

ОТЗЫВ

официального оппонента Никитиной Ирины Леоровны, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета института медицинского образования, заведующего НИЛ детской эндокринологии института эндокринологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу 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 избранной темы диссертации

Научное исследование Т.В.Чубарова посвящено решению важной для клинической медицины проблемы, касающейся оптимизации прогнозирования риска развития, диагностики коморбидных состояний и пациент-ориентированной предикции ответа на терапию детей и подростков с ожирением. Детское ожирение в последние годы стало одной из важных проблем педиатрии и эндокринологии. Масштабы распространения ожирения в детской популяции сопоставимы с эпидемией. Ожирение не только влияет на физическое развитие ребенка, но и нарушает функционирование всех органов и систем растущего организма ребенка. Наиболее часто на фоне ожирения у детей формируются такие коморбидные состояния, как неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена. Ожирение может приводить к патологии костно-мышечной системы, почек, нарушениям репродуктивной функции. Жировая ткань при ее избытке способна функционировать, как самостоятельный эндокринный орган, при этом лептин, адипонектин,

спексин и другие биологически активные вещества, продуцируемые жировой тканью, приводят к нарушениям липидного и углеводного обменов, запускают процессы атерогенеза, провоспалительных иммунных реакций, меняют пищевое поведение и работу пищеварительного тракта.

Терапия ожирения у детей в настоящее время недостаточно разработана. Основой лечения являются немедикаментозные методы, которые включают рекомендации по модификации образа жизни в части регламентации питания и физической активности, но эффективность данных мероприятий часто недостаточная и зависит от степени мотивации ребенка и родителей. Фармакотерапия ожирения остается ограниченной в педиатрической популяции, эффективность ее изучена недостаточно полно.

Таким образом, диссертационное исследование Т.В. Чубарова, посвященное изучению эпидемиологии ожирения, клинико-метаболических особенностей течения заболевания и его осложнений, эффективности терапевтических мероприятий при ожирении у детей у детей и подростков, является актуальным и перспективным в связи с тем, что в работе научно обоснована и доказательно подтверждена целесообразность разработки на основе комплексных клинических, биохимических, молекулярно-генетических детерминант прогностических и лечебных алгоритмов, направленных на оптимизацию исходов оказания помощи при данной патологии. Полученные в ходе исследования результаты способны стать основой для разработки мероприятий по профилактике ожирения и его осложнений у детей, является актуальным и своевременным.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

В ходе проведенного Т.В.Чубаровым исследования получены следующие основные результаты. Автором проведен сравнительный анализ заболеваемости и распространенности ожирения у детей Воронежской

области как по данным официальной статистики, так и по результатам профилактических осмотров детского населения. Получены новые данные о кратном росте детского ожирения в Воронежской области, при этом результаты указывают на высокую распространенность ожирения у детей в возрастной группе младше 14 лет, превышающую показатели официальной статистики.

На основе анкетирования детей с ожирением и их родителей автором выявлены причины, способствующие развитию и формированию заболевания, в том числе связанные с недостаточным информированием родителей о наличии ожирения у детей.

Анализ гормональной активности жировой ткани, проведенный у здоровых детей и пациентов с ожирением, показал гендерные различия в уровне лептина, его связь с артериальной гипертензией и патологией почек. Автором подробно проанализированы наиболее часто встречающиеся осложнения ожирения у детей, установлены генетические детерминанты, предрасполагающие к прогрессированию артериальной гипертензии, неалкогольной жировой болезни печени, патологии почек.

В данной работе впервые предложен комплексный подход к терапии и профилактике развития и прогрессирования ожирения у детей на основе компьютерных программ, функционирующих на основе прогрессивно обучающегося искусственного интеллекта. Прогнозирование риска развития ожирения и оценка эффективности немедикаментозной терапии проведены с использованием искусственных нейронных сетей. Приоритетными являются данные о динамике уровней адипокинов и гастроинтестинальных полипептидов до и после медикаментозной терапии ожирения у детей с применением аналога глюкагоноподобного пептида-1 – лираглутида.

Представленные в диссертационной работе таблицы и рисунки подтверждают заявленные автором гипотезы, положения и выводы. Научная новизна выполненного исследования послужила основанием для регистрации ряда продуктов интеллектуальной собственности - патента

«Способ терапии артериальной гипертензии у детей с ожирением на основании исследования патологических аллелей генов», 4 программ для ЭВМ, 2 баз данных.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Положения и выводы диссертации базируются на фундаментальных положениях, концепциях, гипотезах и подходах к оптимизации прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики ожирения у детей и подростков на основании комплексного исследования клинических и биохимических характеристик, а также генетических детерминант нарушений коморбидных состояний, ассоциированных с избытком веса в педиатрической группе пациентов.

Диссертантом корректно сформулирована цель исследования, характеризующая оптимизацию профилактики ожирения и его осложнений у детей на основе анализа эпидемиологических и клинико-метаболических показателей. Для решения поставленных задач использованы современные методы диагностики и статистической обработки полученных данных.

Научная достоверность и обоснованность теоретических положений, результатов, выводов, предложений и рекомендаций диссертационного исследования Т.В.Чубарова определяются теоретико-методологической аргументированностью, полнотой охвата научных концепций, качественным анализом данных обследования всей когорты включенных в исследование пациентов. Объем выборки вполне достаточный, в исследование включены более 5000 детей и подростков, оценка клинических и лабораторных показателей выполнена у 450 пациентов с ожирением, что позволило провести необходимый математический анализ и обосновать научные положения, выводы и рекомендации.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью специализированного пакета статистических программ Statistica 12, включая методы параметрической и непараметрической статистики. Для

прогнозирования риска развития ожирения у детей и эффективности применяемой терапии использовалось нейросетевое моделирование.

Основные положения диссертации отражены в 46 публикациях, в том числе 13 работ опубликовано в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 4 публикации в изданиях, индексируемых в международных базах данных (Scopus), получен патент на изобретение.

Последовательность и логика в изложении текста и структурировании материалов работы, систематизация результатов исследования позволили автору добиться целостности диссертации и обеспечить аргументированность выводов и положений.

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

Диссертационная работа Чубарова Т.В. имеет высокую значимость для практического здравоохранения. Анализ распространенности и заболеваемости ожирением детей Воронежской области необходим для прогнозирования объемов медицинской помощи пациентам, планирования профилактических мероприятий. Выявление основных факторов риска развития ожирения позволит формировать мотивацию для родителей и детей на изменение образа жизни.

Научно-практическая значимость результатов диссертационной работы Т.В.Чубарова заключается, прежде всего, в разработке способов прогнозирования ожирения и его осложнений в группе детей и подростков, а также в патогенетическом обосновании подходов к медикаментозной коррекции, на основании комплексного исследования возрастных, гендерных и других особенностей клинической презентации ожирения, а также молекулярно-генетических и гормональных детерминант развития коморбидности при данной патологии.

Изученные в диссертационной работе клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности осложнений заболевания, таких как артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, поражение почек, позволяют провести раннюю диагностику указанных состояний и определить наиболее эффективные методы лечения.

Все результаты диссертационной работы имеют практическое применение. Для первичной и вторичной профилактики ожирения у детей разработаны и внедрены в практическое здравоохранение программы по прогнозированию степени развития ожирения у детей и оценке эффективности немедикаментозной терапии.

Рекомендации, разработанные диссертантом, используются в работе врачей Эндокринологического центра Воронежской детской клинической больницы ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, а также в учебной деятельности кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Результаты исследования могут быть применены в практической деятельности врачей-педиатров, эндокринологов, а также при обучении студентов, ординаторов, аспирантов медицинских ВУЗов.

Оценка содержания и общая характеристика диссертации

Диссертационное исследование Т.В.Чубарова целостно, построено по традиционному принципу, включает 306 страниц машинописного текста и состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, приложений. Текст работы иллюстрирован 51 таблицей, 42 рисунками. Библиографические указатели включают 426 источников, из которых 126 отечественных и 300 зарубежных.

Введение содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, указана степень научной разработанности темы, четко сформулированы цель, задачи и положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая ценность исследования.

Глава «Обзор литературы» включает детальное освещение проблемы. Автор подробно анализирует данные предшествующих исследований отечественных и зарубежных авторов, посвященных эпидемиологии, факторам риска развития ожирения, дает характеристику осложнениям ожирения у детей и существующим методам первичной и вторичной профилактики ожирения. В обзоре литературы выделены нерешенные вопросы и обоснована необходимость продолжения исследований по проблеме ожирения у детей.

В главе «Материалы и методы исследования» автором представлен дизайн исследования, включающий описание групп здоровых детей и подростков, пациентов с ожирением. Каждой изучаемой группе детей дана подробная характеристика с указанием критериев включения и исключения пациентов. Работа включала ретроспективный анализ статистических данных и результатов обследования пациентов и проспективное исследование эффективности терапии заболевания. Диссертационное исследование основано на результатах профилактического обследования 5200 здоровых детей, 450 пациентов с ожирением и 171 ребенка группы сравнения. Число пациентов достаточное, выборка репрезентативна.

В работе использованы современные методы статистической обработки, регрессионный анализ, анализ данных с помощью искусственных нейронных сетей. Критерии статистической обработки данных подтверждают достоверность и объективность полученных результатов.

Результаты собственных исследований содержатся **в третьей – шестой главах**. Диссертант приводит результаты эпидемиологической оценки распространенности ожирения среди детей Воронежской области, дает характеристику факторам риска развития заболевания, изучает особенности функционирования жировой ткани при ожирении у детей. Глава пятая отражает результаты изучения клинико-лабораторных особенностей осложнений ожирения у детей. Автором предложены генетические маркеры артериальной гипертензии у детей. Подробно изучены изменения в

лабораторных показателей при неалкогольной жировой болезни печени, маркеры повреждения почек при ожирении. Глава шестая посвящена вопросам первичной и вторичной профилактики ожирения у детей.

Глава седьмая содержит обсуждение результатов исследования. Полученные результаты подвергнуты всестороннему и глубокому анализу, сопоставлены с современными научными работами, выполненными российскими и зарубежными авторами по данной тематике, что позволило автору с высокой степенью обоснованности сформулировать основные положения и выводы диссертации, которые полностью соответствуют цели и поставленным задачам. Это позволяет признать полученные результаты значимыми, а выводы и положения, сформулированные в диссертации, вполне достоверными. Практические рекомендации сформулированы четко и корректно.

Заключение, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными. В диссертационной работе сформулировано 7 выводов, которые соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Автореферат полностью соответствует требованиям, отражает основные результаты, выводы, положения диссертации, включает список опубликованных автором печатных работ.

В процессе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Отличаются Ваши данные по частоте встречаемости осложнений ожирения у детей Воронежской области от результатов, полученных в других российских регионах?

2. Как Вы можете объяснить полученные результаты динамики адипокинов на фоне медикаментозной терапии аналогом глюкагоноподобного пептида-1 лираглутидом?

3. Какие клинико-биохимические особенности были выявлены у включенных в исследование детей с 1 типом сахарного диабета и имели ли они избыток веса?

Работа является завершенной и логичной. Принципиальных замечаний к диссертации нет. Важность проведенных автором исследований, как с научных, так и с практических позиций, неоспорима. Представленные научные положения соответствуют отрасли «Медицинские науки», специальностям: 3.1.21. Педиатрия, 3.1.19. Эндокринология.

Заключение

о соответствии диссертации критериям Положения о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Чубарова Тимофея Валерьевича на тему: «Эпидемиология, клинико-метаболические особенности течения и профилактика ожирения у детей Воронежской области», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Петерковой Валентины Александровны, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.1.19. Эндокринология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной проблемы педиатрии и эндокринологии по оптимизации профилактики ожирения и его осложнений у детей на основе комплексного анализа эпидемиологических, клинико-лабораторных и молекулярно-генетических данных. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационное исследование полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в редакции Постановления Правительства РФ № 415 от 18.03.2023 г.),

