

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора заведующего кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Федина Анатолия Ивановича 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 диссертационного исследования

Болезни системы кровообращения мозга являются проблемой чрезвычайной медицинской и социальной значимости, глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира. Доля острых нарушений мозгового кровообращения в структуре общей смертности в нашей стране составляет 21,4%, уступая лишь смертности от ишемической болезни сердца. Среди лиц с заболеваниями нервной системы четверть составляют пациенты с нарушением мозгового кровообращения. Несмотря на наметившиеся позитивные изменения в первую очередь в виде снижения летальности, проблема и первичного, и повторного инсульта остается актуальной и требует усиления мероприятий, направленных на предотвращение повторного инсульта, как в медицинском, так и в социальном аспекте. Инвалидизация вследствие инсульта занимает первое место среди всех причин первичной инвалидности. В последние годы неуклонно увеличивается число инвалидов после инсульта. В среднем 60% больных, перенесших инсульт, становятся инвалидами, причем большинство из них зависят от окружающих или нуждаются в постороннем уходе. Таким образом, учитывая высокие показатели заболеваемости, смертности, а также инвалидизации среди выживших после инсульта пациентов, следует

констатировать все еще огромный экономический и социальный ущерб от этого заболевания.

Диагностика и лечение хронической ишемии мозга представляют собой одну из приоритетных задач современной неврологии. Как известно, одним из этиологических факторов хронической ишемии мозга, а также транзиторных ишемических атак и острых нарушений мозгового кровообращения является церебральный атеросклероз. В ряде случаев причиной очаговой или диффузной ишемии головного мозга могут быть стенозы брахиоцефальных артерий. В связи с тем, что в 1/3 случаев стенозы церебральных артерий протекают бессимптомно, актуальным является определение лабораторных маркеров стеноза внутренних сонных артерий. Сахарный диабет является одним из ведущих факторов риска сосудистых заболеваний мозга и ассоциированных когнитивных нарушений.

При хирургическом лечении сосудисто-мозговой недостаточности в настоящее время все больший интерес вызывает развитие асимптомных послеоперационных церебральных ишемических очагов в различных областях головного мозга, в первую очередь с позиции изменения когнитивных функций, что приобретает все большее значение с учетом широкой распространенности больных сахарным диабетом среди пациентов, подвергающихся ангиореконструкции.

Все вышеизложенное делает диссертационную работу Антоновой К.В. «Цереброваскулярная патология при сахарном диабете 2 типа: патогенетические факторы и варианты течения», нацеленную на изучение острых нарушений мозгового кровообращения, хронических цереброваскулярных заболеваний и хирургического лечения стеноза сонной артерии своевременной, высоко актуальной и перспективной.

#### **Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы**

Обоснованность научных положений, выдвигаемых на защиту, достоверность выводов и практических рекомендаций, сформулированных в

диссертации Антоновой К.В. подтверждается достаточными по объему выборками пациентов, применением современных методов исследования, анализа и статистической обработки данных. Достоверность полученных результатов определяется большим количеством наблюдений, последовательностью выполненных исследований, включением группы контроля, а также проведенной статистической обработкой с использованием необходимых методов статистического анализа.

Основные положения диссертации представлены в виде докладов на российских и международных конференциях. По теме диссертации опубликована 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 науки и высшего образования Российской Федерации. Получен 1 патент на изобретение. Результаты диссертационной работы разносторонне отражены в публикациях. Заимствование материалов без соответствующих ссылок на авторов отсутствует.

Таким образом, основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации базируются на тщательном анализе собственных наблюдений и научно обоснованы.

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

Исследование, выполненной Антоновой К.В., обобщает научно-практический опыт по изучению проблемы ведения пациентов с различными формами цереброваскулярной патологии, основанный на большом объеме клинических наблюдений, содержит новые научные результаты, выдвигаемые для публичной защиты, свидетельствующие о личном вкладе автора в развитие неврологии и эндокринологии.

Впервые проведен комплексный анализ развития острых и хронических цереброваскулярных заболеваний у больных сахарным

диабетом 2 типа, в том числе с рассмотрением вопросов профилактики нарушений мозгового кровообращения при проведении каротидной ангиопластики со стентированием и каротидной эндартерэктомии.

Установлены ведущие патогенетические механизмы развития ишемических нарушений мозгового кровообращения при сахарном диабете 2 типа. Определено значение различных параметров углеводного обмена в формировании структурных изменений сосудистой стенки, а также и в формировании изменений гемореологии и системы гемостаза и создания условий нарушения мозгового кровообращения.

Продемонстрирована значимость состояния углеводного обмена в последние месяцы перед инсультом с использованием оценки по уровню гликированного гемоглобина для восстановления неврологического дефицита при остром ишемическом нарушении мозгового кровообращения.

Впервые в российской популяции больных цереброваскулярной патологией определена ценность индекса триглицериды-глюкоза в качестве маркера каротидного атеросклероза и определен уровень данного индекса, соответствующий наличию атеросклеротического поражения сонных артерий.

Впервые определено прогностическое значение уровня гликированного гемоглобина как фактора риска поражения вещества головного мозга у больных сахарным диабетом 2 типа при проведении ангиореконструктивных вмешательств на сонных артериях.

### **Практическое значение диссертационной работы**

Результаты проведенных исследований имеют большое научно – практическое значение и могут быть рекомендованы к использованию в практическом здравоохранении, поскольку позволяют усовершенствовать подходы к лечению пациентов с учетом клинического полиморфизма цереброваскулярной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа.

Полученные данные о широкой распространенности недиагностированного сахарного диабета у больных острым инсультом и

предложенный алгоритм мероприятий дифференциальной диагностики гипергликемии и оценки прогноза острого инсульта позволяют усовершенствовать тактику ведения этой категории пациентов. Результаты выявления пациентов, переносящих маскированные или малосимптомные гипогликемические состояния среди больных сахарным диабетом 2 типа с острым инсультом и хронической ишемией головного мозга, определяют необходимость пересмотра тактики ведения таких коморбидных пациентов.

Выявленная в работе возможность прогнозирования развития острых очагов ишемии после вмешательств на сонной артерии с использованием уровня гликированного гемоглобина подчеркивает целесообразность определения его в спектре предоперационных исследований у больных с сахарным диабетом 2 типа.

Практическое использование результатов исследования глюкозолипотоксичности с использованием индекса триглицериды-глюкоза представляется перспективным, поскольку позволяет определить круг больных сахарным диабетом 2 типа, которым целесообразно проведение обследования для выявления верификации асимптомного стеноза внутренней сонной артерии.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа изложена на 278 страницах и состоит из введения, главы обзора литературы, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Во введении кратко представлены данные о проблеме сосудистой патологии мозга при сахарном диабете 2 типа, актуальность исследования.

Глава, содержащая обзор литературы, основанный на анализе 81 работы отечественных и 294 работ зарубежных авторов, состоит из 11 подглав. Освещены вопросы эпидемиологии нарушений мозгового кровообращения и сахарного диабета, факторы риска инсульта, в том числе и состояние углеводного обмена, а также значение различных классов

сахароснижающей терапии и возможности хирургической профилактики. Подробно освещены вопросы патофизиологии ишемических нарушений мозгового кровообращения, значения изменений гемореологии и системы гемостаза, а также проблема когнитивных нарушений при сахарном диабете.

В главе 2, посвященной материалам и методам исследования, представлены дизайн, характеристика обследованных больных, описание методов клинического исследования, включающего тестирование по ряду шкал, лабораторной диагностики с вычислением суррогатных индексов, определение циркулирующих конечных продуктов гликирования и широкий спектр параметров гемореологии и гемостаза, нейровизуализационных методов высокой разрешающей способности, ультразвуковой диагностики. В данной главе представлено описание медицинского вмешательства и использованных методов статистической обработки данных.

В трех главах автором научным языком изложены результаты собственных исследований. В главе 3 «Ишемические нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа» подробно представлены особенности течения ишемических инсультов у больных сахарным диабетом 2 типа, показано значение гликемических и негликемических параметров. Отдельный раздел посвящен впервые выявленному сахарному диабету 2 типа у больных острым ишемическим инсультом. Представлены результаты тромболитической терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и клинический алгоритм действий при выявлении гипергликемии у больных острым инсультом.

Глава 4. «Хронические цереброваскулярные заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа» содержит клинико-метаболическую характеристику больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями, в том числе клиники когнитивных нарушений. Проблеме атеросклероза при сахарном диабете 2 типа и цереброваскулярной патологии посвященный большой раздел исследования. Приведены результаты оценки эффекта глюкозолипотоксичности.

Глава 5 посвящена развитию симптомной и асимптомной ишемии головного мозга у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации. Выполнен тщательный анализ факторов, связанных с выявление очагов ишемии после вмешательств.

В главе «Обсуждение результатов» дается объективная оценка данных относительно сведений, имеющихся в научной литературе, критически анализируются имеющиеся противоречия и спорные вопросы, на решение которых направлена диссертационная работа.

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

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации аргументированы и являются логичным продолжением полученных результатов.

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

Автореферат полностью отражает содержание работы, оформление автореферата соответствует современным требованиям.

#### **Замечания**

Принципиальных замечаний к работе нет.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертация Антоновой Ксении Валентиновны на тему «Цереброваскулярная патология при сахарном диабете 2 типа: патогенетические факторы и варианты течения» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной проблемы – изучение особенностей цереброваскулярных заболеваний: острых нарушений мозгового кровообращения, хронической цереброваскулярной патологии, ишемических изменений вещества головного мозга при хирургическом лечении стенозирующего поражения сонных артерий, что имеет большое научно-практическое значение для неврологии и эндокринологии.

Диссертация Антоновой Ксении Валентиновны полностью соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени 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".

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой неврологии

факультета дополнительного профессионального образования

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Федин А.И.

Даю согласие на сбор, обработку и хранение

персональных данных

Федин А.И.

Подпись доктора медицинских наук, профессора

неврологии факультета дополнительного профессионального образования

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Федина Анатолия

Ивановича заверяю: Ученый секретарь ФГАОУ ВО

им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Федина О.М.

«22» октября 2020 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение

высшего образования "Российский национальный исследовательский

медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства

здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.

Телефон +7 (495) 434-0329 E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru).