

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**директор ФГБНУ НЦН,**

**академик РАН**

**И.А. ПИРАДОВ**

**\_\_\_\_\_ 2020 г.**



## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»**

Диссертация «Цереброваскулярная патология при сахарном диабете 2 типа: патогенетические факторы и варианты течения» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» на базе 1-го и 2-го неврологических отделений, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, нейрохирургического отделения с группой сосудистой и эндоваскулярной хирургии.

В период подготовки диссертации соискатель Антонова Ксения Валентиновна работала в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в должности старшего научного сотрудника научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и отдела трансляционных нейронаук, врача-эндокринолога.

В 1994 году Антонова К.В. окончила 2 лечебный факультет Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). В 2008 г защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «Эндокринология».

### **Научные консультанты:**

заместитель директора по научной работе, заведующая 1-м неврологическим отделением ФГБНУ НЦН, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Танащян М.М.;

профессор кафедры эндокринологии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), д.м.н. Романцова Т.И.

### **По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

#### **Актуальность темы**

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой, занимая лидирующие позиции по заболеваемости и смертности

К важнейшим факторам риска инсульта относится сахарный диабет (СД). В настоящее время СД представляет собой глобальную медико-социальную угрозу. Наличие СД увеличивает риск инсульта во всех возрастных категориях, но в наибольшей степени у трудоспособного населения младше 65 лет.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) наряду с ишемической болезнью сердца (ИБС) относятся к основным причинам повышенной заболеваемости и смертности людей, страдающих СД. В России острые НМК являются второй по частоте, причиной смерти среди больных СД<sup>2</sup>. Риск развития ЦВЗ при наличии сахарного диабета увеличивается более, чем в 2 раза.

Высокие показатели смертности вследствие НМК у больных СД, ставят вопрос о необходимости поиска активных мер диагностики, лечения и профилактики инсультов у этой категории пациентов. Эффект качества гликемического контроля, результаты накопления продуктов гликирования хорошо изучены с точки зрения рисков инсульта. Особенности состояния углеводного обмена у больных СД<sup>2</sup> и ЦВЗ, их связь с патогенетическими подтипами, тяжестью и прогнозом инсульта, системой гемостаза и состоянием сосудистой стенки брахиоцефальных артерий у пациентов с ишемическими НМК остаются на сегодняшний день недостаточно выясненными.

Кроме того, до настоящего времени не был решен вопрос первичной диагностики СД у больных ИИ и не определена прогностическая роль такого впервые выявленного заболевания.

При большом количестве исследований, посвященных инсультам при СД, хронические формы цереброваскулярной патологии изучены в существенно меньшей степени. Не определена взаимосвязь клинических изменений, тяжести атеросклеротического поражения сонных артерий и изменений гемореологии и гемостаза с длительностью и выраженностью метаболических нарушений, включающих образование конечных продуктов гликирования и оценку эффекта глюкозолипотоксичности у больных СД<sub>2</sub> при острых и хронических сосудистых заболеваниях головного мозга.

При достаточно широкой распространенности хирургического лечения стенозов внутренней сонной артерии (ВСА), проводимых с целью первичной и вторичной профилактики инсульта, недостаточно изучены частота развития и факторы риска возникновения асимптомных очагов ишемии, которые могут представлять собой потенциальный риск развития в последующем НМК и когнитивных нарушений. Взаимосвязь СД и развития очагового повреждения головного мозга при проведении каротидной эндартерэктомии и эндоваскулярного вмешательства не определена. Оценка значения индекса триглицериды – глюкоза у больных с цереброваскулярными заболеваниями в России не проводилось.

**Связь темы с планом научных исследований центра:** диссертационная работа Антоновой К.В. выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ НЦН в рамках тем научно-исследовательских работ № 115013010109.

**Личное участие автора в получении результатов:**

Автором выполнена оценка состояния научной проблемы с использованием литературных данных, сформулированы цель и задачи диссертационного исследования. Автором лично осуществлялось клиническое ведение всех пациентов с СД<sub>2</sub>.

Автором выполнены сбор и фиксация материала путем обработки сведений всех историй болезни, ведение базы данных, анализ и статистическая

обработка, систематизация полученных результатов. На основании литературных источников автором интерпретированы полученные результаты исследования, сформулированы научные выводы, положения, практические рекомендации и алгоритмы ведения пациентов СД2 с ЦВЗ. Полученные в ходе работы результаты были изложены в печатных научных изданиях и устных докладах.

#### **Степень достоверности результатов проведенных исследований.**

Достоверность научных положений, практических выводов и рекомендаций в работе обеспечены всесторонним подходом к изучению проблемы исследования, достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных лабораторных, нейровизуализационных и клинических методов исследования, применением адекватных, в соответствии с поставленными задачами, методов статистического анализа.

#### **Научная новизна полученных результатов.**

Научная новизна диссертационного исследования заключается в комплексном исследовании факторов, способствующих развитию и прогрессированию цереброваскулярной патологии при СД2. Впервые проведен комплексный анализ развития острых и хронических ЦВЗ у больных СД2, в том числе с рассмотрением профилактики НМК при проведении ангиореконструктивных вмешательств на ВСА. Определены ведущие патогенетические механизмы развития ишемических НМК у больных с СД2, установлена роль параметров углеводного обмена в развитии не только структурных изменений брахиоцефальных артерий, но и формировании условий для развития протромботических изменений и реализации сосудистой мозговой катастрофы. Показана возможность оценки течения инсульта у больных СД2 и восстановления утраченных неврологических функций в зависимости не только от наличия, но и выраженности и длительности нарушений углеводного обмена. Установлена прогностическая роль СД2, впервые диагностированного одновременно с развитием острого НМК. Впервые у пациентов с ЦВЗ российской популяции показана значимость индекса триглицериды-глюкоза как маркера атеросклеротического поражения сонных артерий. Впервые у больных

с острыми и хроническими формами ЦВЗ в формировании изменений системы гемостаза показана роль не только гликемии, как показателя краткосрочной оценки качества гликемического контроля, но и параметров более долговременной оценки углеводных изменений – таких как HbA1c и конечные продукты гликирования (КПГ). Определено прогностическое значение уровня HbA1c как фактора риска поражения вещества головного мозга у больных с ЦВЗ при проведении ангиореконструктивных вмешательств на сонных артериях. Оптимизирован подход к ведению пациентов с ЦВЗ с целью своевременной диагностики СД, обеспечения адекватного гликемического контроля и прогнозирования нарастания церебральной дисфункции

**Практическая значимость:** Продемонстрирована возможность прогнозирования повреждения вещества головного мозга при проведении профилактических ангиореконструктивных вмешательств в зависимости от уровня HbA1c.

Разработан и интегрирован в клиническую деятельность алгоритм выявления СД и оценки качества гликемического контроля у больных НМК, который не только позволяет проводить дифференциальную диагностику нарушений углеводного обмена в остром периоде инсульта, но и прогнозировать риск клинического ухудшения.

Показанная в работе ассоциация индекса триглицериды – глюкоза с наличием и выраженностью атеросклеротического поражения ВСА и возможности ее лабораторной оценки позволят идентифицировать пациентов, которым целесообразно проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий.

**Ценность научных работ соискателя:** Показано, что у больных ЦВЗ на фоне даже непродолжительного анамнеза СД2 (менее 5-ти лет) часто отмечается атеросклеротическое поражение сонных артерий. Установлено, что ведущую роль в развитии ИИ у больных СД2 играет атеротромбоз. У лиц с хроническими ЦВЗ степень и распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий возрастают по мере увеличения длительности заболевания СД2. Показано, что недостаточный гликемический контроль до развития ИИ у больных с СД2 определяет худший прогноз функционального

статуса. Определены факторы риска неблагоприятного прогноза ИИ: атеротромботический подтип, исходный уровень неврологического дефицита по шкале NIHSS  $\geq 7$  баллов, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), а также значения HbA1c  $\geq 7\%$  и глюкозы  $\geq 7$  ммоль/л.

Обнаружено, что у больных ЦВЗ на фоне СД2 изменения параметров гемореологии и системы гемостаза связаны с уровнем не только глюкозы плазмы, но и HbA1c и КПП.

Показано, что как острые, так и хронические ЦВЗ сопровождаются выраженным повышением значений индекса триглицериды – глюкоза (ИТГ) с максимальными значениями у больных с СД2, выявлена взаимосвязь повышения ИТГ и атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий.

**Сведения о полноте опубликованных научных результатов:** По теме диссертации опубликовано 41 печатная работа, из них 13 статей в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 из которых принята в печать. Получен 1 патент на изобретение.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Танащян, М. М. Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа / М. М. Танащян, К. В. Антонова, О. В. Лагода, М. Ю. Максимова, М. В. Глебов, А. А. Шабалина // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 4–8.
2. Антонова, К. В. Острые нарушения мозгового кровообращения: клиническое течение и прогноз у больных с сахарным диабетом 2 типа / К. В. Антонова, М. М. Танащян, Т. И. Романцова, М. Ю. Максимова // *Ожирение и метаболизм.* – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 20–24.
3. Антонова, К. В. Нарушения углеводного обмена и церебральный атеросклероз у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / К. В. Антонова, Р. Б. Медведев, А. А. Шабалина, О. В.

- Лагода, М. М. Танашян // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 20–26.
4. Антонова, К. В. Показатели углеводного обмена и риск гипогликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа и ишемическими цереброваскулярными заболеваниями / К. В. Антонова, М. М. Танашян, Т. И. Романцова, О. В. Лагода, А. А. Шабалина // *Медицинский совет*. – 2017. – № 5. – С. 148–154.
5. Domashenko, M. A. Personified approaches to reperfusion therapy of ischemic stroke / M. A. Domashenko, M. Y. Maksimova, M. E. Gafarova, M. M. Tanashyan, K. V. Antonova, M. A. Piradov // *Human Physiology*. – 2018. – V. 44, №. 8. – P. 869-874.
6. Танашян, М. М. Каротидная реваскуляризация у больных сахарным диабетом 2 типа. Значение хронической гипергликемии / М. М. Танашян, С. И. Скрылев, К. В. Антонова, Р. Б. Медведев // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 99-106.
7. Танашян, М. М. Изменение показателей гемостаза при ишемическом инсульте: роль хронической гипергликемии / М. М. Танашян, А. А. Шабалина, К. В. Антонова, М. Ю. Максимова, М. В. Костырева, А. А. Никонов, Т. И. Романцова // *Тромбоз, гемостаз и реология*. — 2017. — Т. 69, № 1. – С. 21-26.
8. Танашян, М. М. Состояние гемостаза и углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и цереброваскулярными заболеваниями / М. М. Танашян, К. В. Антонова, А. А. Шабалина, О. В. Лагода, Т. И. Романцова // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2018. – Т. 4, № 76. – С. 16-23.
9. Танашян, М. М. Симптомная и асимптомная ишемия головного мозга (по данным МРТ) у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации / М. М. Танашян, К. В. Антонова, Р. Б. Медведев, С. И. Скрылёв, М. В. Кротенкова, Т. И. Романцова // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22, № 1. – С. 14-24.
10. Танашян, М. М. Восстановление после ишемического инсульта пациентов с сахарным диабетом 2 типа / М. М. Танашян, М. Ю. Максимова, К. В. Антонова, А. А. Раскуражев, Н. В. Шахпаронова, Т. И. Романцова // *Фарматека*. — 2019. — Т. 26, № 3. — С. 65–70.

11. Антонова, К. В. Состояние углеводного обмена и развитие цереброваскулярной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа / К. В. Антонова, М. М. Танащян, М. Ю. Максимова, Н. В. Шахпаронова, Т. И. Романцова // Фарматека. — 2019. — № 4. — С. 61–67.
12. Танащян, М. М. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность / М. М. Танащян, К. В. Антонова, А. А. Раскуражев, О. В. Лагода, А. А. Шабалина, Т. И. Романцова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2020. — Т14, №1. — С. 17–24.
13. Антонова, К. В. Гемостаз у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при острой и хронической цереброваскулярной патологии / К. В. Антонова, М. М. Танащян, А. А. Шабалина, М. Ю. Максимова, О. В. Лагода, Н. В. Шахпаронова, Е. В. Ройтман, В. А. Аннушкин // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2020. — Т82, №2. — С. 60-67.

**Соответствие содержания диссертации специальностям, по которым она рекомендована к защите:** материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранным специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни; 14.01.02 – Эндокринология.

Диссертационная работа Антоновой Ксении Валентиновны «Цереброваскулярная патология при сахарном диабете 2 типа: патогенетические факторы и варианты течения» является законченным и самостоятельным квалификационным исследованием, в котором содержится решение научной проблемы: модернизация подхода к ведению больных с цереброваскулярной патологией и сахарным диабетом 2 типа, имеющей большое медико-социальное значение. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских

