

## **Отзыв**

### **официального оппонента**

**доктора медицинских наук, профессора Савина Алексея Алексеевича 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 диссертации**

Диссертация Антоновой Ксении Валентиновны посвящена актуальной в современных условиях проблеме ангионеврологии – цереброваскулярной патологии, которая является одной из ведущих причин смерти и основной причиной когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа, что в условиях неуклонного роста заболеваемости диабетом в стране и мире имеет возрастающее социально-экономическое значение.

Общая заболеваемость цереброваскулярными заболеваниями в РФ в 2018 году составила 974,2 на 100 тыс. человек в возрасте 18 лет и более, а смертность - 179,5 на 100 тыс. человек. Сахарный диабет относят к основным факторам повышения риска сосудистых заболеваний головного мозга.

Несмотря на то, что роль сахарного диабета в увеличении риска инсульта доказана, успехи в применении сахароснижающей терапии не привели к существенному снижению риска нарушений мозгового кровообращения. С другой стороны, достижения современной, в том числе, реперфузионной терапии острого инсульта позволили снизить летальность, что делает проблему инвалидизации после инсульта и потенциала для последующей реабилитации больных все более значимой.

К настоящему времени накоплено достаточное количество результатов масштабных исследований, подтверждающих значимость отдельных параметров метаболического контроля у больных СД 2 типа в увеличении риска инсульта, показана и взаимосвязь острой гипергликемии с риском клинического ухудшения и летального исхода ОНМК. При этом значение длительных

изменений углеводного обмена для течения ишемического инсульта малоизучено.

Выраженная гипергликемия широко распространена у больных инсультом, может составлять до половины случаев ОНМК. Наличие гипергликемии является фактором, требующим дополнительного контроля, коррекции и определяет увеличение продолжительности пребывания пациента в палатах интенсивной терапии. При этом до настоящего времени не были разработаны принципы дифференциальной диагностики гипергликемии вследствие стресса в ответ на острое церебральное повреждение при инсульте с гипергликемией у больных с невыявленным сахарным диабетом. Широкое распространение неоднозначной клинической ситуации определяет высокую вероятность ошибок в диагностике и определении тактики ведения больных.

Хроническая ишемия мозга при сахарном диабете является не менее важной проблемой, поскольку ассоциирована с развитием когнитивных нарушений. Различные исследования продемонстрировали, что сахарный диабет может сопровождаться формированием когнитивного дефицита, проявляющегося расстройством внимания и памяти, а также снижением темпов мышления.

Следует подчеркнуть, что у лиц с сахарным диабетом риск развития когнитивных нарушений сосудистого генеза выше, чем болезни Альцгеймера, что делает проблему сахарного диабета в ангионеврологии все более значимой.

Наличие сахарного диабета определяет повышенный риск ускоренного прогрессирования каротидного атеросклероза. При этом не определены клинические и метаболические параметры, определяющие круг пациентов, нуждающихся в проведении скрининговых исследований для выявления гемодинамически значимого стеноза брахиоцефальных артерий.

Современные стратегии превентивной медицины включают использование достижений сосудистой хирургии, в том числе эндоваскулярных вмешательств, что позволяет снизить риск развития острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с атеросклерозом артерий брахиоцефального ствола. Особенности течения послеоперационного периода

при проведении ангиореконструкции с точки зрения развития очагов ишемии головного мозга у больных сахарным диабетом не изучено.

Таким образом, проблема сахарного диабета затрагивает все аспекты цереброваскулярной патологии, включая как острые нарушения мозгового кровообращения, так и хроническую ишемию головного мозга, а также вопросы первичной и вторичной хирургической профилактики ишемического инсульта, что определяет несомненную актуальность и научную ценность темы диссертационного исследования.

### **Достоверность и научная новизна результатов и выводов диссертационной работы**

Обоснованность научных положений, выдвигаемых на защиту, достоверность результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации Антоновой Ксении Валентиновны, подтверждается четкой постановкой цели и задач. Качественный обзор данных современной литературы по изучаемой проблеме обеспечил использование клинических, лабораторных и инструментальных методов, адекватных поставленным в исследовании задачам. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством наблюдения, этапностью проведения исследования, включением группы контроля, а также корректно проведенной статистической обработкой с использованием современных методов статистического анализа. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, являются обоснованными и вытекают из полученных результатов.

В диссертационной работе Антоновой К.В. впервые выполнено комплексное исследование сосудистой патологии головного мозга с учетом ее разнообразия у больных сахарным диабетом 2 типа. Автором были изучены единые механизмы, играющие роль в развитии как острых нарушений мозгового кровообращения, так и хронической ишемии мозга, и, кроме того, при ангиореконструктивных операциях на внутренней сонной артерии.

В данном исследовании определена ведущая роль атеротромбоза в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения, показано

значение сахарного диабета и параметров метаболизма глюкозы (гликированного гемоглобина и конечных продуктов гликирования) не только для ускоренного прогрессирования атеросклероза магистральных артерий головы, но и формирования протромботических изменений – повышения свертывающих, депрессии противосвертывающих и фибринолитических свойств крови. Впервые показано, что у больных без сахарного диабета, как с острым инсультом, так и хроническими ЦВЗ не только отмечены более высокие значения конечных продуктов гликирования, чем у здоровых лиц, но и сходные с таковыми при сахарном диабете корреляционные взаимосвязи с изменениями гемостаза, что требует дальнейшего исследования значения эффектов избыточного гликирования у лиц с цереброваскулярной патологией.

Установлена прогностическая роль наличия и длительности анамнеза сахарного диабета 2 типа, а также выраженности нарушений углеводного обмена, уровня гликированного гемоглобина для динамики неврологического дефицита у больных с ишемическим инсультом. Определено значение уровня гликированного гемоглобина как фактора риска поражения вещества головного мозга у больных с ЦВЗ при проведении ангиореконструктивных вмешательств на сонных артериях.

В диссертационной работе Антоновой К.В. проблема цереброваскулярной патологии впервые изучена с позиций композитной роли глюкозо- и липотоксичности, показано повышение индекса триглицериды-глюкоза у больных с атеросклерозом сонных артерий и возможность использования данного индекса в роли маркера каротидного стеноза.

Основные положения диссертации представлены в виде докладов на российских и международных конференциях. По материалам диссертации опубликованы опубликована 41 печатная работа, из них 13 статей в журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. 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.

### **Ценность для науки и практики диссертационной работы**

Значимость результатов исследования для развития неврологии и эндокринологии. В работе показана доминирующая роль процессов атеротромбоза в развитии ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа. Проведенное исследование включило изучение обоих основных компонентов данного патогенетического механизма.

Установлено, что даже непродолжительный анамнез сахарного диабета 2 типа менее 5-ти лет способствует атеросклеротическому поражению сонных артерий и развитию цереброваскулярной патологии. У лиц с хроническими цереброваскулярными заболеваниями степень и распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий возрастают по мере увеличения длительности диабетического анамнеза.

В ходе данной работы проведено исследование системы гемостаза, как ключевого фактора развития сосудистой патологии головного мозга. Выявлено не только влияние сахарного диабета 2 типа на развитие протромботических изменений, угнетение фибринолиза, но и определена роль накопления конечных продуктов гликирования в формировании изменений гемореологии и развитии цереброваскулярной патологии.

Особый интерес представляют результаты определения инсулинорезистентности у больных как острыми, так и хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Показательно выявление повышенных значений этого индекса не только среди больных с сахарным диабетом, но и без такового у больных с сосудистой патологией мозга.

Продемонстрированное в работе негативное влияние на прогноз ишемического инсульта наличия хронической гипергликемии и инсулинорезистентности, оцененных по уровню гликированного гемоглобина и индекса триглицериды-глюкоза, открывает перспективы исследований для изучения процессов, лежащих в основе выявленного феномена, конечной целью

которых является улучшение восстановления неврологических нарушений и функциональный исход инсульта.

Ценность для практического здравоохранения результатов, выводов и практических рекомендаций диссертации

Выявленная в работе высокая частота сахарного диабета 2 типа, диагностируемого на фоне нарушения мозгового кровообращения, свидетельствует о необходимости широкого внедрения стратегии профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых событий, направленной на своевременные выявления нарушений углеводного обмена и коррекцию гипергликемии, как одного из важнейших факторов риска инсульта.

Представленный в диссертации Антоновой К.В. практический алгоритм выявления и дифференциальной диагностики нарушений углеводного обмена с возможностью определения прогноза у больных с острым инсультом позволяет оперативно и с минимальными затратами решить вопросы диагностического и тактического плана в любом стационаре, осуществляющем лечение больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Ценность представленных в диссертации рекомендаций обусловлена тем, что больные с гипергликемией составляют до половины пациентов отделений острого инсульта и требуют персонализированного подхода.

**Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа представлена в традиционной форме, написана в соответствии с ГОСТ 7.0.11— 2011, текст изложен на 278 страницах и состоит из введения, глав, включающих аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 глав результатов собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы содержит 81 работу отечественных и 294 работ зарубежных авторов, приведен список публикаций автора, подготовленных по теме диссертации. Работа иллюстрирована 45 таблицами и 39 рисунками.

Глава 1 посвящена аналитическому обзору отечественных и зарубежных исследований. Обсуждаются современные представления об эпидемиологии цереброваскулярной патологии, как ее хронических форм, так и острого

инсульта, приводятся сведения, подтверждающие не только эпидемический рост заболеваемости сахарным диабетом в глобальном масштабе, но и увеличение распространенности сахарного диабета у больных с острым инсультом. Отдельная часть обзора посвящена изменениям системы гемостаза при ишемических нарушениях мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом. Освещены вопросы патофизиологии ишемических нарушений мозгового кровообращения. Приводятся современные представления о роли инсулинорезистентности, хронической гипергликемии и липотоксичности. Использованные в данной главе литературные источники и их анализ явились основанием для научного планирования диссертационного исследования и формулирования задач для решения проблемы особенностей цереброваскулярной патологии при сахарном диабете 2 типа. Обзор литературы написан грамотным научным языком.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» включает описание дизайна, описание объектов и объема исследования. Лабораторные методы включали широкое использование параметров гемореологии и системы гемостаза, а также углеводного обмена, были применены две методики суррогатной оценки инсулинорезистентности. Работу характеризует достаточно широкий набор использованных шкал клинической оценки, примененных у больных с острым инсультом и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, современные методы ультразвуковой диагностики и нейровизуализации. Данный раздел включает описание медицинского вмешательства и методов медицинской статистики, использованных при обработке полученных результатов.

Последующие три главы содержат результаты собственных исследований.

В главе 3, посвященной острым инсультам при сахарном диабете, подробно изучено влияние сахарного диабета, различных параметров обмена углеводов на клинические проявления, функциональный исход инсульта. Большая часть работы посвящена исследованию роли хронической гипергликемии и избыточного гликирования в развитии протромботических изменений при цереброваскулярной патологии.

Глава 4 «Хронические цереброваскулярные заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа» включила не только оценку клинико-метаболических параметров, но и подробную проработку проблемы атеросклероза брахиоцефальных артерий, в том числе с использованием оценки инсулинорезистентности. Следует отметить, что результаты содержат анализ частоты гипогликемических состояний при цереброваскулярной патологии.

Глава 5 содержит результаты исследования симптомной и асимптомной ишемии головного мозга у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации и оценку состояния углеводного обмена.

В «Обсуждении результатов» содержится анализ полученных данных с учетом сведений, имеющихся в научной литературе. Диссертация иллюстрирована 45 таблицами и 39 рисунками.

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации аргументированы и вытекают из полученных результатов. Выводы соответствуют поставленным задачам.

Автореферат изложен с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

#### **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 – определения особенностей цереброваскулярных заболеваний и персонификация подходов к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа, как с ишемическими инсультами, так и с хронической сосудистой патологией

головного мозга, 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:**

Профессор кафедры нервных болезней  
лечебного факультета ФГБОУ ВО  
МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

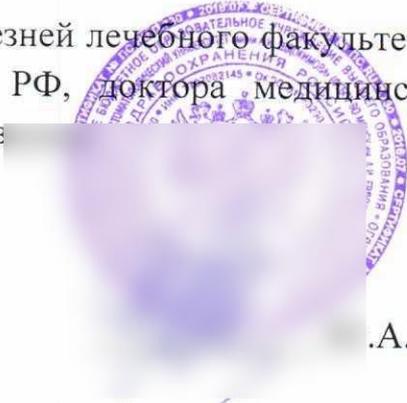
 Савин А.А.

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных

 Савин А.А.

Подпись профессора кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ  
ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, доктора медицинских наук,  
профессора Савина Алексея Алексеевича за

Ученый секретарь ФГБОУ ВО  
МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ,  
заслуженный врач РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

 А. Васюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени  
А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

8-916-538-35-09; [stu-clinic@mail.ru](mailto:stu-clinic@mail.ru)

«16»  2020 г.