

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Шоломова Ильи Ивановича о диссертации Аникеевой Ольги Юрьевны на тему «Особенности нейросенсорных и микрососудистых нарушений у больных с диабетической полинейропатией и возможности медикаментозной коррекции», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.**

**Актуальность темы диссертации.** Среди разнообразных осложнений такой болезни как сахарный диабет патология центральной и периферической нервной системы занимают лидирующее место. В структуре неврологических осложнений сахарного диабета полинейропатия занимает первое место. В ее основе лежат сложные биохимические процессы нарушения метаболизма глюкозы. Однако в последнее время появились сообщения о развитии полинейропатии на ранних, доклинических стадиях развития болезни, на этапе нарушения толерантности к глюкозе.

Доклинические нейропатические изменения при диабете связаны с повреждением тонких не миелинизированных А-дельта и С-волокон чувствительных нервов. Поэтому своевременная диагностика доклинических форм полинейропатии требует применение современных методов и крайне сложна, а зачастую и вовсе не проводится. Ранняя и своевременная диагностика позволяет вовремя начать соответствующую адекватную патогенетическую терапию. Все это и обуславливает актуальность проблемы.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Достоверность и обоснованность положений и выводов диссертационного исследования основаны на результатах обследования 86 человек (пациентов мужского и женского пола) со средним возрастом  $58 \pm 4$  лет. Из обследуемых пациентов было сформировано 3 группы пациентов с СД 2 типа, с НТГ и группа сравнения с нормогликемией.

Изучаемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела. Корректно составлен протокол исследования, определены критерии включения и исключения для пациентов в исследование.

Комплексное применение лабораторных, инструментальных и специальных методов исследования, позволило автору получить новые данные о характере полинейропатии у больных с различными гликемическими состояниями, которые помогли сформулировать выводы, положения, выносимые на защиту, и рекомендации для практического здравоохранения. Все положения и выводы диссертации основаны на большом фактическом материале, полученном лично автором и соответствуют поставленным задачам.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием современных статистических программ. Достаточный объем клинических наблюдений и специальных исследований позволяет считать полученные результаты работы достоверными, а выводы и практические рекомендации обоснованными.

**Научная новизна** исследования заключается в том, что у больных с различными видами нарушений углеводного обмена с помощью количественного сенсорного тестирования выявлены доклинические отклонения периферической чувствительности, которые связаны с выраженностью обменных нарушений. Автором получен патент на способ диагностики температурного коэффициента стопы, который позволяет оценить степень снижения температурной чувствительности.

Выявлено, что у больных с сахарным диабетом 2 типа температура порога восприятия тепла значительно выше, а восприятия порога холода – ниже, чем у здоровых лиц. Пациенты с сахарным диабетом ощущают тепло на том уровне, где здоровые лица воспринимают боль, индуцированную теплом. Возникновение боли, индуцированной холодом, у здоровых лиц соответствует температуре порога восприятия холода у больных сахарным диабетом 2 типа. У больных с нарушением толерантности к глюкозе

значения температуры восприятия боли, индуцированной теплом, близки параметрам больных сахарным диабетом 2 типа, а показатели порога боли, индуцированной холодом – показателям здоровых лиц.

Автором выявлена эндотелиальная дисфункция у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе за счет увеличения индексов вазодилатации и вазоконстрикции и их взаимосвязь с рядом метаболических параметров. Установлено, что нарушение вазоконстрикции и удлинение периода вазодилатации связано с нарушением восприятия тепла.

Получены результаты применения отечественного препарата альфа-липоевой кислоты (октолипен) в течение 3 месяцев на доклинической стадии диабетической полинейропатии у больных с различными видами нарушений углеводного обмена, что привело к улучшению показателей температурной чувствительности и параметров температурного коэффициента стопы.

#### **Ценность для науки и практики проведенной соискателем работы**

Полученные результаты особенностей взаимосвязи чувствительных нарушений, лабораторных параметров и показателей эндотелиальной функции у больных на доклинической стадии диабетической полинейропатии расширяют имеющиеся представления. Эти данные необходимо учитывать в работе неврологов, эндокринологов и терапевтов на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи, при формировании планов ведения больных с гипергликемией, а также разрабатывать мероприятия по вторичной профилактике и здоровому образу жизни.

Материалы исследования внедрены в практическую деятельность медицинских и образовательных учреждений г. Перми и используются в лекционном материале на кафедрах терапевтических профилей ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

## **Оценка содержания диссертации, ее завершенность**

Диссертационная работа О.Ю. Аникеевой написана по традиционному плану, хорошим литературным русским языком, объем ее составляет 158 страниц компьютерного текста. Она состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 240 источников, 70 отечественных и 170 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована – 48 таблицами, 12 рисунками и 2 клиническими наблюдениями. Автореферат отражает основное содержание работы. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК. Получен патент на изобретение.

**Во введении** автор последовательно и логично определила актуальность темы исследования, четко определила цель работы, для достижения которой ей были сформулированы адекватные задачи. Там же автор определяет научную новизну, практическую значимость исследования, положения, выносимые на защиту. Другие формальности в структуре написания диссертации также полностью соблюдены.

**Обзор литературы** написан грамотным литературным языком и занимает с 14 по 35 стр. компьютерного текста. В обзоре автор подробным образом рассмотрел общие вопросы нейропатии, патогенеза полинейропатии при диабетической гипергликемии. Подробным образом описаны клинические проявления дистальной полинейропатии, варианты и сроки ее развития в зависимости от уровня глюкозы сыворотки крови. Отображены стадии развития болезни, современная классификационная схема. Стандартные нейрофизиологические методики (ЭНМГ), применяемые при обычной нейропатии, из-за особенностей развития диабетической полинейропатии мало или вовсе неинформативны. Поэтому автор органически убедил и описал новый способ диагностики - количественное сенсорное тестирование (QST). Этот метод используется для оценки психофизического порога для холодовых и тепловых ощущений и пригоден для исследования при небольших повреждениях нервных волокон. Тем не

менее, указывает автор, этот метод еще не получил должного распространения в клинической практики и научных исследований.

В этой же главе автор подробным образом рассказывает о лечебных мероприятиях при полинейропатии с учетом современных представлений о механизмах поражения нервов. При этом она указывает на новые разработанные патогенетически обоснованные методики лечения дистальной диабетической невропатии при гипергликемическом синдроме. Ведущим при этом является назначение антиоксидантов для уменьшения проявления «окислительного» стресса.

**Вторая глава** диссертации посвящена общей характеристике больных и методам исследования. В основу работы положен клинический отбор и обследование 246 пациентов с гипергликемией, которые обратились к врачу эндокринологу на амбулаторный прием. Правильно определив отбор пациентов по критериям включения и исключения была выбрана группа людей из 66 человек, отвечающая цели и задачам работы. Как группа сравнения была сформирована команда из 20 человек без признаков невропатии.

Работа представляет собой открытое **двухэтапное** проспективное рандомизированное активное продольное (динамическое) сравнительное исследование. На **первом этапе** было сформировано три группы пациентов в зависимости от степени нарушения углеводного обмена и наличия признаков дистальной полинейропатии.

На **втором этапе** исследования был дан анализ лечения больных 1 и 2 групп с признаками доклинической полинейропатии препаратом альфа-липоевой кислоты в течение 3 месяцев. Спустя 3 месяца с учетом показателей температурного коэффициента стопы пациенты были разделены на подгруппу с полным восстановлением чувствительности и неполным.

Методы исследования, описанные в работе, представлены исследованием когнитивного статуса по шкале MMSE, что являлось инструментом для включения или исключения из исследования пациентов.

Также всем пациентам проводилось определение антропометрических показателей, измерялись рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), рассчитывался индекс абдоминального ожирения (ОТ/ОБ), а также индекс массы тела (ИМТ).

Проводились различные лабораторные исследования (общий анализ крови, а также биохимические параметры, С-реактивный белок и др.) на современной высокоинформативной аппаратуре.

Ключевым моментом в работе является **количественная оценка сенсомоторной нейропатии**, что проводилось в соответствии с модифицированной шкалой НДС. Автор подробным образом описывает методику проведения данного исследования на нижних конечностях. Скрупулезным образом исследовалась температурная, вибрационная, тактильная чувствительности, дана характеристика методики количественного сенсорного тестирования (QST), подсчет результатов исследования.

Подробным образом описана методика исследования эндотелиальной дисфункции, что является также определяющей в диссертационном исследовании.

Дана характеристика методики лечебных медикаментозных мероприятий, приведена статистическая обработка полученных материалов.

**Третья глава** исследования посвящена характеристике нейросенсорных и микрососудистых нарушений у пациентов с доклинической стадией диабетической полинейропатии. Она разбита на три раздела.

*В первом разделе* третьей главы автор показывает, что в доклинической фазе сахарного диабета никаких жалоб, указывающих на полинейропатию, пациенты не предъявляют. Нейросенсорное тестирование позволяет выявить доклинические нарушения температурной чувствительности, начиная со стадии нарушения толерантности к глюкозе. Выявленные характеристики не изменяются в зависимости наличия микроальбуминурии или повышения

гликированного гемоглобина. Отмечены отличия сенсорных восприятий при доклинической стадии, при развернутом течении сахарного диабета и у здоровых лиц.

*Второй раздел* посвящен корреляционным взаимоотношениям параметров поверхностной чувствительности и лабораторных показателей у пациентов с диабетической полинейропатией. Обнаружена корреляция у пациентов 1 группы (без полинейропатии) между показателями инсулина и индексом массы тела, окружностью талии, С-пептида; также между данными С-пептида и липидного спектра, С-реактивного белка; в том числе между показателями гликемической триады, а также С - реактивного белка и индексом массы тела, окружностью талии.

У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе определены достоверные корреляционные взаимосвязи липопротеидов высокой плотности с порогом возникновения холодового ощущения и температурного коэффициента стопы, выявлена прямая корреляция порога тепловой боли с длительностью нарушения толерантности к глюкозе.

*Третий раздел* главы характеризует нарушения микроциркуляции у пациентов с диабетической полинейропатией. Отмечено, что при высоких показателях глюкозы сыворотки крови хуже становится постхолодовая вазодилатация. В то же время, чем ниже липопротеиды высокой плотности, выше общий холестерин, С-реактивный белок и инсулин, тем сильнее выражена вазоконстрикция.

*В четвертом разделе* работы описываются корреляционные взаимоотношения нейросенсорных и микрососудистых показателей. Автор показала, что при нарушении толерантности к глюкозе эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением вазоконстрикции и замедлением вазодилатации. Это также связано со снижением восприятия в большей мере тепловой температуры. Показана взаимосвязь эндотелиальной дисфункции, нарушения вазодилатации и поражения тонких чувствительных А-дельта и С- волокон.

**Четвертая глава** исследования посвящена эффективности и безопасности применения альфа-липоевой кислоты на изучаемые показатели у пациентов с диабетической полинейропатией. Сравнивая различные показатели при изучении количественного сенсорного тестирования, результатов исследования эндотелиальной дисфункции в различных группах больных и применения препарата альфа-липоевой кислоты в течение 3 месяцев, автор доказывает целесообразность ее применения с хорошим терапевтическим эффектом. Это приводит также к нормализации ряда биохимических показателей.

**В заключении** автор логично обосновывает правильность отбора пациентов. Показано, что у пациентов с доклиническими признаками сахарного диабета при изменении теста толерантности к глюкозе при применении современных методик можно обнаружить сенсорные расстройства и патологию эндотелия. Применение альфа-липоевой кислоты в течение трех месяцев должным образом препятствует развитию грубой неврологической симптоматики. На основании тщательного анализа полученной информации из изложенного текста логично и обоснованно вытекают выводы.

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

Автореферат соответствует основным положениям рукописного варианта диссертации. Хорошо иллюстрирован, составлен в требуемом объеме, содержит основные характеристики работы, выводы и практические рекомендации. Работа и автореферат проверены системой «Антиплагиат». Оригинальность текста диссертации составляет 81,21%, автореферата 90,11%.

Материалы диссертации и полученные выводы достаточно полно отражены в 16 печатных работах, 4 из которых опубликованы в изданиях, рекомендуемых ВАК Министерством образования и науки Российской Федерации. Получен патент на способ диагностики выраженности дистальной полинейропатии нижних конечностей с применением нейро-



сенсорного тестирования. Материалы диссертационного исследования были представлены автором на научно-практических конференциях Регионального, Российского и Международного уровней.

Принципиальных замечаний по работе нет. Некоторые опечатки, стилистические погрешности не омрачают положительного впечатления о проделанной работе. По существу, проанализированного материала, дизайна проведенного исследования, оформлению диссертации замечаний нет.

Считаю возможным обсудить в дискуссионном плане некоторые вопросы:

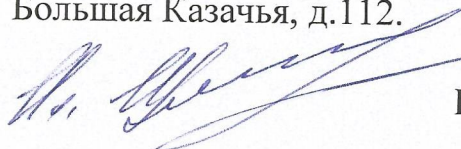
- Почему Вы все время говорите о полинейропатии, а сенсорные расстройства исследовались только на нижних конечностях?
- Почему эндотелиальная дисфункция изучалась только на основании метода вейвлет-анализа – колебаний кожной температуры, основанный на охлаждении контралатеральной конечности и только на верхних? Правомерно ли говорить в данном случае о эндотелиальной дисфункции только при нарушении теста толерантности к глюкозе, если он использовался при метаболическом синдроме и при диабетической полинейропатии?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Считаю, что диссертация Аникеевой Ольги Юрьевны на тему: «Особенности нейросенсорных и микрососудистых нарушений у больных с диабетической полинейропатией и возможности медикаментозной коррекции», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, является законченной научно-квалификационной работой и решает научную задачу неврологии – выявление доклинической стадии диабетической полинейропатии на этапе предиабета с возможностью медикаментозной коррекции. Исследование полностью соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г., в редакции постановления Правительства №335 от 21.04.2016г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

кандидата наук. Автор, Аникеева Ольга Юрьевна, достойна присуждения  
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 –  
нервные болезни.

**Официальный оппонент -**  
**заведующий кафедрой нервных болезней**  
**ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский**  
**университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России,**  
**доктор медицинских наук, профессор**  
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д.112.  
Тел. 8(8452) 27-33-70.



**Шоломов Илья Иванович**

Подпись профессора Шоломова И.И. заверяю  
Начальник отдела кадров ГБОУ ВПО «Саратовский  
Государственный медицинский университет  
им. В.И. Разумовского» Минздрава России



Ефремова Н.О.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования «Саратовский Государственный  
медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, 410012, г. Саратов, ул. Большая  
Казачья, д.112.

Тел. 8(8452) 27-33-70. E. mail: ilsholomov@mail.ru

«23» Мая 20 16 г.