

О Т З Ы В

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой неврологии и мануальной медицины ФПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Баранцевича Евгения Робертовича** на диссертацию **Филимоновой Тамары Андреевны** «Прогностическая значимость нейротрофических факторов и их рецепторов в формировании и прогрессировании диабетической полинейропатии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность исследования

Диссертация Филимоновой Т.А. посвящена исследованию актуального вопроса неврологии – ранней диагностике повреждения периферической нервной системы у пациентов с сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе. В настоящее время сохраняются трудности, касающиеся скрининга диабетической полинейропатии, эффективного лечения данного осложнения сахарного диабета и принятия заблаговременных мер по профилактике диабетической стопы. Ампутации, связанные с синдромом диабетической стопы, обуславливают высокую смертность и инвалидизацию пациентов с сахарным диабетом. Идентификация лабораторных маркеров повреждения нервной ткани позволяет объективизировать начальные изменения со стороны нервной системы при различных формах нарушения углеводного обмена вне зависимости от наличия клинической симптоматики, оценить их влияние на прогрессирование нейропатии. Кроме того, актуальность проведенного научного исследования определяется возможностью улучшить профилактику синдрома диабетической стопы, что позволяет снизить инвалидизацию и улучшить качество жизни пациентов с сахарным диабетом.

Целью и задачами комплексного неврологического исследования явилось изучение прогностической значимости мозгового нейротрофического и сосудистого факторов роста и их специфических рецепторов в развитии и прогрессировании диабетической полинейропатии.

Можно констатировать, что тема диссертационного исследования является актуальной как в научном, так и в практическом плане.

Степень научной новизны и достоверность результатов

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений: выборка репрезентативна, выбраны адекватные методы статистического анализа. В диссертационной работе Филимоновой Т.А. присутствует необходимая для решения актуальной задачи неврологии степень научной новизны, которая заключается в том, что автором впервые изучено количественное содержание рецепторов с тирозинкиназной активностью в сыворотке при диабетической полинейропатии, впервые продемонстрирована возможность использования сывороточных уровней нейротрофических факторов и их рецепторов в качестве лабораторных маркеров повреждения периферического нервного волокна при хронической гипергликемии. В исследовании выявлено существенное влияние нейротрофических факторов и состояния их рецепторного аппарата на особенности развития клинической симптоматики, степень аксонально-демиелинизирующих изменений при прогрессировании диабетической полинейропатии. Автором обоснована целесообразность включения инсулина в терапию декомпенсированного сахарного диабета 2-го типа с целью улучшения нейротрофической поддержки периферической нервной системы.

Практическая ценность работы

Диссертация Филимоновой Т.А. имеет очевидную практическую значимость. Результаты исследования могут быть использованы в работе неврологических, эндокринологических и реабилитационных отделений стационаров, в поликлинических условиях, в лабораторной сети. В работе обоснована необходимость проведения электронейромиографического исследования пациентам при нарушении толерантности к глюкозе. Предложен метод лабораторного скрининга субклинической стадии диабетической полинейропатии, а также способ прогнозирования тяжелого течения заболевания, что способствует оптимизации диагностики и улучшению эффективности лечения неврологических расстройств у данного контингента больных.

Оценка содержания работы

Диссертация изложена на 170 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных наблюдений, заключения, выводов,

практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 77 рисунками. Указатель литературы включает 206 источников, из них 63 отечественных и 143 зарубежных авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность работы, формулирует цель и задачи исследования, определяет научную новизну и практическую значимость исследования, основные положения, выносимые на защиту, указывает внедрение результатов исследования в практику.

В обзоре литературы автор приводит современные статистические данные о частоте выявления диабетической полинейропатии, описывает изученные к настоящему моменту диагностические возможности, подробно разбирает современные взгляды на патогенез заболевания, патофизиологию нейропатического болевого синдрома, роль нейропластичности в обеспечении процессов регенерации при полинейропатии. Необходимо отметить большое количество проанализированных актуальных зарубежных исследований, посвященных данной теме. Из данных литературы следует, что своевременная диагностика повреждения периферической нервной системы при сахарном диабете имеет определенные сложности в виду асимптомного течения заболевания на ранних стадиях, возможности развития при нарушении толерантности к глюкозе, отсутствия унифицированного метода скрининга. Нейротрофины, как основные факторы нейропластичности, играют важную роль в процессах регенерации и восстановления нервных волокон, однако данные клинических исследований, касающиеся диабетической полинейропатии, противоречивы. Неизвестны причины прогрессирования полинейропатии даже при высоком уровне нейротрофинов. Кроме того, неизученной остается конкретная роль нейротрофических факторов и состояния их рецепторов в закономерностях развития клинической симптоматики, в модуляции нейропатического болевого синдрома, нейрофизиологических изменений нервного волокна, не определены факторы внешней и внутренней среды, потенциально влияющие на количественное состояние нейротрофинов и рецепторов.

Во второй главе представлена общая характеристика клинических наблюдений. Автором обследовано 83 пациента с полинейропатией при различных формах нарушения углеводного обмена, из них 70 пациентов страдающих сахарным диабетом и 13 пациентов, наблюдавшихся с нарушением толерантности к глюкозе. В зависимости от степени тяжести диабетической полинейропатии все пациенты с ДПН были разделены на три группы: 1-я группа – 12 пациентов с субклинической полинейропатией, 2-я группа – 47 пациентов с клинически манифестированной диабетической

полинейропатией, 3-я группа 11 пациентов с тяжелой стадией диабетической полинейропатии, представленной синдромом диабетической стопы.

Группа сравнения была представлена 14 пациентами с нарушениями углеводного без признаков полинейропатии, что подтверждалось данными инструментального исследования. Группа контроля состояла из 14 практически здоровых лиц, аналогичных полу и возрасту пациентам основной группы.

Всем обследованным проводилось неврологическое обследование с помощью ряда стандартных тестов и шкал на выявление полинейропатии, оценка болевого статуса по визуальной аналоговой шкале и шкале PainDetect, электронейромиография нижних конечностей, подробное клинко-лабораторное исследование. Проведен иммуноферментный анализ с количественным определением уровней мозгового нейротрофического фактора, рецептора тропомиозиновой киназы В типа, васкулоэндотелиального фактора роста и его специфического рецептора в сыворотке крови. Статистическая обработка данных проводилась с помощью непараметрических методов исследования, применялись корреляционный, мультифакторный дисперсионный и регрессионный анализы.

В третьей главе приведена оценка клинко-нейрофизиологических параметров пациентов сравниваемых групп. Согласно полученным данным, у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе могут выявляться признаки полинейропатии, соответствующие клинко-нейрофизиологическим параметрам диабетической. Показатели нарушения нервного проведения по данным электронейромиографии у пациентов с субклинической ДПН значимо не отличались от соответствующих параметров пациентов в ДПН в стадии клинической манифестации.

В 4 главе проанализировано количественное содержание мозгового нейротрофического и сосудистого факторов роста и их рецепторов в сыворотке пациентов исследованных групп. Установлено значительное повышение сывороточных уровней мозгового нейротрофического фактора, его специфического рецептора и сосудистого фактора роста в сыворотке пациентов с признаками полинейропатии, вне зависимости от вида нарушения углеводного обмена и наличия клинических симптомов по сравнению с группой контроля и пациентами без признаков повреждения нервной системы (группы сравнения). По результатам сравнительного межгруппового анализа в стадии клинической манифестации диабетической полинейропатии определяется максимальное количество мозгового нейротрофина и сосудистого фактора в сыворотке, тяжелая стадия характеризуется дефицитом изученных факторов роста и рецептора

сосудистого фактора и, в то же время, максимальным количеством рецептора мозгового нейротрофина, определяемого в сыворотке.

Проведен анализ влияния нейротрофических факторов и рецепторов на формирование клинической симптоматики и нейрофизиологических изменений, согласно которому, мозговой нейротрофин и его рецептор участвуют в формировании нейропатического болевого синдрома, васкулоэндотелиальный фактор роста и его рецептор коррелируют с наличием сосудистых осложнений сахарного диабета, рецептор мозгового нейротрофина в большей степени коррелирует с электрофизиологическими изменениями. С помощью мультифакториального анализа по выявлению клинических параметров, влияющих на количественное содержание изученных нейротрофинов и их рецепторов в сыворотке, доказано, что в модуляции нейропластических процессов определенную роль играют индекс массы тела, длительность и выраженность хронической гипергликемии, использование инсулина в качестве терапии сахарного диабета, наличие сопутствующих осложнений.

В заключении автор проводит обобщение и обсуждение полученных результатов, сравнение с литературными данными. Выводы и практические рекомендации работы соответствуют поставленным цели и задачам и закономерно вытекают из результатов проведенного исследования.

Поставленные перед автором задачи выполнены полностью. Принципиальных замечаний по работе нет. Вместе с тем, хотелось бы в порядке дискуссии получить ответ на следующие вопросы: 1. Были ли какие-то различия по индексу массы тела у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа?

2. Какова целесообразность использования в комплексной терапии диабетических поражений нервной системы препаратов, увеличивающих экспрессию BDNF?

3. Необходимо ли включать в оценку выраженности поражений периферической нервной системы при сахарном диабете изучение уровня NGF?

Указанные замечания не имеют принципиального значения и не снижают практической и теоретической значимости работы.

Заключение

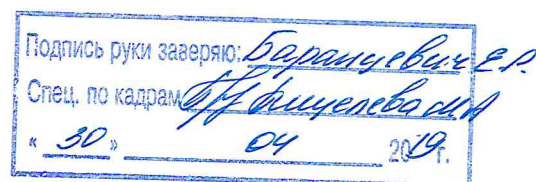
Диссертация Т.А.Филимоновой «Прогностическая значимость нейротрофических факторов и их рецепторов в формировании и

прогрессировании диабетической полинейропатии», выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук Ю.В.Каракуловой, содержит новое решение актуальной задачи неврологии – оптимизацию диагностических подходов к раннему выявлению неврологических нарушений при сахарном диабете и профилактике синдрома диабетической стопы, что имеет существенное значение для развития неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, обоснованности выводов и достоверности полученных результатов представленная диссертационная работа Филимоновой Тамары Андреевны является законченной, научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.16 № 335, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Баранцевич Евгений Робертович

доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Кафедра неврологии и мануальной медицины ФПО
Заведующий кафедрой.



197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Т. 8 (812) 338-78-95
E-mail: info@1spbgmu.ru