

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
заведующего кафедрой эндокринологии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Аметова Александра Сергеевича  
на диссертационную работу Антоновой Ксении Валентиновны  
на тему «Цереброваскулярная патология при сахарном диабете 2 типа:  
патогенетические факторы и варианты течения»,  
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук  
по специальностям  
14.01.11 – Нервные болезни и 14.01.02 – Эндокринология

### **Актуальность темы**

Сахарный диабет является острым вызовом мировому сообществу, первой неинфекционной эпидемией нашего времени и одной из наиболее приоритетных проблем национальных систем здравоохранения во всех странах мира.

По данным Международной диабетической федерации в мире насчитывается около 463 млн пациентов с сахарным диабетом, страдающих СД, 63% из них – трудоспособного возраста. При этом не менее половины случаев СД не диагностированы. Общая численность пациентов с сахарным диабетом в Российской Федерации составляет не менее 9 млн человек (около 6% населения). Основная причина смерти пациентов с сахарным диабетом – это сердечно-сосудистые заболевания, распространенность которых в 2–4 раза превышает таковую среди лиц без сахарного диабета. Второе место в структуре причин смерти пациентов с сахарным диабетом 2 типа занимают нарушения мозгового кровообращения, которые составляют 12,17%, тогда как инфаркт миокарда занимает седьмое место (4,37% среди причин смерти).

У больных сахарным диабетом риск инсульта возрастает в 2-6 раз, наибольшее повышение риска характерно для возрастной группы

трудоспособного и активного населения – у лиц моложе 55 лет. Частота перенесенных инсультов анамнезе у больных сахарным диабетом в среднем возрасте выше, чем инфаркта миокарда, что делает проблему профилактики инсульта, а также инвалидизации после перенесенного нарушения мозгового кровообращения чрезвычайно актуальной. В диабетологии ранее не проводилось исследований, посвященных острым нарушениям мозгового кровообращения с учетом многообразия патогенетических подтипов ишемического инсульта. При широкой известности того факта, что наличие сахарного диабета повышает риск инсульта, механизмы, которые приводят к реализации такого риска, а также факторы, способствующие менее благоприятному течению инсульта у больных СД, недостаточно изучены.

В настоящее время происходит все большее внедрение в практику хирургических методов профилактики нарушений мозгового кровообращения. При этом состояние головного мозга после таких вмешательств является малоизученным, особенно во взаимосвязи с наличием сахарного диабета и его метаболическими характеристиками.

Хронические цереброваскулярные заболевания у больных сахарным диабетом освещены куда в меньшей степени, чем ОНМК. При доказанной связи хронической гипергликемии с развитием нейрокогнитивных нарушений, вопрос прогрессирования когнитивной дисфункции, как показали широкомасштабные исследования, не удалось решить путем улучшения гликемического контроля. В условиях эпидемического роста заболеваемости сахарным диабетом и увеличения продолжительности жизни населения проблема не только острого инсульта, но и хронической цереброваскулярной патологии приобретает все большую медицинскую и социальную значимость.

Таким образом, не вызывает сомнений актуальность темы представленной диссертационной работы, ее научная ценность.

## **Научная новизна полученных результатов исследования, выводов и практических рекомендаций**

В рамках данного диссертационного исследования впервые в Российской Федерации проведен комплексный анализ развития острых и хронических цереброваскулярных заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, в рамках которого также рассмотрен вопрос профилактических ангиореконструктивных вмешательств на внутренней сонной артерии. В работе показано, что ведущим механизмом развития ишемического инсульта при сахарном диабете 2 типа является атеротромботический процесс. Автором продемонстрировано значение хронической гипергликемии и инсулинорезистентности для развития как структурных изменений – гемодинамически значимого атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, так и впервые показана роль качества гликемического контроля в формировании протромботических изменений у больных с различными формами цереброваскулярной патологии. Автором впервые на клиническом материале продемонстрирован эффект накопления конечных продуктов гликирования при различных формах цереброваскулярной патологии, показана взаимосвязь с развитием проагрегантных изменений и нарушением фибринолиза.

В диссертации продемонстрирована возможность оценки течения инсульта у больных СД2 и восстановления утраченных неврологических функций в зависимости не только от наличия сахарного диабета, но и выраженности и длительности нарушений углеводного обмена. Показано, что недостаточный гликемический контроль перед развитием инсульта влияет на прогноз функционального статуса, определено значение HbA<sub>1c</sub>, ассоциированное с риском клинического ухудшения.

Представленное диссертационное исследование впервые продемонстрировало возможность прогнозирования развития острых очагов ишемии в веществе головного мозга в зависимости от уровня HbA<sub>1c</sub> при проведении ангиореконструктивных вмешательств,

Автором разработан и внедрен в клиническую деятельность алгоритм выявления сахарного диабета и оценки качества гликемического контроля у больных с острым инсультом, который не только позволяет оперативно проводить дифференциальную диагностику нарушений углеводного обмена, но и прогнозировать риск нарастания неврологических нарушений.

Впервые у пациентов российской популяции с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями проведена одновременная оценка эффекта глюкозо-липотоксичности; продемонстрирована ассоциация повышения индекса триглицериды-глюкоза с наличием и выраженностью атеросклеротического поражения ВСА. На основании результатов исследования разработан новый подход к выявлению группы риска асимптомного стеноза сонных артерий у больных сахарным диабетом 2 типа.

### **Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы и являются результатом применения современных и надежных методов исследования, адекватного статистического анализа полученных данных, что позволило решить поставленные задачи и достичь поставленной цели работы.

Исследование проведено на достаточном количестве клинических наблюдений, проведен анализ значительного объема статистических данных.

Автором подробно изложена процедура формирования групп и подгрупп пациентов, их демографические, клинические характеристики. В работе были использованы современные методы медицинской статистической обработки данных, что позволило сделать обоснованные выводы и сформулировать соответствующие практические рекомендации. Достоверность полученных результатов работы не вызывает сомнения.

Представленные выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют цели, задачам исследования, являются логичным итогом результатов работы, не противоречат ранее полученным результатам российских и зарубежных исследований по данной проблеме, более того, существенно углубляя и расширяя их. Основные результаты исследования были представлены на российских и международных конгрессах и конференциях, опубликованы в журналах, входящих в перечень российских рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве высшего образования и науки Российской Федерации а также внедрены в практику ФГБНУ Научный центр неврологии.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация изложена на 278 листах машинописного текста, построена по традиционной схеме и состоит из введения, главы обзора литературы, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Во введении кратко отражены нерешенные на сегодня вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете 2 типа, четко обозначена актуальность исследования.

Обзор литературы, основанный на анализе всего 375 источников: 81 работы отечественных и 294 работ зарубежных авторов, изложен на 35 страницах машинописного текста и разделен на 11 подразделов. В литературном обзоре освещены эпидемиологи и факторы риска нарушений мозгового кровообращения как в целом, так и у больных сахарным диабетом 2 типа, приведены сведения о подтипах ишемического инсульта. Особый интерес представляет анализ исследований всех классов сахароснижающих препаратов на риск развития нарушений мозгового кровообращения, а также влияние сахарного диабета на течение острого инсульта, представлены

современные взгляды на патофизиологию ишемических нарушений мозгового кровообращения при сахарном диабете.

В обзоре освещены хронические цереброваскулярные заболевания и когнитивные нарушения при сахарном диабете 2 типа, приводится анализ данных литературы и по вопросам хирургической профилактики инсульта при сахарном диабете. Освещены исторические аспекты формирования знаний о поражении центральной нервной системы при сахарном диабете. Обосновано применение использованных в работе методов.

В главе 2, посвященной материалам и методам исследования, дана характеристика трех основных аспектов исследования, групп наблюдаемых пациентов. Методы клинического обследования включали оценку по различным неврологическим шкалам; лабораторные исследования, в том числе исследование состояния гемореологии и системы гемостаза, определение HbA1c и конечных продуктов гликирования; вычисление суррогатных маркеров инсулинорезистентности; инструментальные методы исследования: нейровизуализацию и ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий. Приведено описание медицинского вмешательства и использованных методов статистической обработки данных.

В последующих трех главах согласно дизайну исследования автором научным языком изложены результаты собственных исследований следующим образом: ишемические нарушения мозгового кровообращения, хронические цереброваскулярные заболевания, а также симптомная и асимптомная ишемия головного мозга после каротидной реваскуляризации у больных сахарным диабетом 2 типа. Информация представлена последовательно, рассуждения диссертанта логичны. После результатов исследования приводится обсуждение в виде отдельной главы, структурированное в соответствии с изложением результатов исследования, где обобщаются итоги данной работы, из которых логично вытекают выводы и практические рекомендации.

Работа иллюстрирована 45 таблицами и 39 рисунками, что значительно облегчает восприятие научного материала.

### **Значимость полученных результатов для развития научных знаний в области эндокринологии и неврологии**

Согласно результатам, полученным автором при обследовании пациентов с острым ишемическим инсультом, у больных с сахарным диабетом преобладал атеротромботический патогенетический вариант. В конце госпитального периода при наличии сахарного диабета 2 типа отмечено менее выраженное восстановление нарушенных неврологических функций, выше степень инвалидизации.

Отмечено наличие гипергликемии и повышение гликированного гемоглобина, а также более высокие значения гликированного гемоглобина равно, как и циркулирующих конечных продуктов гликирования у больных сахарным диабетом 2 типа ОНМК в сравнении с больными хроническими формами цереброваскулярной патологии. Обращает на себя внимание непродолжительный анамнез диагностированного ранее сахарного диабета 2 типа – всего 7.5 лет, что подтверждает необходимость своевременного обеспечения гликемического контроля.

В группе больных инсультом и сахарным диабетом 2 типа большую долю – 38%, составили пациенты с сахарным диабетом, выявленным в ходе данного исследования, что несомненно, явилось результатом активного и оперативно проведенного диагностического поиска, принципы которого нашли отражение в предложенном диссертантом алгоритме.

Результаты корреляционного анализа, продемонстрировавшие взаимосвязь уровня гликемии в момент поступления в стационар и уровня HbA<sub>1c</sub>, свидетельствуют о вкладе плохого гликемического контроля в развитии гипергликемии в остром периоде инсульта. что также может вносить вклад в ухудшение прогноза пациентов.

В ходе диссертационной работы выявлено не только негативное влияние сахарного диабета 2 типа на состояние гемореологии и системы гемостаза у больных с острой и хронической цереброваскулярной патологией, но и определена роль гликемии и накопления конечных продуктов гликирования в формировании протромботических изменений.

Автором проведен детальный анализ гликемических и не гликемических факторов, ассоциированных с сахарным диабетом, с которыми может быть связана менее благоприятная динамика и исход инсульта. Показано, что помимо неврологических факторов, таких как подтип и тяжесть инсульта, диабетические параметры: длительность заболевания, HbA1c, уровень гликемии при поступлении явились статистически значимыми факторами, увеличивающими вероятность большей инвалидизации.

В работе показано наличие более выраженных когнитивных нарушений и изменений состояния вещества головного мозга у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа. Большим разделом работы стало изучение состояния брахиоцефальных артерий у больных как с острыми НМК, так и с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. В работе выявлена большая частота атеросклероза, в том числе с наличием стенозов сонных артерий более 60% и 70%. Показано, что в момент диагностики сахарного диабета 2 типа регистрируется атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, в том числе и клинически значимое, выраженность и распространенность возрастает по мере увеличения продолжительности анамнеза диабета.

### **Ценность для практического здравоохранения результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования**

Важным результатом данной работы является выявление у больных с инсультом и хроническими цереброваскулярными заболеваниями



гипогликемических состояний, бессимптомных и малосимптомных, как подчеркивает автор, с точки зрения медицинского персонала, что требует изменения подхода к частоте гликемического контроля и минимизации риска гипогликемии у наиболее уязвимой категории взрослых пациентов с сахарным диабетом – больных с изменением когнитивного статуса, нарушением высших корковых функций,

Предложенный автором алгоритм выявления дифференциальной диагностики сахарного диабета и стрессовой гипергликемии позволяет не только своевременно поставить диагноз в сложной клинической ситуации, но и прогнозировать риск неврологического ухудшения. Данный алгоритм малозатратен, предполагает определение HbA1c у больных с гипергликемией в первые сутки – двое, и может быть легко применен в работе сосудистых центров по всей стране.

Еще одним практическим выходом данной работы является возможность определения в клинической практике индекса триглицериды-глюкоза, который является суррогатным методом оценки инсулинорезистентности и, как показали результаты данного исследования, может служить маркером риска атеросклероза брахиоцефальных артерий.

В главе 5, посвященной ангиореконструктивным вмешательствам на сонных артериях при сахарном диабете 2 типа, продемонстрировано увеличение риска развития периоперационных очагов ишемии головного мозга при худшем гликемическом контроле. Полученные результаты предполагают широкое определение HbA1c при планировании операций такого рода.

### **Сведения о полноте опубликованных научных результатов**

По теме диссертации опубликована 41 печатная работа, из них 13 статей в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для размещения основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной

комиссией при Министерстве высшего образования и науки Российской Федерации. Получен 1 патент на изобретение. Работа прошла апробацию на конференциях международного и российского уровня.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Антоновой Ксении Валентиновны соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний к работе нет.

### **Заключение**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы Антоновой Ксении Валентиновны не имеется. Диссертация полностью отвечает требованиям, предъявляемым к исследованиям данного уровня. Автореферат соответствует основным положениям и содержанию диссертационного исследования.

Таким образом, диссертационная работа Антоновой Ксении Валентиновны на тему «Цереброваскулярная патология при сахарном диабете 2 типа: патогенетические факторы и варианты течения» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема – изучение особенностей цереброваскулярных заболеваний и персонализация подходов к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что имеет большое научно-практическое значение для эндокринологии и неврологии.

Диссертация полностью соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а ее автор Антонова Ксения Валентиновна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни и 14.01.02 – Эндокринология.

Отзыв направляется в диссертационный совет Д 001.006.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научный центр неврологии".

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой эндокринологии

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России \_\_\_\_\_ Аметов А.С.  
«30» 09 2020 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Аметова Александра Сергеевича заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России \_\_\_\_\_ Савченко Л. М.  
«30» 09 2020 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Телефон: +7 (495) 680-05-99 E-mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)