

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке
и инновационной деятельности
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Северо-Западный государственный
медицинский университет
имени И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации,
доктор медицинских наук профессор

А.В. Силин

2021 г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Степановой Анны Павловны на тему «Диабетическая периферическая полинейропатия и обеспеченность витамином D у больных сахарным диабетом 2 типа: клинико-патогенетические особенности, возможности терапии колекальциферолом», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационное исследование А.П. Степановой посвящено актуальной проблеме современной эндокринологии – профилактике и лечению

диабетической периферической полинейропатии (ДППН). В настоящее время разработаны и применяются в практической работе профилактические и лечебные меры, влияющие на уже известные патофизиологические механизмы развития ДППН. Появление новых данных о патогенезе развития хронических осложнений сахарного диабета диктует необходимость усовершенствования методов диагностики и лечения. К факторам, влияющим на развитие ДППН, можно отнести степень обеспеченности витамином D. Известно, что в настоящее время недостаточность витамина D приобрела характер пандемии. В последние годы активно изучаются внескелетные плейотропные эффекты витамина D: влияние на углеводный обмен, иммунное воспаление, оксидативный стресс, а также развитие эндотелиальной дисфункции. В связи с этим, изучение результатов применения комбинированной терапии у больных сахарным диабетом, включающей препараты витамина D с целью оказания влияния на патогенетические механизмы развития хронических осложнений и улучшения гликемического профиля, представляет большой интерес для науки и практического здравоохранения. Учитывая отсутствие отечественных работ в этой области и противоречивость данных зарубежных исследований, а также многофакторную природу развития ДППН и социальную значимость последствий данного осложнения сахарного диабета, выполненное диссертационное исследование по изучению и оценке роли дефицита витамина D как нового патогенетического фактора развития диабетической периферической полинейропатии при сахарном диабете 2 типа представляется актуальным.

Новизна исследования, полученных результатов и выводов

Автором доказано, что использование колекальциферола в дозе 40 000 МЕ/нед. (эквивалентно приёму 5 714 МЕ в сутки) в комбинированной терапии больных сахарным диабетом 2 типа и ДППН отличается хорошей

переносимостью и сопровождается нормализацией уровня обеспеченности витамином D через 24 недели лечения.

В работе проанализирована динамика маркеров воспаления и цитокинов на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах у больных сахарным диабетом 2 типа. Установлено, что только доза колекальциферола, эквивалентная приёму 5 714 МЕ в сутки, приводит к улучшению показателей воспаления: снижению уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) и повышению уровня интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови.

Доказана значимость компенсации дефицита витамина D в комплексном подходе при лечении ДППН у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. В результате проведенной терапии у больных уменьшились клинические проявления полинейропатии, нормализовался профиль воспалительных маркеров в крови, улучшились показатели микроциркуляции.

Впервые определены оптимальные уровни 25(OH)D (25-гидроксиколекальциферола) в сыворотке крови, при которых можно прогнозировать положительную динамику таких показателей как гликированный гемоглобин (HbA1c), ИЛ-6, ИЛ-10, параметров микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа и ДППН.

Научные положения, выводы и практические рекомендации достоверны и обоснованы, благодаря использованию современных статистических методов обработки полученных данных.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты диссертационной работы подтверждают наличие влияния витамина D на метаболические параметры у больных СД 2 типа. Так, в ходе исследования были получены новые данные о том, что нормализация уровня 25(OH)D в сыворотке крови у больных СД 2 типа и ДППН без изменения основной терапии, приводит к снижению индекса массы тела и уровня HbA1c.

В исследовании показано, что повышение концентрации 25(OH)D у больных СД 2 типа в результате приема колекальциферола в дозе 40 000 МЕ в

неделю в течение 24 недель улучшает профиль воспалительных маркеров в крови, что указывает на возможное влияние дефицита витамина D на развитие аутоиммунных процессов.

Автором установлено, что нормализация уровня 25(OH)D в сыворотке крови на фоне терапии колекальциферолом эквивалентному приёму 5 714 МЕ в сутки в течение 24 недель, приводит к улучшению параметров микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии .

Комплексный подход к оценке результатов использования различных доз колекальциферола дополнительно к основной терапии больных СД 2 типа с ДППН, включающий изучение динамики уровня 25(OH)D в сыворотке крови, биохимических показателей, маркеров воспаления и цитокинов; клиническую оценку динамики неврологического статуса, а также изучение параметров кожной микроциркуляции позволил А.П. Степановой получить новые научные данные о патогенезе ДППН и разработать новые подходы к лечению.

Полученные результаты могут быть использованы в клинической работе врачей общей практики, эндокринологов, неврологов, а также могут быть включены в учебные программы по указанным специальностям.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы, практические рекомендации основаны на достаточном количестве обследованных пациентов, использовании современных методов клинического, инструментального, лабораторного обследования и статистического анализа, что позволяет считать полученные результаты обоснованными и достоверными. Выводы целиком и полностью вытекают из результатов собственных исследований.

Рекомендации по использованию результатов исследования в науке и практике

Результаты диссертационного исследования могут быть рекомендованы к использованию в научной и учебной деятельности кафедр медицинских образовательных учреждений, на курсах и циклах повышения квалификации врачей общей практики, эндокринологов и неврологов, в практическом здравоохранении.

Всем больным СД 2 типа с ДППН необходимо определение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови для своевременного проведения коррекции его дефицита с достижением целевого уровня 25(ОН)D близкого к 40-50 нг/мл. Больным СД2 типа и ДППН рекомендовано проводить терапию колекальциферолом в суточной дозе близкой к 5 000 ЕД минимум в течение 24 недель с целью улучшения гликемического контроля, уменьшения концентрации маркеров воспаления, улучшения показателей микроциркуляции и уменьшения клинических проявлений нейропатии.

Результаты исследования используются в работе поликлиники с КДЦ КНКИЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и внедрены в учебный процесс кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Оценка структуры, содержания, соответствия требованиям, предъявляемым к диссертациям

Диссертационное исследование А.П. Степановой оформлено в полном соответствии рекомендациям Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы результатов исследования, главы обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и четырёх

приложений. Список литературы включает 176 источников, из них 36 отечественных и 140 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 15 рисунками и 20 таблицами.

Во введении А.П. Степановой обоснованы актуальность выбранной темы исследования, чётко сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» автор на основе отечественных и зарубежных исследований раскрывает современное состояние проблемы, указывает на рост распространённости как СД 2 типа, так и недостаточности витамина D, раскрывает роль дефицита витамина D в развитии нарушений углеводного обмена, подробно описывает известные и возможные патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования диабетической полинейропатии.

Во второй главе детально описан дизайн исследования и дана его характеристика: одноцентровое проспективное открытое рандомизированное исследование. В скрининговом отборе для участия в исследовании принимали участие 396 жителей Санкт-Петербурга. После проведённого скрининга в исследование включено 83 участника (67 больных СД 2 типа, и 16 человек без СД). Автором представлен подробный анамнез участников исследования, указаны методы обследования (клинические, лабораторные, инструментальные), описаны методика расчета размера выборки и методы статистической обработки данных.

В третьей главе подробно изложены полученные результаты. Сравнение клинико-лабораторных данных участников исследования с СД 2 типа и без СД показало, что группы сопоставимы по многим рассматриваемым параметрам, но отличаются по данным углеводного обмена. Проведённый сравнительный анализ клинико-anamнестических характеристик и клинико-лабораторных данных у больных СД 2 типа с аналогичными данными лиц контрольной группы показал, что включённые в исследование были однородны по возрасту,

полу, ИМТ, имели однородный спектр сопутствующей патологии (АГ, ИБС, дислипидемия), лечение которых проводилось препаратами из одинаковых фармакологических групп. Также, кроме различий в уровне глюкозы и HbA1c, больные СД 2 типа и лица контрольной группы были сопоставимы по таким лабораторным показателям, как уровень 25(OH)D, маркеры воспаления и цитокины. Клинико-лабораторные характеристики участников через 24 недели приёма колекальциферола в различных дозах были сопоставлены с исходными данными. В результате был определен оптимальный уровень 25(OH)D в сыворотке крови, при котором происходит улучшение изученных лабораторных показателей (HbA1c, ИЛ-6, ИЛ-10) и параметров микроциркуляции.

В четвертой главе проведен детальный анализ полученных данных, выполнено сопоставление с результатами других авторов, обоснованы научные положения проведённого исследования. Основной вывод: увеличение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови без коррекции сахароснижающей и сопутствующей терапии было ассоциировано с улучшением метаболических параметров, маркеров воспаления, параметров микроциркуляции и клинических проявлений ДППН со снижением степени выраженности неврологического дефицита через 24 недели приёма колекальциферола.

Автореферат диссертации полностью отражает основное содержание диссертации.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на региональных, национальных и международных съездах и конференциях. По теме диссертации опубликовано 5 работ, в том числе 3 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Принципиальных замечаний и вопросов по представленному диссертационному исследованию нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Степановой Анны Павловны на тему: «Диабетическая периферическая полинейропатия и обеспеченность витамином D у больных сахарным диабетом 2 типа: клинко-патогенетические особенности, возможности терапии колекальциферолом», выполненная под руководством доктора медицинских наук Кароновой Татьяны Леонидовны и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение одной из актуальных задач современной эндокринологии – уточнение патогенеза и разработка комплексного лечения с использованием оптимальных доз колекальциферола диабетической периферической полинейропатии.

Диссертационная работа Степановой Анны Павловны по актуальности, научной новизне, практической значимости, объёму проведённых исследований, обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и практических рекомендаций полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335 и постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. №1168), а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им.И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения (протокол № 5 от 15.04.2021 года).

Заведующий кафедрой эндокринологии
им. акад. В.Г. Баранова
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Минздрава России

доктор медицинских наук профессор



Н.В. Ворохобина
Т.С. Шелева
« 19 апреля 2021 г. »

Н.В. Ворохобина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

+7 (812) 303-50-00; +7 (812) 303-50-51

E-mail: rectorat@szgmu.ru

19 апреля 2021 г.