з ЦД 1 типу не лише залежно від стану глікемічного контролю та тривалості захворювання, а й залежно від ступеня забезпеченості вітаміном D є актуальною та відповідає сучасним підходам щодо мультидисциплінарного ведення пацієнта з ЦД.

Все вищезгадане вказує на своєчасність та достатній ступінь актуальності теми дисертаційної роботи Біляєвої К.С.

ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова в рамках науково-дослідної роботи кафедри ендокринології

з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова "Взаємозв'язок між вуглеводним обміном, вітаміном Д3, інсулінорезистентністю та станом серцево-судинної системи в осіб з різними фенотипами ожиріння: генез, діагностика, профілактика" (№ держреєстрації 0120U101209).

Дисертаційна робота Біляєвої Катерини Сергіївни викладена на високому науковому рівні та в логічному порядку. У дослідженні були проставлені зрозумілі цілі і завдання, які направлені на оптимізацію глікемічного контролю у підлітків із ЦД 1 типу.

Дисертанткою було здійснено фундаментальний огляд наявних літературних джерел в Україні і в міжнародних наукових виданнях, розроблено методологію та дизайн дослідження та проведено достатню кількість клінічних спостережень. Дисертаційне дослідження висвітлило і вирішило ряд питань впливу достатнього забезпечення вітаміном D на перебіг ЦД 1 типу в пубертатному періоді. Результати дослідження були належним чином порівняні із існуючими даними. Чітко сформовані висновки та практичні рекомендації.

Кожен з розділів власних досліджень підкріплений публікаціями в фахових наукових виданнях. Результати роботи були представлені на українських і міжнародних конференціях, з'їздах. Науковий рівень даної дисертаційної роботи та підтверджуючих її публікацій відповідає критеріям ступеня доктора філософії.

**НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ ТА/АБО
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ
ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В
ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ**

Результати дисертаційного дослідження несуть наукову новизну щодо вивчення особливостей перебігу ЦД 1 типу у підлітковому віці залежно від

ступеня забезпеченості вітаміном D. Вперше досліджено стан кісткової системи та встановлена розповсюдженість остеопенії серед підлітків з ЦД 1 типу, які проживають у Вінницькій області не лише залежно від стану компенсації вуглеводного обміну та тривалості захворювання, а й від ступеня забезпеченості вітаміном D.

В представленій дисертаційній роботі вперше встановлено ризик розвитку хронічних інвалідизуючих діабетичних ускладнень серед підлітків з дефіцитом вітаміну D. Вперше визначені та проаналізовані показники компенсації ЦД 1 типу у підлітків після ліквідації дефіциту вітаміну D в пубертатному періоді, а також висвітлені дані про діагностичне значення визначення рівня вітаміну D серед даної категорії пацієнтів.

Усі отримані результати дисертаційної роботи Біляєвої Катерини Сергіївни, науково обґрунтовані, детально та цілісно описані здобувачем в опублікованих наукових статтях та тезах.

НАУКОВА ОБҐРУНТОВАНІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Результати наукового дослідження, сформовані наукові положення, висновки та рекомендації ґрунтуються на достатньому об'ємі клінічної роботи та викладені на підставі результатів власних обстежень підлітків Вінницького регіону, які хворіють на ЦД 1 типу.

З наявними даними наукового дослідження дисертанткою було самостійно виконано належний статистичний аналіз із використанням сучасного програмного забезпечення. Результати дослідження були порівняні та співставленні із літературними даними як вітчизняних дослідників, так і закордонних авторів. Необхідно відмітити, що отримані результати, наукові положення, висновки та результати, що сформульовані у дисертації є достатньо науково обґрунтованими.

РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ, ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Оцінюючи виконання поставленого перед науковою роботою завдання, слід зазначити, що дисертанткою було належним чином обрано методологію дослідження, здійснено обстеження достатньої кількості пацієнтів, проведено огляд наукової літератури та сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Згідно з метою роботи та її завданнями, дисертанткою були якісно виконані поставлені наукові завдання, а саме визначена поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D серед підлітків, які хворіють ЦД 1 типу в залежності від віку, статі хворих, віку маніфестації та перебігу захворювання, стану глікемічного контролю та наявності супутніх ускладнень хвороби, а також проведена оцінка взаємозв'язку між ступенем забезпеченості вітаміном D та особливостями перебігу ЦД 1 типу в пубертатному періоді.

Дисертантка в повній мірі оволоділа методологією наукового дослідження, що дозволило якісно виконати поставлені завдання дисертаційного дослідження.

ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані автором дисертації результати щодо впливу вітаміну D на перебіг ЦД 1 типу у підлітків дозволяють ефективніше здійснювати ведення хворих, які хворіють на дане захворювання в одному з критичних періодів розвитку дитини, а саме – в періоді пубертатної перебудови організму.

Дисертанткою наведені переконливі дані для лікарів загальної практики, педіатрів, дитячих ендокринологів щодо необхідності визначення рівня 25-гідроксихолекальциферолу в сироватці крові при спостереженні даної категорії пацієнтів, а також здійснення фармакотерапевтичної корекції статусу вітаміну D підліткам із ЦД 1 типу з включенням у схему лікування препаратів

холекальциферолу у вікових дозуваннях, як додаткового фактору щодо оптимізації глікемічного контролю цукрового діабету в даному віковому періоді.

Результати проведеного дослідження впроваджені в навчальний процес та лекційні курси кафедр педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та кафедри ендокринології Київського національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, а також в практичну діяльність лікарів дитячих ендокринологів відділення дитячої ендокринної патології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, лікарів-ендокринологів Комунального некомерційного підприємства «Вінницький обласний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради».

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ В ЦІЛОМУ

Дисертаційна робота написана у науковому стилі, українською мовою, містить в своєму складі вступ, огляд літератури, загальну методику і основні методи дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки та практичні рекомендації, список використаних джерел літератури та додатки. Дисертація містить 22 рисунки й 33 таблиці.

Анотація представлена двома мовами (українською та англійською) та містить найбільш значущі результати дослідження, їх наукову та практичну цінність, а також публікації дисертантки згідно обраної теми дослідження.

У вступі автор описує основні цілі та завдання роботи, чітко формулює об'єкт і предмет дослідження, висвітлює найважливіші з теоретичного та практичного погляду результати дослідження.

У першому розділі дисертантка доводить актуальність обраної теми шляхом огляду літератури, який містить 208 джерел, більшість з яких – англійськомовні публікації у міжнародних виданнях. Опрацьована й достатня кількість публікацій українською мовою.

У розділі «Загальна методика і основні методи дослідження» дисертанткою детально наведено клінічні характеристики обстежених підлітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу, подані детальні критерії включення та виключення з дослідження. Дисертантка описує нормативні документи та клінічні настанови, за якими здійснювала верифікацію діагнозу. Також засвідчена відповідність дослідження нормам біоетики та вимогам належної клінічної практики. Методологія дослідження, яку обрала дисертантка, дозволяє ґрунтовно та комплексно вирішити поставлені завдання дисертаційної роботи.

У розділі 3 автор описує поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D у підлітків хворих на ЦД 1 типу, аналізує середні рівні вітаміну D залежно від статі, періоду пубертату, місця проживання та сезонності серед даної категорії обстежених.

У розділі 4 дисертантка вивчає роль недостатності та дефіциту вітаміну D у підлітків із ЦД 1 типу. Детально представивши стан компенсації ЦД 1 типу серед обстежених підлітків Вінницького регіону, здобувачка детально аналізує ступінь забезпеченості вітаміном D залежно від глікемічного контролю та проводить кореляційний аналіз між станом компенсації ЦД 1 типу та рівнем вітаміну D в сироватці крові підлітків. Також в представленому розділі проаналізовано залежність статусу вітаміну D від віку маніфестації та тривалості захворювання.

У розділі 5 дисертаційної роботи відображаються результати проведеного аналізу щодо особливостей мінеральної щільності кісткової тканини за показником Z-score та корелятивних зв'язків змін у кістковій тканині з клініко-лабораторними показниками у підлітків на тлі ЦД 1 типу. Зазначено, що переважна більшість підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу мають знижену мінеральну щільність кісткової тканини, а середній рівень вітаміну D серед даної групи обстежених знаходився у діапазоні дефіциту. Дисертанткою встановлений достовірний прямий зв'язок між показником рівня вітаміну D при його дефіциті та показником Z-score серед обстежених підлітків.

Розділ 6 містить детальний опис щодо оцінки ефективності застосування препаратів холекальциферолу у комплексному лікуванні підлітків хворих на ЦД 1 типу. Було виявлено, що при умові корекції дефіциту вітаміну D спостерігалось вірогідне покращення стану компенсації ЦД 1 типу. Так, через 3 місяці лікування концентрація 25(OH)D в сироватці крові зросла, що асоціювалось зі статистично значущим зниженням рівня HbA1C порівняно із вихідними даними до лікування.

В розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» дисертантка узагальнює результати дослідження, проводить їх порівняння з даними інших авторів, які працюють у даному напрямку досліджень. Розділ є аргументованим та логічно викладеним. На основі отриманих даних встановлено, що ступінь забезпеченості вітаміном D підлітків із ЦД 1 типу недостатній порівняно з практично здоровими підлітками, що акцентує увагу лікарів-клініцистів на потребі в більш ретельному спостереженні підлітків періоду пубертату. Додавання до стандартного лікування ЦД 1 типу препаратів холекальциферолу у дітей із ЦД 1 типу є більш результативним щодо досягнення цільових показників глікемічного контролю.

Висновки повністю відповідають отриманим результатам, завданням та меті дисертаційного дослідження.

Список використаних джерел складається з 208 посилань на реферовані джерела в вітчизняних і міжнародних виданнях, наукові огляди та керівництва.

Таким чином дисертація Біляєвої Катерини Сергіївни відповідає існуючим вимогам та є завершеною науковою працею, результати якої вирішують актуальну наукову задачу діабетології, мають теоретичне і практичне значення.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ

Отримані результати дисертаційного дослідження Біляєвої Катерини Сергіївни щодо впливу вітаміну D на перебіг ЦД 1 типу в підлітковому віці рекомендуються для використання у діяльності навчальних кафедр медичних навчальних закладів, плануванні досліджень по даному напрямку, а також для урахування в діяльності фахівців практичної медицини.

ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ОФОРМЛЕННЯ ТА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЗАПИТАННЯ ДО ЗДОБУВАЧА

Принципових зауважень щодо оформлення і змісту дисертаційної роботи, а також щодо отриманих результатів не має. В процесі рецензування виявлені лінгвістичні та стилістичні помилки, які не впливають на позитивну оцінку дослідження:

В порядку наукової дискусії прошу дисертантку відповісти на наступні питання:

1. Як ви можете пояснити гендерну відмінність рівнів вітаміну D у підлітків із ЦД 1 типу, виявлену у вашому дослідженні?
2. Відомо, що рецептори вітаміну D є ідентифіковані в сітківці людини. У ваше дослідження були включені пацієнти без ознак діабетичної ретинопатії. Чи спостерігався вищий ризик формування діабетичної ретинопатії у підлітків із ЦД 1 типу та дефіцитом вітаміну D в процесі проведення дослідження?
3. У ході дослідження ви додавали до стандартної інсулінотерапії препарати вітаміну D у дозі 2000 МО підгрупі підлітків із ЦД 1 типу. У яких клінічних ситуаціях при спостереженні підлітків із ЦД 1 типу слід розглянути призначення вищих доз вітаміну D?

ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ

Перевірка дисертаційної роботи на подібність тексту програмним засобом «UNICHECK» виявила високий ступінь оригінальності роботи, що склав 97%. Поршень авторкою правил академічної доброчесності не виявлено. Дисертаційна робота Біляєвої Катерини Сергіївни є оригінальною, самостійно виконаною науковою працею.

ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ

Дисертаційна робота Біляєвої Катерини Сергіївни «Вплив вітаміну D на перебіг цукрового діабету 1 типу у підлітків», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійною завершеною науковою працею, що містить новітні наукові положення, що обґрунтовані отриманими результатами, які розв'язують важливу наукову задачу медицини – покращення стану компенсації цукрового діабету 1 типу на основі вивчення механізмів впливу ступеня забезпеченості вітаміном D на стан глікемічного контролю та структурно-функціональний стан кісткової системи у підлітків шляхом встановлення клінічних особливостей перебігу захворювання в поєднанні з дефіцитом та недостатністю вітаміну D, показників компенсації вуглеводного обміну, а також оцінки ефективності ліквідації дефіциту вітаміну D серед підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу. За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження, їх апробації на наукових конференціях дисертаційне дослідження відповідає наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12 січня 2017 р. №40 та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти,

наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її авторка заслуговує присудження ступеня доктора філософії.

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:

завідувачка кафедри ендокринології

Львівського національного

медичного університету

імені Данила Галицького

доктор медичних наук, професор



Аліна УРБАНОВИЧ