

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по науке и

международным связям

ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского

д.м.н., профессор

Молочков А.В.

«30» сентября 2020 г.



ведущей организации государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Антоновой Ксении Валентиновны на тему «Цереброваскулярная патология при сахарном диабете 2 типа: патогенетические факторы и варианты течения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности/ям 14.01.11 – Нервные болезни и 14.01.02 – Эндокринология

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Российской Федерации инсульт является второй после инфаркта миокарда причиной смерти населения и остается ведущей причиной инвалидизации. По мере развития системы помощи больным в остром периоде инсульта в обществе растет число пациентов с постинсультными нарушениями функций. Потеря функциональной активности после нарушения мозгового кровообращения занимает ведущие позиции среди основных причин инвалидизации у взрослого населения во всем мире.

К основным модифицируемым факторам риска инсульта относят артериальную гипертонию, сахарный диабет, курение и дислипидемию. Сахарный диабет более, чем в два раза увеличивает риск инсульта. Острые нарушения мозгового кровообращения вносят существенный вклад в показатели смертности больных сахарным диабетом 2 типа. Это связано с большой распространенностью и высокой летальностью инсульта. Нарушения мозгового кровообращения является одной из основных причин смерти таких пациентов, занимая второе место и составляют 12,17%, тогда как, в отличие от общей популяции, инфаркт миокарда занимает седьмое место среди причин смерти больных сахарным диабетом 2 типа, составляя 4,37%.

Сахарный диабет и гипергликемия вносят свой негативный вклад не только в повышение риска развития, но могут и ухудшать течение инсульта. Результатом реализации повышенного риска инсульта в условиях эпидемического роста заболеваемости сахарным диабетом стала все большая распространенность таких

больных среди пациентов с ОНМК, что существенно увеличивает нагрузку на здравоохранение.

Причинно-следственные связи между сахарным диабетом 2 типа или стрессовой гипергликемией дебюта инсульта, а так же его исходами являются актуальным и практически важным вопросом, требующими изучения.

При этом проблема сахарного диабета 2 типа привлекает все большее внимание, поскольку непосредственно участвует в патогенезе инсульта и является одной из основных причин развития болезни мелких сосудов головного мозга, что является причиной лакунарного подтипа ишемического инсульта, способствует увеличению риска повторного нарушения мозгового кровообращения, ухудшает прогноз, увеличивает смертность после инсульта.

Хронические цереброваскулярные заболевания при сахарном диабете изучены в меньшей степени. Точных данных статистики о распространенности цереброваскулярных заболеваний, не относящихся к острым инсультам, для больных сахарным диабетом нет. Наличие сахарного диабета существенно увеличивает риск развития когнитивных нарушений и деменции, в наибольшей степени – именно сосудистой генеза. Такой риск возрастает сопоставимо с риском инсульта, до 2 раз. Распространенность когнитивных нарушений может достигать 13% среди пациентов с сахарным диабетом старше 65 лет.

Ангиореконструктивные операции на сонных артериях, относящиеся к хирургическим методам первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта, широко внедрены в клиническую практику. В ряде случаев такие вмешательства могут сопровождаться развитием инсульта или острых очагов повреждения головного мозга, клинически бессимптомных на момент выявления. Роль сахарного диабета 2 типа, значение параметров углеводного обмена в развитии таких изменений малоизучены.

Таким образом, диссертационная работа Антоновой К.В., в ходе которой проведена комплексная оценка влияния сахарного диабета 2 типа на неврологические и функциональные нарушения, формирование изменений гемореологии и гемостаза, поражения брахиоцефальных артерий у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, изучены особенности состояния вещества головного мозга при проведении ангиохирургических вмешательств, направленных

на предупреждение инсульта у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, является своевременной и актуальной.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Научная новизна диссертационного исследования определяется системным подходом, примененным в диссертационной работе Антоновой К.В. Впервые в практике отечественного здравоохранения проведен комплексный анализ развития острых и хронических цереброваскулярных заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, в том числе с рассмотрением профилактики нарушений мозгового кровообращения при проведении ангиореконструктивных вмешательств на внутренней сонной артерии. В работе определена ведущая патогенетическая роль атеротромботического механизма развития ишемических нарушений мозгового кровообращения (в 62% случаев ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа), установлено значение состояния углеводного обмена не только для развития структурных изменений брахиоцефальных артерий, но и формирования условий развития протромботических изменений и реализации сосудистой мозговой катастрофы.

Впервые на клиническом материале у больных с острыми и хроническими формами цереброваскулярной патологии проведено изучение изменений гемореологии и системы гемостаза при сахарном диабете 2 типа не только с оценкой гликемии, но и параметров более долговременной оценки изменений углеводного обмена: уровня гликированного гемоглобина и циркулирующих конечных продуктов гликирования. В работе продемонстрировано, что ишемические нарушения мозгового кровообращения характеризует взаимосвязь между активацией системы гемостаза (изменения агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена, D-димера, фибринолитической активности, индекса фибринолиза) и показателями обмена углеводов (глюкоза плазмы, HbA_{1c} и конечные продукты гликирования).

Показано, что изменения параметров углеводного обмена (гипергликемия, повышение уровней гликированного гемоглобина и конечных продуктов гликирования) у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа более значимо выражены у пациентов с острым инсультом. Так медианные значения HbA_{1c} составили 7,8% у больных ОНМК и 7,3%

у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями, а конечных продуктов гликирования – 650 нг/мл и 475 нг/мл, соответственно, при уровне 255 нг/мл у здоровых лиц. В работе выявлено, что состояние углеводного обмена перед развитием НМК влияет на последующее восстановление неврологических и функциональных нарушений. Определены значимые предикторы худшего прогноза ишемического инсульта, ассоциированные с сахарным диабетом 2 типа: длительность анамнеза диабета, исходный уровень $HbA1c \geq 7\%$, повышение уровня С-реактивного белка.

В диссертационном исследовании впервые у пациентов российской популяции проведена оценка эффекта глюкозолипотоксичности при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях. Показана ассоциация индекса триглицериды-глюкоза с наличием и выраженностью атеросклеротического поражения внутренней сонной артерии и определен пороговый уровень указанного индекса, который составил 5,33 для больных сахарным диабетом 2 типа.

Впервые в России проведено исследование поражения вещества головного мозга у больных с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа при проведении ангиореконструктивных вмешательств на сонных артериях, определено прогностическое значение уровня $HbA1c$ как фактора риска развития острых очагов ишемии. Выявлено, что развитию очагов ишемии сопутствовали значения $HbA1c$ 7,8% при проведении каротидной ангиопластики со стентированием и 8,4% при выполнении каротидной эндартерэктомии.

Показано, что впервые выявленные случаи могут составлять более 30% от числа больных с сахарным диабетом 2 типа и ишемическим инсультом, что явилось результатом активного поиска и нашло отражение в сформулированном автором клиническом алгоритме. Предложенный алгоритм позволяет проводить дифференциальную диагностику сахарного диабета и стрессовой гипергликемии в острейшем периоде инсульта, а также оценивать прогноз у больных с острым НМК.

Результаты данного диссертационного исследования способствуют более широкому внедрению клинической стратегии, направленной на снижение риска развития, прогрессирования, а также своевременного выявления цереброваскулярных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

СВЯЗЬ С ПЛАНОМ НАУЧНО-ИССЛЕОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, В РАМКАХ КОТОРОЙ ВЫПОЛНЕНА ДИССЕРТАЦИЯ

Диссертационная работа Антоновой Ксении Валентиновны выполнена в ФГБНУ «Научный центр неврологии» в соответствии с планом научных исследований в рамках темы научно-исследовательской работы «Новые возможности диагностики и верификации патогенетических аспектов развития и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний (номер государственной регистрации темы – 115013010109).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автором выполнена оценка состояния научной проблемы с использованием литературных данных, сформулированы цель и задачи диссертационного исследования. Автором лично осуществлялось клиническое ведение всех пациентов с сахарным диабетом 2 типа, сбор и фиксация материала путем обработки сведений историй болезни, ведение базы данных, их анализ и статистическая обработка. На основании литературных источников автором интерпретированы полученные результаты, сформулированы научные выводы, положения, практические рекомендации и алгоритмы ведения пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Диссертационное исследование проведено на высоком научно-методологическом уровне, достаточном количестве клинических наблюдений (621 пациент с острыми и хроническими ишемическими цереброваскулярными заболеваниями и 86 человек группы контроля без клинических признаков цереброваскулярной патологии).

Работа выполнена с использованием современных методов исследования и статистической обработки данных. Диссертация иллюстрирована большим количеством таблиц и рисунков, что облегчает восприятие материала.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы и являются результатом применения современных информативных методов исследования, статистического

анализа полученных данных, что позволило решить сформулированные автором задачи и достичь поставленной цели работы.

Достоверность полученных в ходе работы результатов не вызывает сомнения. Полученные выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют цели, задачам исследования, логично вытекают из результатов работы и не противоречат современным данным, отраженным в работах российских и зарубежных авторов по данной проблеме, при этом существенно углубляют и дополняют их.

По основным результатам исследования была опубликована 41 печатная работа, из них 13 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получен 1 патент на изобретение.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования имеют большое значение для понимания специфики развития и течения нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа в условиях хронической гипергликемии и инсулинорезистентности. В ходе работы показаны как роль атеротромбоза в развитии ишемических НМК, так и значимость изменений гемореологии и системы гемостаза у больных с цереброваскулярной патологией при сахарном диабете 2 типа, достигающие наибольшей степени у больных с острым ишемическим инсультом, что, в свою очередь зависит от выраженности нарушений углеводного обмена и накопления конечных продуктов гликирования.

В настоящей работе выявлено значение эффекта «метаболической памяти» не только для развития острого сосудистого повреждения головного мозга, но и для восстановления неврологических и функциональных нарушений в ходе острого периода ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа.

Представленные результаты исследования выраженности и распространенности атеросклеротического процесса в брахиоцефальных артериях у больных острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями при сахарном диабете 2 типа, продемонстрировавшие достаточно высокую частоту

выявления значимых стенозов сонных артерий при любой длительности анамнеза диабета, получили развитие в исследовании основных метаболических механизмов такого ускоренного развития макрососудистого повреждения: инсулинорезистентности, глюкозо- и липотоксичности. Важным практическим результатом данного раздела исследования стало предложение использовать индекс триглицериды-глюкоза для выявления пациентов наибольшего риска асимптомного стеноза, а также определение порогового уровня данного индекса.

Другим аспектом работы стало исследование асимптомной ишемии головного мозга у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации, продемонстрировавшие важность метаболического контроля.

Выявленная в данной работе достаточно высокая частота гипогликемических эпизодов у больных с острым инсультом и хроническими цереброваскулярными заболеваниями требует обеспечения тщательного контроля гликемии и пересмотра терапевтической тактики с целью снижения риска гипогликемии у больных сосудистыми заболеваниями головного мозга.

На основании проведенного исследования получены прогностические факторы, определяющие возможность прогноза менее благоприятного течения острого инсульта, развития острых ишемических очагов при выполнении каротидной эндартерэктомии и каротидной ангиопластики со стентированием, а также выявления асимптомного стеноза сонных артерий у больных сахарным диабетом 2 типа.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Полученные результаты определяют необходимость учитывать патогенетические подтипы ишемического инсульта при планировании и проведении клинических исследований, посвященных нарушениям мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа и открывают перспективы дальнейших работ по определению механизмов реализации худшего прогноза инсульта при плохом гликемическом контроле и поиск возможных путей решения данной проблемы.

Выявленное в диссертационной работе повышение риска ишемического повреждения головного мозга при проведении ангиореконструктивных вмешательств у больных сахарным диабетом 2 типа в условиях недостаточного гликемического контроля предполагают определение целесообразности предоперационной

подготовки, ее длительности, определения метаболических целей и методов их достижения для уменьшения риска периоперационного повреждения вещества мозга.

Возможным направлением дальнейшей работы является изучение роли сахарного диабета 2 типа в возможной краткосрочной и/или отложенной манифестации интраоперационного ишемического повреждения мозга в виде когнитивных нарушений, а также определение потенциальной роли мер по улучшению предоперационных метаболических показателей в вероятности их развития и степени выраженности.

Предложенный на основании проведенного диссертационного исследования алгоритм выявления нарушений углеводного обмена позволяет в первые дни от развития острого инсульта не только провести дифференциальную диагностику стрессовой гипергликемии, возникшей в результате ОНМК, и не диагностированного ранее сахарного диабета, но и оценить прогноз у больных с острым инсультом и сахарным диабетом, является доступным и может быть легко внедрен в работу стационаров, оказывающих помощь больным с острыми цереброваскулярными заболеваниями.

Результаты, выводы, практические рекомендации и предложенные автором диссертационной работы клинические алгоритмы могут быть использованы в практической работе неврологов, эндокринологов, ангиохирургов и врачей других специальностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Антоновой Ксении Валентиновны на тему «Цереброваскулярная патология при сахарном диабете 2 типа: патогенетические факторы и варианты течения» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение актуальной научной проблемы – выявления особенностей острых, хронических цереброваскулярных заболеваний и последствий ангиореконструктивных вмешательств на сонных артериях, персонификации клинических подходов к цереброваскулярной патологии при сахарном диабете 2 типа, что имеет важное научно-практическое значение для неврологии и эндокринологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Антоновой Ксении Валентиновны на тему «Цереброваскулярная патология при

