

**ОТЗЫВ**  
**ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**  
**ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**  
**АНТОНОВОЙ КСЕНИИ ВАЛЕНТИНОВНЫ**  
**НА ДИССЕРТАЦИОННУЮ РАБОТУ**  
**КОСЯН АНЮТЫ АМАЯКОВНЫ НА ТЕМУ:**  
**«КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ**  
**ПОЛИНЕЙРОПАТИИ», ПРЕДСТАВЛЕННОЙ**  
**НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**  
**КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**  
**ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ 14.01.02 – ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

**Актуальность темы диссертации**

Растущее бремя сахарного диабета (СД), его осложнений, среди которых лидирующие позиции занимает диабетическая нейропатия (ДН), является важной проблемой современного здравоохранения. Развитие ДН связано с повышением риска возникновения язв стопы и ампутации нижних конечностей, ухудшением прогноза, инвалидизацией и повышенной смертностью. Как показывают современные исследования, ДН недостаточно диагностируется и лечится. Следует подчеркнуть, что механизмы повреждения и дисфункции нерва при СД изучены достаточно глубоко, тогда как вопрос эффективности патогенетической терапии неврологических осложнений СД остается открытым. Был проведен ряд исследований, посвященных анализу эффективности и безопасности лечения ДН различными препаратами в виде монотерапии, тогда как работ, посвященных комплексному применению патогенетического лечения практически нет. В этой связи диссертационное исследование, проведенное с позиции мультифакториального подхода к генезу нейронального повреждения при СД,

и направленное на изучение таких факторов, как эндотелиальная дисфункция, содержание витамина В 12, гомоцистеина и антиоксидантных ферментов в аспекте комплексной медикаментозной терапии ДН, представляет научный интерес.

Диссертационная работа А.А. Косян посвящена решению важной и сложной задачи – оценке комплексной терапии препаратами, оказывающими влияние на патогенетические механизмы формирования патологии периферических нервов у больных СД. В современном врачебном сообществе сформировался запрос на оптимизацию подходов к ведению больных ДН с учетом накопленных знаний. В этой связи следует отметить важность результатов исследования для клинической практики в связи с разработкой алгоритма комплексной терапии, а также новых критериев назначения лечения пациентам с ДН.

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

Теоретическим базисом представленной диссертационной работы являются результаты научных работ отечественных и зарубежных исследователей, посвященные исследованию патогенеза ДН и современным аспектам ее лечения. Результаты исследования не противоречат ранее полученным данным, а дополняют и расширяют их.

Исследование проведено с использованием интегративного подхода к решению задачи разработки комплексной медикаментозной терапии и оценки ее эффективности. Достоверность полученных автором результатов обоснована достаточностью объема выборки, репрезентативностью и примененными современными методами статистической обработки. Высокая степень обоснованности и достоверности научных положений подтверждается применением современных методов исследования и медицинской статистики. Научные положения, выводы и рекомендации, приведенные в диссертации, основаны на данных, полученных при детальном обследовании больных СД 2

типа и ДН с использованием современных методов диагностики и оценки выраженности нарушений периферической нервной системы. Исследование методически правильно спланировано. Обозначены критерии включения и исключения из исследования. Цель и задачи исследования сформулированы четко. Выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации конкретны и логично следуют из полученных выводов.

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.02 – Эндокринология. Медицинские науки и областям исследования: п. № 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции» и п. № 5 «Лечение эндокринных заболеваний: гормонотерапия, химиотерапия, хирургическая коррекция, лучевая терапия, патогенетическая терапия. Разработка новых методов лечения эндокринных заболеваний (генотерапия, поиск локаторов и стимуляторов секреции гормонов и др.)»

Результаты проведенного исследования были успешно внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения Городской клинической больницы им. С.П. Боткина ДЗМ, основные научные положения диссертационной работы используются в научно-педагогической работе кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, что подтверждено соответствующими актами.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на российских и международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 12 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Публикации полностью отражают содержание диссертационной работы.

## **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендации**

Достоверность полученных результатов исследования обеспечена достаточным числом наблюдений (64 пациента с СД 2 типа и ДН), использованием современных методов сбора, обработки и анализа большого массива данных, полученных при подробном клинико-нейрофизиологическом и биохимическом обследовании больных. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается обоснованным выбором современных методов диагностики, а также оценки биохимических маркеров состояния метаболизма. Для обеспечения высокой доказательности полученных результатов были применены современные инструменты статического анализа.

В качестве теоретической и методологической базы автором использованы труды ведущих отечественных и зарубежных ученых, посвященные изучению ДН, что подтверждает достоверность научных положений диссертационного исследования.

В диссертационной работе впервые продемонстрировано системное повреждающее воздействие недостаточного содержания витамина В12 (<400 пмоль/л) у больных с ДН в виде большей выраженности неврологических нарушений и эндотелиальной дисфункции, подтверждена значимость метаболического дефицита витамина В12, истощения антиоксидантных ферментов и гипергомоцистеинемии у пациентов с ДН, доказана возможность их коррекции с помощью комплексной медикаментозной терапии.

Автором впервые подтверждена целесообразность определения уровней гомоцистеина, цианкобаламина и антиоксидантных ферментов в крови при выборе лечения ДН, обосновано использование комплексной терапии с применением альфа-липоевой кислоты в комбинации с цианкобаламином, трифосаденина динатрия тригидратом, кокарбоксилазой и никотинамидом для лечения больных с ДН, а также показана ее эффективность и безопасность.

Закономерности, выявленные в результате сравнительного изучения

эффективности комплексной медикаментозной терапии ДН, были положены в основу алгоритма оптимизации терапии, нацеленной на уменьшение выраженности клинических проявлений, улучшения функции нерва и снижения риска дальнейшего прогрессирования заболевания.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенность в целом**

Диссертация оформлена в соответствии с существующими требованиями к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация выполнена в классическом стиле, изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, представляющей материалы и методы исследования, главы с изложением и обсуждением результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 185 источников. Работа иллюстрирована 32 рисунками и 58 таблицами.

Во введении освещается актуальность проведенной работы и проблемы диагностики и терапии ДН, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Представлены основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы отражены наиболее важные публикации; глубина поиска достаточная, обеспечивающая высокую информативность и объективность. Обзор литературы показывает способность автора к научному анализу поставленной в работе цели исследования и возможности ее достижения. В обзоре обсуждается не только эпидемиология, медико-социальная и медико-экономическая значимость СД 2 типа и ДН, но и подробно освещены современные представления о патогенезе поражения периферических нервов при СД. Проведенный анализ научной литературы позволяет обосновать необходимость исследований по разработке комплексного подхода к терапии ДН.

В главе «Материалы и методы исследования» описаны критерии включения и исключения, дизайн и методы работы. Методы подобраны в соответствии с целями и задачами исследования. Правильно сделаны акценты мониторинга клинической динамики с определением по шкале общей оценки симптомов нейропатии (Total Symptoms Score – TSS) и шкале неврологического дефицита NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs) и данным нейрофизиологического исследования. Обращает на себя внимание большой объем проведенных исследований с использованием возможностей современной лабораторной и инструментальной диагностики. Использованы современные статистические методы, что позволило подтвердить высокую достоверность полученных результатов.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований. Представлена клиническая характеристика пациентов на старте исследования, оценка влияния уровня гомоцистеина и уровня витамина В12 на оксидативный стресс, эндотелиальную функцию, микроциркуляцию и функциональное состояние периферических нервов. Проведено сопоставление состояния уровня антиоксидантных ферментов, показателей вазографии, капилляроскопии и функционального состояния периферических нервов у больных СД 2 типа и ДН до и после проведения комплексной патогенетической терапии. Показано различие клинического профиля и нейрофизиологических показателей по группам. Результаты приведены последовательно и логично, проиллюстрированы таблицами и диаграммами. Иллюстративный материал оформлен понятно и соответствует требованиям. Полученные результаты логично привели к разработке алгоритма ведения пациентов с СД 2 типа и ДН с на основании результатов определения уровней гомоцистеина, витамина В12, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы.

В главе «Обсуждение» последовательно разъясняется значение полученных результатов в контексте общей проблемы патогенетического лечения ДН, результаты диссертационной работы сравниваются с данными проведенных ранее исследований.

Работа заканчивается выводами и практическими рекомендациями, полностью отражающими результаты проведенной работы.

Автореферат полностью отражает основное содержание работы.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Есть ряд уточняющих вопросов:

1. Согласно приведенному алгоритму, у пациентов с СД 2 типа без нейропатических жалоб и анамнестических указаний на ДН предлагается наблюдение. Как известно, отсутствие жалоб и бессимптомное течение часто встречается у больных ДН. Могут ли быть к этому больным применены рекомендации по обследованию и возможно, лечению, согласно полученным в работе результатам исследования?
2. В качестве антиоксидантной терапии работе был использован препарат Октолипен. Могут ли быть использованы в клинической практике другие препараты альфа-липоевой кислоты в сочетании с витаминно-метаболическим комплексным препаратом?

### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным**

#### **Положением о присуждении ученых степеней**

Диссертационная работа Косян Анюты Амаяковны на тему «Комплексный подход в лечении диабетической полинейропатии», проведенная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Александра Сергеевича Аметова, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение актуальной задачи: изучения влияния комплексной медикаментозной терапии ДН, имеющей важное значение для эндокринологии. По актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости работа соответствует требованиям п.9

«Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (в ред. Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018, №426 от 20.03.2021), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.02 – Эндокринология.

Официальный оппонент:  
доктор медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник  
ФГБНУ «Научный центр неврологии»

К. В. Антонова

Подпись официального оппонента  
д.м.н. Антоновой К.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «Научный  
центр неврологии», к.м.н.



Д.В. Сергеев

Дата: « 22 »

20 22 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»

125367, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

E-mail: [center@neurology.ru](mailto:center@neurology.ru)

Сайт: [neurology.ru](http://neurology.ru)