

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Болотовой Нины Викторовны, профессора кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Чубарова Тимофея Валерьевича на тему: «Эпидемиология, клинико-метаболические особенности течения и профилактика ожирения у детей Воронежской области», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.1.19. Эндокринология**

### **Актуальность выполненного исследования**

Ожирение – гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, характеризующихся избыточным накоплением жировой ткани в организме. Ожирение, гипертония и диабет в настоящее время приобрели характер эпидемии и угрожают всей планете. Особое беспокойство вызывает его распространенность среди детей - 41 миллионов детей до 5 лет и 340 миллионов детей и подростков 5-19 лет имеют избыточную массу тела и ожирение, и эти цифры постоянно растут. Причины ожирения комплексные и многообразные. Сочетанное потенцирующее влияние генетических и внешне средовых факторов приводит к гипертрофии адипоцитов, увеличению массы тела и развитию абдоминального ожирения, сопровождающегося развитием метаболического синдрома (МС), основой которого является инсулинорезистентность (ИР). Одним из ранних признаков МС является артериальная гипертензия (АГ), патофизиологической основой которой является ИР и гиперинсулинемия, приводящая к снижению синтеза вазодилататоров и повышению выброса вазоконстрикторов. Гиперинсулинемия повышает активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, а гиперсимпатикотония способствует формированию ИР, замыкая порочный круг формирования МС. Цитокины, вырабатываемые жировой тканью, оказывают прямое нефротоксическое действие и опосредованное - за счет развития сахарного диабета и артериальной гипертензии, являющихся наиболее значимыми факторами риска

хронической болезни почек. Изучение связи ожирения и повреждения почек у детей является актуальной проблемой педиатрии в связи с необходимостью поиска ранних маркеров развития нефросклероза. У 38% детей с ожирением развивается неалкогольная жировая болезнь печени. Распространенность стеатогепатоза и стеатогепатита нарастает с увеличением тяжести ожирения. Диссертационное исследование Чубарова Тимофея Евгеньевича и посвящено выявлению факторов риска развития ожирения и его осложнений, оценке эффективности медикаментозного лечения, что позволит улучшить прогноз как распространения, так и лечения ожирения у детей. Данное диссертационное исследование, объединившее в себе проблемы изучения эпидемиологии, клинικο-метаболических особенностей течения и профилактики ожирения у детей, является актуальным и своевременным.

#### **Новизна проведенных исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Автором работы показан значительный рост заболеваемости ожирением у детей Воронежской области по данным профилактических осмотров, установлена разница с данными официальной статистики.

Впервые проведено изучение гормональной активности жировой ткани у детей с разной степенью ожирения и наличием артериальной гипертензии. Выявлены гендерные различия уровня лептина у здоровых детей и пациентов с ожирением. Показано, что уровни лептина и индекса свободного лептина максимальны при ожирении в сочетании с артериальной гипертензией. Установлена генетическая предрасположенность к развитию гипертензии: наличие патологических аллелей генов ангиотензиногена, альдостерон-синтазы, генов, кодирующих рецепторы к ангиотензину 1 и 2 и гуанин-связывающий протеин и гена эндотелиальной синтазы, что позволило осуществить персонифицированный подход к лечению АГ у детей с ожирением.

Установлено, что у 43% детей с ожирением и инсулинорезистентностью имеется поражение печени в виде стеатогепатоза и стеатогепатита. Предикторами повреждения печени является повышение аланинаминотрансферазы (АЛАТ) более 32 ЕД/л.

Диссертантом показано увеличение концентрации показателей KIM-1, NGAL, IL-18 у детей с экзогенно-конституциональным ожирением без клинических и других лабораторных признаков поражения почек. Данные показатели предложены как новые маркеры ранней диагностики поражения почек.

Разработаны программы для ЭВМ на основе искусственного интеллекта, позволяющие прогнозировать риск развития ожирения у детей и эффективность немедикаментозного лечения. Чубаровым Т.В. показана эффективность различных вариантов лечения данного заболевания, подтвержденная не только клинически, но и при исследовании гормональной активности жировой ткани и гастроинтестинальных полипептидов. Результаты исследования обладают научной новизной и практически значимы.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертантом адекватно сформулированы цели и задачи, соответствующие заявленной теме исследования. Достоверность и обоснованность научных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций подтверждается репрезентативным объемом выборки пациентов, высоким методологическим уровнем, применением современных статистических методов обработки информации, грамотной интерпретацией результатов исследования. Эпидемиология ожирения у детей Воронежского региона изучена на большой популяции детей – 5200 человек, клинико-лабораторные показатели исследованы у 450 детей с ожирением, применены методы математического анализа, современные методы статистической обработки данных, использованы искусственные нейронные сети. Полученные автором результаты сопоставимы с результатами исследований зарубежных авторов и свидетельствуют о высокой научной и практической значимости работы.

Выводы и практические рекомендации диссертации соответствуют цели и задачам исследования, практические рекомендации информативны, содержат конкретные предложения.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на российских и международных конгрессах и конференциях. По теме диссертации

издана монография. 13 работ опубликованы в Российских рецензируемых научных журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертаций, 4 – в научных журналах, индексируемых базой данных Scopus. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных, 1 свидетельство о регистрации изобретения (патент), 4 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ.

**Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики, возможные конкретные пути их использования**

Проведено эпидемиологическое исследование, в результате которого была установлена распространенность ожирения у детей, значительно отличающаяся от данных официальной статистической отчетности в Воронежском регионе. Созданные базы данных детей региона, имеющих ожирение и артериальную гипертензию, могут использоваться для последующего динамического наблюдения и оценки профилактической работы.

Определены маркеры раннего поражения сердечно-сосудистой системы, печени и почек при ожирении у детей, что необходимо для практической деятельности педиатров и врачей других специальностей.

Для практического здравоохранения большую значимость имеют разработанные программы по прогнозированию развития ожирения у детей и оценке эффективности немедикаментозной терапии и медикаментозной терапии аналогом глюкагоноподобного пептида-1 лираглутидом. Внедрение данного метода терапии ожирения у детей позволит в более быстрые сроки добиться выраженного снижения ИМТ у пациентов, что приведет к улучшению течения заболевания и повышению качества жизни пациентов.

Результаты проведенного автором исследования используются при оказании медицинской помощи детям с ожирением в работе отделений Воронежской детской клинической больницы ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, в лекционных курсах и практических занятиях кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко.

## **Оценка содержания диссертационной работы**

Структура представленной диссертации соответствует теме, целям, поставленным задачам, а выводы в полной мере отражают полученные результаты. Диссертация включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 4 главы с описанием результатов собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы и практические рекомендации, библиографический список. В приложении приводятся используемые автором анкеты и карта индивидуального наблюдения пациента с ожирением.

Введение содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, указана степень научной разработанности темы, вытекающие из этого цель и задачи исследования, основные научные результаты, теоретическая и практическая значимость работы, личный вклад автора.

**В обзоре литературы** диссертант подробно анализирует данные предшествующих исследований отечественных и зарубежных авторов по эпидемиологии, факторам риска, характеристике осложнений и профилактике ожирения у детей. Изучение литературных данных подтверждает необходимость поиска ранних маркеров появления и прогрессирования осложнений заболевания. Обзор написан хорошим литературным языком, легко читается.

**В главе материалы и методы** представлено подробное описание групп здоровых детей и пациентов с ожирением. Детально изложены методы изучения основных лабораторных и молекулярно-генетических показателей, статистической обработки данных. Результаты основаны на достаточном числе включенных в исследование здоровых детей (5200 человек) и пациентов с ожирением (450 детей). В диссертационной работе использованы современные методы анализа данных на основе искусственных нейронных сетей.

**В главах, включающих результаты собственных исследований,** автором подробно представлены данные по эпидемиологии ожирения у детей разных возрастных групп, результаты анкетирования и клинико-лабораторного обследования пациентов с ожирением, дана подробная характеристика наиболее часто встречающимся осложнениям ожирения у детей, в том числе нарушениям углеводного обмена, неалкогольной жировой болезни печени. Полученные результаты исследования генов, ассоциированных с развитием артериальной

гипертензии, позволили индивидуально подойти к терапии данного заболевания у детей с ожирением. Выделены маркеры, имеющие значение для выявления ранних функциональных изменений в канальцах почек, связанных с ожирением. Разработана система прогнозирования риска развития ожирения у детей и проведен анализ эффективности различных методов терапии данного заболевания, позволяющий дифференцированно выбирать группы пациентов для немедикаментозной и медикаментозной терапии ожирения.

**В обсуждении результатов** исследования автор проводит детальный анализ собственных данных, включая ссылки на значительное число литературных источников, представляет новизну и практическую значимость выполненного исследования.

**Заключение** отражает полученные результаты, ставит новые вопросы и показывает пути к их разрешению. Практические рекомендации и выводы диссертации закономерно завершают научное исследование и полностью соответствуют цели и задачам исследования.

**Автореферат и опубликованные работы** полностью отражают содержание проведенного исследования и его результаты.

Во время изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Какие региональные факторы обуславливают отличия заболеваемости и распространенности ожирения у детей Воронежской области по сравнению с другими регионами Российской Федерации?
2. Какие перспективы открывает изучение гастроинтестинальных пептидов у пациентов с ожирением?

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным**

**Положением о присуждении ученых степеней**

Диссертационная работа Чубарова Тимофея Валерьевича на тему: «Эпидемиология, клиничко-метаболические особенности течения и профилактика ожирения у детей Воронежской области» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы педиатрии и эндокринологии – изучение эпидемиологии, клиничко-метаболических особенностей течения ожирения для оптимизации профилактики данного заболевания у детей, что имеет важное значение для практического

