

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА,

**доктора медицинских наук, профессора Болотовой Нины Викторовны
на диссертационную работу Тодиевой Анастасии Михайловны
«Влияние дефицита витамина D на метаболические параметры у детей с
ожирением и пути коррекции», представленную на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.08 – Педиатрия**

Актуальность диссертационного исследования

Около 1 миллиарда жителей Земли имеют недостаточность витамина D, что отражает как демографические, так и экологические изменения, происходящие на планете в последние годы. По данным нескольких исследований, от 40 до 100% пожилых людей в США и Европе, живущих в обычных условиях, имеют дефицит витамина D (ДВД). 52% латиноамериканских и негритянских подростков, в проведенном в Бостоне исследовании, и 48% белых девочек подросткового возраста в исследовании, проведенном в Майте (США), имели уровень 25(OH)D ниже 20нг/мл. ДВД рассматривается как эпидемия, имеющая серьезные медицинские и медико-социальные последствия. Проведенные масштабные исследования позволили выявить статистически значимую корреляцию между ДВД и распространенностью ряда заболеваний: онкологических, сердечно-сосудистых, сахарного диабета, ожирения.

Не менее масштабной является и проблема ожирения в детском и подростковом возрасте. По прогнозам ВОЗ, эпидемия ожирения может привести к тому, что на взрослое население европейского региона с избыточной массой тела и ожирением к 2025 году ежегодно будет приходиться около 80% случаев диабета 2 типа, 35% ишемической болезни сердца, 53% случаев гипертонической болезни и свыше 1 млн смертей.

Витамин D считается мощным гормонально-активным соединением, т.к. его воздействие опосредовано специфическими клеточными ядерными рецепторами, через которые витD передает сигнал на генный аппарат клеток и

активирует гены, контролирующие синтез транспортных белков для ионов Са. Изучение возможных взаимосвязей между содержанием витамина D, адипоцитокинами, параметрами жирового и углеводного метаболизма у детей с ожирением представляет несомненный научный и практический интерес, т.к. определяет возможность предложения новых терапевтических рекомендаций в лечении данных состояний. Важен вопрос коррекции дефицита витамина D различными дозами препаратов витамина D при ожирении.

Таким образом, задача установления взаимоотношений между дефицитом витамина D и нарушениями метаболизма при ожирении, а также коррекции рекомендаций по устранению дефицита витD при ожирении у детей, поставленная в диссертационном исследовании Тодиевой А.М., является актуальной и перспективной для дальнейших изысканий.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных данных, практических выводов и рекомендаций обеспечивается достаточным количеством обследованных больных, современными методами обследования и математической обработкой полученных результатов. Для достижения поставленной цели автором сформирована достаточная выборка из 127 детей школьного возраста с ИМТ выше 2 стандартных отклонений от возрастного норматива, т.е. имеющих диагноз экзогенно-конституциональное ожирение. Группу контроля составили 64 ребенка такого же возраста с нормальным ИМТ. Для оценки эффективности лечения дефицита витамина D была сформирована группа из 34 школьников с ожирением и дефицитом витамина D, получивших различные курсы холекальциферола. В работе использованы все необходимые методы обследования: рентгеновская денситометрия для уточнения характера распределения жировой ткани, лабораторная оценка уровня 25(OH)D сыворотки, лептина, адипонектина, метаболических параметров для установления коморбидных ожирению состояний. Представленный анализ

результатов исследования свидетельствует о высоком профессиональном и научном уровне выполненной работы, так как были использованы современные, высокоинформативные методологии, которые позволили автору получить качественно новую информацию и полностью решить поставленные задачи. Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы и достоверно подтверждены.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Научная новизна работы заключается в том, что автором получены данные, свидетельствующие о низкой обеспеченности витамином Д детей и подростков школьного возраста, независимо от наличия ожирения. Выявлены статистически наиболее низкие значения 25(ОН)D у подростков с ожирением, вступивших в период полового созревания, чем у детей контрольной группы, что указывает на участие дефицита витамина Д в развитии метаболических нарушений.

Автором впервые показано, что при уровне 25(ОН)D ниже 20 н/мл у детей с ожирением получены более выраженные нарушения метаболизма в виде гипертриглицеридемии, снижения уровня липопротеидов высокой плотности, инсулинорезистентности, повышения уровня глюкозы на 120 минуте стандартного глюкозотолерантного теста. Уровень лептина также был выше, чем у детей с нормальным содержанием витамина Д.

Показано также, что у детей с ожирением и дефицитом витамина D более высокое содержание общей жировой ткани, чем у детей с ожирением и нормальной обеспеченностью витамином D.

Впервые установлено, что прием препаратов холекальциферола в различных дозах от 1500 до 4000 ЕД/сутки в течение 3 месяцев приводит к устранению дефицита витамина D. Восстановление нормального содержания 25(ОН)D сыворотки через 3 месяца более, чем 75% детей с ожирением, было достигнуто при использовании повышенной дозы холекальциферола до 4000 ЕД/сутки.

Практическая ценность работы

Автором показано, что наиболее выраженные метаболические нарушения были выявлены у детей с ожирением и выраженным дефицитом витамина Д. Наиболее низкие показатели 25(ОН) Д были у детей с высоким содержанием жировой массы и у детей, вступивших в пубертат. Разработаны дифференцированные рекомендации по коррекции дефицита и недостаточности витамина Д в зависимости от стадии полового развития: до наступления физиологического пубертата коррекция может быть рекомендована в дозах 1500-2000 ЕД/сутки более длительным курсом 6 месяцев, а с началом полового созревания – в дозах 4000 ЕД/сутки на 3 мес. Рекомендованные автором оптимизированные методы ведения детей с ожирением были успешно внедрены в практическую деятельность врачей-детских эндокринологов Консультативно-диагностического отделения для детей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Минздрава России.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация построена традиционно и состоит из оглавления, введения, 4 глав, включающих: обзор литературы, материалы и методы, двух глав с описанием результатов собственных исследований; главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Научный труд изложен на 145 страницах машинописного текста, иллюстрирован 37 таблицами и 17 рисунками. Библиографический список включает 225 литературных источников, из которых 52 отечественных и 173 зарубежных.

Во введении четко обоснована актуальность выбранной темы, обозначены цель и задачи исследования, отражены научная новизна и практическая значимость. Положения, выносимые на защиту, содержат основные результаты проведённых исследований.

В первой главе, являющейся обзором литературы, приводится анализ современных данных по распространенности дефицита витамина D, его влияния на здоровье детей. Освещены патогенетические механизмы взаимовлияния ожирения и дефицита витамина D. Приводятся данные по эпидемиологии ожирения среди детей и подростков и ассоциированных с ожирением метаболических нарушений. Обсуждены современные российские и международные рекомендации по восстановлению обеспеченности витамином D. Обзор литературы написан грамотно, хорошим литературным языком.

Во второй главе - автор даёт характеристику объёма и методов проведённых исследований. В работе были использованы современные, высокоинформативные методологии. Все дети и подростки были ранжированы по группам в соответствии с задачами. Число обследованных вполне достаточно для выводов и практических рекомендаций. Статистическая обработка данных проведена при помощи современного пакета прикладных программ.

В третьей главе - описываются результаты оценки клинико-анамнестических особенностей и метаболического статуса, проведен анализ взаимосвязей содержания витамина D с различными клиническими и метаболическими характеристиками группы детей с ожирением, оценены уровни лептина и адипонектина у детей с ожирением в зависимости от уровня обеспеченности витамином D.

В четвертой главе - представляются результаты дозозависимой коррекции сниженной обеспеченности витамином D у детей с ожирением. Проведен сравнительный анализ изменения метаболических параметров и индекса массы тела при использовании препаратов витамина D в различных дозах.

В главе «Обсуждение полученных результатов» представлено сравнение результатов исследования с таковыми, полученными другими исследователями, обсуждены имеющиеся различия.

По теме диссертации имеется 12 научных публикаций, в том числе 7 в рецензируемых журналах из перечня ВАК РФ. Кроме того, результаты исследования включены в лекционный курс и практические занятия обучения врачей на циклах дополнительного образования и клинических ординаторов по специальности «педиатрия» и «детская эндокринология» на кафедре детских болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Тодиевой А.М. нет.

В процессе ознакомления с диссертационной работой хотелось бы получить ответы автора на следующие вопросы:

1. Имеются ли различия семейного анамнеза у детей контрольной и основной группы и какие заболевания были у детей контрольной группы?
2. Как влияла тяжесть дефицита витамина D на состояние костно-мышечной массы по результатам биоимпедансометрии?

Все возникшие вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую высокую оценку рассматриваемой диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Анастасии Михайловны Тодиевой «Влияние дефицита витамина D на метаболические параметры у детей с ожирением и пути коррекции», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Никитиной Ирины Леоровны, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи педиатрии по оптимизации тактики лечения детей с ожирением и дефицитом витамина D. Диссертация выполнена на высоком методическом уровне. Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение вносит существенный вклад в решение важной задачи -

улучшение здоровья детского населения. По своей актуальности, глубине и объему проведенных исследований, научной и практической значимости полученных результатов, научных положений, выводов и рекомендаций диссертация Тодиевой Анастасии Михайловны «Влияние дефицита витамина D на метаболические параметры у детей с ожирением полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Тодиева Анастасия Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 — педиатрия

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
научная специальность: 14.01.08 «Педиатрия»,
заведующий кафедрой 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



Болотова Нина Викторовна

Адрес организации: 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Телефоны: (845-2)-27-33-70, (845-2)-66-97-00; Факс: (845-2)-51-15-34. Адрес электронной почты: meduniv@sgmu.ru Сайт: <http://www.sgmru.ru>

Подлинность подписи д.м.н. профессора Болотовой Нины Викторовны «заверяю»

Ученый секретарь Ученого совета
д.м.н., доцент



Липатова Татьяна Евгеньевна

03» апреля 2019 г.