

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Гурьевой Ирины Владимировны
на диссертацию Степановой Анны Павловны

**«Диабетическая периферическая полинейропатия и обеспеченность
витамином D у больных сахарным диабетом 2 типа: клинико-
патогенетические особенности, возможности терапии
колекальциферолом»**

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.02 – эндокринология

Актуальность темы диссертационного исследования

Диабетическая периферическая полинейропатия (ДППН) является одним из распространённых осложнений сахарного диабета и представляет серьёзную медицинскую и социальную проблему. Для ДППН характерны постепенное и прогрессирующее нарушение чувствительности, что приводит к более поздним осложнениям, включая синдром диабетической стопы, наличие которого ассоциировано с высокой смертностью и инвалидизацией пациентов. Трудной задачей является не только разработка эффективных методов профилактики и лечения ДППН, но и её своевременная диагностика. Неотъемлемыми звеньями дифференциально-диагностического поиска повреждения нервных волокон при сахарном диабете является как своевременное обнаружение клинических проявлений неврологического дефицита, так и оценка нарушения микроциркуляции, с использованием, в частности, лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Известно, что повреждение тонких нервных волокон (миелинизированных Аδ и немиелинизированных С-волокон), которые иннервируют кожу и внутренние органы, а также обеспечивают болевую и температурную чувствительность, происходит в самом начале развития СД и приводит к нарушению сенсорной чувствительности, а также к вегетативной дисфункции. Среди основных патофизиологических механизмов развития ДППН выделяют метаболические и микрососудистые нарушения. Дополнительно к этому, в последнее время все больше появляется данных, указывающих на возможное вовлечение дефицита витамина D в развитие нарушений углеводного обмена, аутоиммунного воспаления и прогрессирование оксидативного стресса. В связи с этим, применение препаратов витамина D в комбинированной терапии больных СД с целью улучшения гликемического профиля и оказания влияния на патогенетические механизмы развития хронических осложнений представляет интерес для практического здравоохранения.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В ходе проведённого исследования впервые получена оценка динамики концентрации провоспалительных маркеров, показателей микроциркуляции и выраженности клинических проявлений ДППН у больных сахарным

диабетом 2 типа при нормализации уровня 25(ОН)D в сыворотке крови на фоне приема различных доз витамина D.

Установлено, что использование колекальциферола в дозе 40 000 МЕ/нед. (эквивалентно приёму 5 714 МЕ в сутки) в комбинированной терапии больных СД 2 типа и ДППН отличается хорошей переносимостью, сопровождается нормализацией уровня обеспеченности витамином D через 24 недели лечения и ассоциировано с улучшением профиля маркеров воспаления, параметров микроциркуляции и клинических проявлений ДППН. Проведенный ROC- анализ позволил автору установить пороговые значения концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови, при которых отмечается положительный эффект на изучаемые параметры.

Дополнительно, в ходе исследования было установлено, что нормализация 25(ОН)D в сыворотке крови у больных СД 2 типа и ДППН ассоциирована со снижением индекса массы тела и гликированного гемоглобина.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что полученные автором результаты указывают на тот факт, что дефицит витамина D, является важным дополнительным фактором, принимающим участие в возникновении и прогрессировании ДППН у больных СД 2 типа.

Практическая значимость выполненного исследования обусловлена необходимостью достижения оптимального уровня 25(ОН)D в сыворотке крови, при котором создается возможность положительного влияния на такие показатели как HbA1c, ИЛ-6, ИЛ-10 у больных СД 2 типа и ДППН. В ходе выполнения работы было доказано, что терапия больных сахарным диабетом 2 типа и ДППН в комбинации с колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед. (эквивалентно приёму 5 714 МЕ в сутки) в течение 24 недель не сопровождалась побочными проявлениями и была безопасна.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

Оценка достоверности полученных результатов исследования выявила обоснованность сделанных выводов и предложенных рекомендаций продуманным дизайном исследования, достаточным количеством обследованных пациентов, применёнными методами клинического, лабораторного и инструментального исследования, а также адекватными статистическими методами, использованными для анализа. Лабораторная диагностика проведена на сертифицируемом оборудовании в лаборатории, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему контролю качества. Оценка результатов исследования показала не только сопоставимость и с передовым отечественным опытом, и с данными мировой науки, но и наличие новых результатов, являющихся практическим решением проблемы профилактики и лечения ДППН у больных СД 2 типа.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации в достаточной степени отражены в журналах. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в их числе 3 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, и 13 тезисов (7 – в отечественных, 6 – в зарубежных сборниках материалов конференций и съездов).

Оценка структуры, содержания, соответствие требованиям, предъявляемым к диссертациям

По структуре диссертационное исследование А.П. Степановой традиционное и состоит из введения, глав обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы и дополнены четырьмя приложениями. Текст изложен на 123 страницах машинописного текста и содержит 15 рисунков и 20 таблиц. Использованные источники включают 176 научных исследований, при этом – 36 отечественных, 140 – зарубежных.

Диссертация А.П. Степановой обладает внутренним единством, хорошо структурирована, научные положения обоснованы и достоверны, практические рекомендации будут востребованы в практическом здравоохранении. Автор использовал не только лабораторные методы обследования, но и на практике использовал клинические методы диагностики как проявлений ДППН (шкалы NDS, ВАШ, NSS, NTSS-9), так и инструментальный метод ЛДФ для изучения параметров кожной микроциркуляции.

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. В автореферате полностью отражены основные научные положения диссертации.

К работе имеются некоторые замечания, которые не носят принципиального характера. Утверждение, что полученный эффект на улучшение клинических и лабораторных параметров в группе интенсивного лечения колекальциферолом является результатом воздействия только витамина D не является однозначным, так как обусловлено и эффектом снижения массы тела, возможно, увеличением физической активности, т.е. осуществляется через комплекс факторов, и соответственно, отсутствие группы плацебо является ограничением исследования и требует дальнейших научных доказательств. Группа контроля представлена людьми без сахарного диабета, которые могли иметь ранние нарушения углеводного обмена или просто полинейропатию вследствие других причин, что могло вызвать нарушение автономной регуляции микроциркуляторного ответа, особенно в ортостазе и окклюзионном тесте. Хотелось бы расширить вывод 5 и

включить более подробные данные по клиническому улучшению полинейропатии не только признаков, но и симптомов, полученных автором.

Несмотря на низкие уровни витамина D у значительного количества пациентов, уровень паратиреоидного гормона оставался в пределах нормы или только незначительно повышен. Может ли уровень ПТГ быть использован с точки зрения дополнительного маркера компенсации дефицита и/или недостаточности? Хотелось получить пояснение диссертанта.

Интересна точка зрения автора на последующую (после 24 недель) тактику лечения: длительность назначения высоких доз колекальциферола, не наблюдалось ли исчезновение достигнутого эффекта при снижении дозировки препарата. Являются ли опасения о развитии кальцификации сосудов при длительном высокодозном его использовании обоснованными?

Какой формой препарата проводилось лечение? Имеются ли данные о фармакокинетической идентичности и эквивалентом терапевтическом эффекте ежедневного и еженедельного приема препарата?

В целом, работа является актуальным, многогранным исследованием, написана хорошим литературным языком, легко читается, представляет новые данные о возможности применения колекальциферола в комплексном лечении пациентов сахарным диабетом 2 типа, что имеет большую практическую значимость.

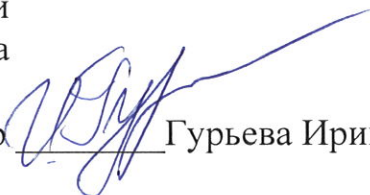
Заключение

Диссертация Степановой Анны Павловны на тему «Диабетическая периферическая полинейропатия и обеспеченность витамином D у больных сахарным диабетом 2 типа: клиничко-патогенетические особенности, возможности терапии колекальциферолом» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Кароновой Т.Л., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для современной эндокринологии научной задачи – поиску новых подходов к профилактике и лечению диабетической периферической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Степановой Анна Павловны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакциях от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.02 – эндокринология.

Официальный оппонент:

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Федеральное бюро медико-
социальной экспертизы»
Министерства труда и социальной
защиты Российской Федерации,
сектор реабилитации и профилактики
инвалидности вследствие
эндокринной патологии и
формирования здорового образа
жизни, заведующая сектором,
доктор медицинских наук, профессор



Гурьева Ирина Владимировна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации (ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России), 127486, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3

Телефон: 8 (499)487-57-11, Факс: 8 (499) 487-81-81

Электронная почта: fbmse@fbmse.ru

Подпись заверяю:

Заместитель руководителя по общим вопросам
ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России, к.т.н.



Жалнина И.Д.

«30» 04 2021 г.

