

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора, руководителя экспертного центра,
заведующего отделением диабетической стопы**

Федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Галстяна Гагика Радиковича

на диссертационную работу Бреговской Анны Вадимовны

**«Клинико-патогенетические особенности поражения малых нервных волокон у больных
сахарным диабетом 1 типа», представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по научной специальности 3.1.19. Эндокринология.**

Актуальность работы

Сахарный диабет, распространенность которого неуклонно растет, является не только одним из самых значимых неинфекционных заболеваний, но и острой проблемой общественного здравоохранения, ведущей к ранней инвалидизации и высокой смертности. Дистальная диабетическая нейропатия – наиболее частое осложнение сахарного диабета, проявляющееся нарушениями проприоцепции, поверхностной и глубокой чувствительности. Многие авторы сходятся во мнении, что истинную распространенность дистальной диабетической нейропатии трудно оценить, так как диагностика данной патологии затруднена малым количеством симптомов, а на ранних стадиях повреждения нервных волокон практически полным их отсутствием. Прогрессирующее снижение чувствительности нижних конечностей, а со временем и появление двигательной дисфункции повышают риски травматизации, язвообразования, ампутаций и, как следствие, лимитируют качество и продолжительность жизни пациентов. Выявление дистальной диабетической нейропатии на начальных этапах, когда необратимые повреждения периферических нервов еще не успели произойти, может позволить вовремя вмешаться в патогенетический процесс, замедлить дальнейшее усугубление неврологического дефицита и снизить риски развития синдрома диабетической стопы. В связи с этим ранняя диагностика дистальной диабетической нейропатии является одним из актуальных вопросов диабетологии.

Большинство диагностических, тестов, оценивающих состояние нервных волокон, либо обладают некоторой долей субъективизма (количественное сенсорное тестирование), инвазивны и не могут использоваться в рутинной практике (такие, как биопсия кожи и икроножного нерва), либо позволяют определить дисфункцию лишь крупных нервов

(электронейромиография), тогда как именно малые немиелинизированные нервные волокна первыми подвергаются повреждению и в последующем восстановлению в процессе лечения. Конфокальная микроскопия роговицы – метод, позволяющий изучить роговицу на клеточном уровне, обеспечивает визуализацию, в том числе суббазального нервного сплетения роговицы, сравнимую с гистологическим исследованием. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, изменения роговичных нервов коррелируют с повреждением периферических нервов. Однако исследования по применению конфокальной микроскопии роговичных нервов для оценки повреждения периферических нервов у пациентов с СД 1 типа, немногочисленны. Также не исследованы возможности применения конфокальной микроскопии роговичных нервов в качестве способа оценки динамики признаков дистальной диабетической нейропатии, как при лечении сахарного диабета, так и собственно дистальной диабетической нейропатии патогенетической терапии, к которой можно отнести препараты альфа-липоевой кислоты. Таким образом, исследование, посвященное использованию конфокальной микроскопии сетчатки для выявления ранних признаков дистальной диабетической нейропатии у больных СД 1 типа, а также в качестве способа оценки эффективности ее лечения является, несомненно, актуальным.

Степень обоснованности научных положений исследования, выводов и рекомендаций

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов автора обеспечивается репрезентативными выборками и корректным дизайном исследования. Методологический уровень исследования современен, высокоинформативен и адекватен поставленным целям и задачам. Используемые методы статистического анализа корректны, соответствуют поставленным задачам. Изложенные выводы и рекомендации сформулированы четко и логично, основаны на грамотном анализе литературы, достаточном объеме клинического материала. Выявленные автором закономерности не противоречат общепринятым представлениям о патологии и сопоставимы с результатами исследований зарубежных авторов. Новизна результатов подтверждена докладами на научно-практических конференциях и публикациями в рецензируемых печатных изданиях.

Научная новизна и практическая значимость исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Отличительной особенностью исследования является выборка пациентов и строгость критериев включения и исключения, позволяющая избежать влияния возраста или сопутствующей патологии на морфофункциональное состояние малых нервных волокон, тем самым гарантируя именно диабетической генез выявляемой нейропатии.

Проведенное соискателем исследование является одним из немногих, где подробно описаны корреляции между признаками дистальной диабетической нейропатии, оцениваемыми с помощью стандартных диагностических методов (клиническими симптомами, данными электронейромиографии) и морфологическими изменениями роговичных нервов, выявленных по данным конфокальной микроскопии роговицы, а также показана положительная динамика морфологических изменений нервов суббазального нервного сплетения роговицы при достижении целевых значений гликемии и лечении альфа-липоевой кислотой.

Вышеперечисленные результаты послужили основанием для представленных соискателем практических рекомендаций, которые могут дополнять алгоритмы ведения пациентов с дистальной диабетической нейропатией.

Использование конфокальной микроскопии роговицы в целях ранней диагностики диабетической нейропатии, оценки динамики состояния роговичных нервов в ходе лечения сахарного диабета и дистальной диабетической нейропатии внедрено в учебную и практическую деятельность клинических отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» и Санкт-Петербургского Территориального диабетологического центра в составе СПбГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр №1».

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Бреговской А.В. «Клинико-патогенетические особенности поражения малых нервных волокон у больных сахарным диабетом 1 типа» носит характер законченного исследования. Диссертационное исследование оформлено по классическому образцу в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации, изложено на 124 страницах и состоит из введения, четырех глав, включающих в себя обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждения полученных данных, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложений. Главы имеют структурированную основу и отражают цель и поставленные задачи. Библиография включает в себя 151 источник литературы и представлена как отечественными, так и зарубежными авторами. Диссертация дополнена 16 таблицами и 20 рисунками. Содержание работы и выносимые на защиту положения соответствуют паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология и всем требованиям, предъявляемым к исследованиям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В разделе «Введение» обозначена актуальность и проблематика выбранной темы исследования, подчеркивается важность данной работы для эндокринологии. Автор четко формулирует цель и задачи исследования, научная и практическая новизна обоснованы,

положения, выносимые на защиту, сформулированы четко. Доступно отражен личный вклад автора.

Обзор литературы представлен подробным обобщением данных современных исследований по теме диссертации. Автор проанализировал и подробно изложил все главные аспекты этиологии и патогенеза дистальной диабетической нейропатии, а также проблемы диагностики, лечения и наблюдения больных с данной патологией. Выборка источников актуальная и достаточная. Анализ обзора литературы представлен грамотно и свидетельствует о глубоком понимании диссертантом изучаемой темы, и логично подводит к обоснованию цели и задач исследования.

В Главе «Материалы и методы исследования» изложена методология всех этапов исследования, обозначены критерии включения и исключения пациентов, четко указаны принципы формирования выборок, характеристики пациентов ясны. Все использованные диагностические методы и ход обследования пациентов детально описаны, соответствуют общепринятым стандартам. Полученные данные статистически обработаны корректно.

В Главе 3 «Результаты исследования» приведены детальные результаты обследования пациентов с 1 типом сахарного диабета и дистальной диабетической нейропатией. В описательной части исследования продемонстрирована достоверно значимая разница количественных и качественных характеристик малых нервных волокон у пациентов с 1 типом сахарного диабета по сравнению со здоровыми лицами, выбранными в качестве группы контроля, показана зависимость между степенью поражения нервов суббазального нервного сплетения роговицы и выраженностью клинических проявлений дистальной диабетической полинейропатии, а также степенью дисфункции нервных волокон, определяемой по данным электронейромиографии нижних конечностей. В интервенционной части исследования выполнена оценка влияния терапии препаратами альфа-липоевой кислоты на состояние роговичных нервов у пациентов с компенсированным сахарным диабетом, а также показано положительное влияние строгого гликемического контроля на морфологию малых нервных волокон роговицы и на функцию крупных нервов нижних конечностей у пациентов с изначально нецелевыми значениями уровня глюкозы крови. Отмечено, что дальнейшая терапия препаратами альфа-липоевой кислоты дополнительно улучшила состояние малых нервных волокон роговицы, показатели электронейромиографии и сгладила клинические проявления дистальной диабетической нейропатии. Таким образом, продемонстрирована возможность использования конфокальной микроскопии роговицы для оценки структуры суббазального нервного сплетения роговицы, не только как диагностического метода, но инструмента динамического наблюдения за изменчивостью структуры немиелинизированных нервных волокон.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» и в Заключение проведено обобщение, анализ и интерпретация полученных в ходе диссертационного исследования данных, а также их сравнение с данными литературы, в основном зарубежной, что связано с малым количеством подобных отечественных работ. Задачи, поставленные для достижения указанной цели, выполнены в полном объеме. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, соответствуют полученным результатам и закономерно завершают научное исследование.

В разделе, посвященном перспективам дальнейшей разработки темы, вызывает интерес возможность внедрения в будущем искусственного интеллекта в процесс обработки полученных при выполнении конфокальной микроскопии роговицы изображений для повышения точности и скорости получения данных и преобразования данного метода исследования в менее оператор-зависимый.

Представленная работа подчеркивает актуальность выбранной темы и ее значимость для здравоохранения. Диссертационная работа оформлена в соответствии с предъявляемыми требованиями, доступно демонстрирует суть проведенного исследования.

Апробация работы

По результатам проведенного исследования опубликовано 8 работ, 2 из которых – в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 работа – в издании, индексируемом в базе SciVerse Scopus. Помимо этого получен патент «Способ диагностики ранних неврологических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа».

Основные положения диссертационного исследования были представлены на 3 научных конференциях, в том числе с международным участием в виде постерных и устных докладов.

Личный вклад автора

Вклад Бреговской А. В. включал все этапы планирования и проведения диссертационного исследования, такие как разработка дизайна исследования, создание формы информированного согласия, поиск и подбор пациентов, подходящих под критерии включения в исследование, ведение и анализ медицинской документации, сбор анамнеза, осмотр пациентов, проведение конфокальной микроскопии роговицы. Помимо этого, Бреговская А. В. отвечала за маршрутизацию пациентов, их динамическое наблюдение, коррекцию гликемии в динамике, приверженность терапии, как сахарного диабета, так и диабетической нейропатии. Автором проводился анализ полученных результатов, статистическая обработка и подготовка

статей, их публикация в печатных изданиях, подготовка докладов и выступления на конференциях.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по представленному диссертационному исследованию нет. В ходе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы, предлагаемые для дискуссии:

1. Почему для ряда параметров (в частности, плотность основных нервных волокон, плотность ветвей) использовался ручной анализ изображений, а для других анализ проводился при помощи программного обеспечения и как в дальнейшем проводился обсчет выделенных вручную параметров?
2. Чем вы можете объяснить низкую плотность нервных волокон роговицы, как у группы контроля, так и у исследуемых вами групп (суммарная плотность нервных волокон контроль - 14,0 [11,5;15,5], СД 1 типа - 9,5 [7,5;12]), по сравнению с данными британских авторов (30-28.56), оцененной у той же возрастной категории?
3. Как Вы можете объяснить увеличение толщины роговичных нервов и уменьшение извитости нервных волокон на фоне терапии альфа-липоевой кислотой? Что происходит со структурой нерва? По данным литературы, в частности британских исследователей отмечается напротив увеличение коэффициента извитости позиционируется как маркер регенерации у пациентов после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы на фоне поддержания эугликемии в течение 12 мес.
4. Чем вы можете объяснить такие быстрые темпы регенерации нерва на фоне терапии альфа-липоевой кислотой и компенсации углеводного обмена? Согласно литературным данным, только через 2 года после LASIK (лазерная коррекция зрения) отмечается неполная регенерация суббазальных пучков нервных волокон, а в исследовании Р.Малика только через 12 мес. поддержания стабильной эугликемии.

Заключение

Диссертация Бреговской Анны Вадимовны на тему «Клинико-патогенетические особенности поражения малых нервных волокон у больных сахарным диабетом 1 типа», является завершенным научно-квалификационным исследованием, определяющим возможности использования конфокальной микроскопии роговицы для ранней диагностики дистальной диабетической нейропатии и ее коррекции у пациентов с 1 типом сахарного диабета, что является решением важной задачи для эндокринологии, а внедрение полученных результатов в клиническую практику будет способствовать улучшению качества

оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 1 типа и диабетической нейропатией.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, теоретической новизне и научно-практической значимости диссертационная работа Бреговской Анны Вадимовны на тему «Клинико-патогенетические особенности поражения малых нервных волокон у больных сахарным диабетом 1 типа» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9-14 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 в действующей редакции, а ее автор Бреговская Анна Вадимовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,
руководитель экспертного центра, заведующий отделением диабетической стопы
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Галстян Гагик Радикович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Галстяна Г.Р. заверяю:
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр
эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Дзеранова Лариса Константиновна

«23» 04 2025

Контактная информация

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11

Тел.: +7 (499) 124-43-00; email: nmic.endo@endocrincentr.ru