

## ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры терапии и общей  
врачебной практики Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
"Приволжский исследовательский медицинский университет"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России)  
Занозиной Ольги Владимировны  
на диссертацию Стефаненко Артема Вадимовича  
на тему: «Особенности течения и лечебная тактика у больных с диабетическими  
микроангиопатиями»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 3.1.18. Внутренние болезни

### Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Стефаненко А.В. посвящена изучению микрососудистых осложнений сахарного диабета (СД) 2 типа, представляющих одну из наиболее актуальных проблем современной медицины. Широкая распространённость сахарного диабета 2 типа, раннее формирование микро- и макрососудистых осложнений вследствие глюкозо- и липотоксичности, формирование порочного круга метаболических нарушений, приводящих к развитию синдрома взаимного отягощения, особенно у лиц старшего возраста и при длительном течении заболевания, способствуют ранней инвалидизации пациентов, снижению качества жизни и уменьшению её продолжительности. Диабетические микрососудистые осложнения (включая нефропатию, ретинопатию, нейропатию) являются серьезным социально-экономическим бременем системы здравоохранения. Несмотря на многочисленные проведенные

исследования в этой области, целый ряд аспектов проблемы микрососудистых осложнений при СД 2 типа требует продолжения исследований. Требуют уточнения особенности сочетаний различных вариантов микрососудистых осложнений СД 2 типа между собой и с макрососудистыми осложнениями, взаимосвязь с демографическими и клинико-лабораторными параметрами, возможности применения новых методов диагностики, направленных на выявление диабетических осложнений на ранних стадиях. Крайне важно прогнозировать развития так называемых « поздних » микрососудистых осложнений.

Лечение больных с микрососудистыми осложнениями диабета представляет крайне актуальную и сложную задачу. Учитывая существование нового класса сахароснижающих препаратов (глифлозинов), принимая во внимание наличие плеотропных эффектов препаратов данного класса , целесообразно применять их на ранних этапах развития осложнений, в частности, диабетической нефропатии, оценив их органопротективные возможности в ограничении развития и прогрессирования

В комплексном лечении болевой формы диабетической полинейропатии, учитывая накопленный опыт применения метода перинеурального введения лекарственных препаратов, целесообразно оценить возможности применения под ультразвуковым контролем в качестве компонента комбинированной лечебной тактики при диабетической полинейропатии метилпреднизолона.

Таким образом, диссертационное исследование Стефаненко Артёма Вадимовича является абсолютно актуальным и обоснованным.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Автором проанализирован значительный объем современных литературных источников по обсуждаемой теме, определены вопросы диагностики и лечения, требующие уточнения. Разработан следующий дизайн исследования: проспективное наблюдение проводилось за 122 больными с СД 2 типа длительностью не менее 7 лет в течении  $11,8 \pm 4,2$  месяца. Было предусмотрено

проведение двух суб-исследований, носивших перекрестный характер. Наряду с тщательным клиническим описанием использованы современные лабораторные методы диагностики: общеклинические и биохимические лабораторные тесты, иммуноферментный анализ (уровень инсулина, высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, сосудистый эндотелиальный фактор роста, цистатин С), инструментальные методы (электронейромиография, офтальмоскопия, ультразвуковое исследование нервов, эхокардиография; дуплексное ультразвуковое сканирование периферических артерий).

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе Microsoft Excel 2007 с использованием параметрических и непараметрических методик, рекомендуемых для статистического анализа исследований в сфере медицины (Петри А., Сабин К., 2021). Сформулированные выводы подтверждают выполнение задач работы

#### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Достоверность полученных данных основывается на достаточном клиническом материале (122 больных с СД 2 типа и 40 практически здоровых лиц, которые были сравнимы с основной группой по полу и возрасту, продолжительность наблюдения за больными –  $11,8 \pm 4,2$  месяца), на применении современных клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследования, соответствующих целям и задачам диссертационной работы, а также применении актуальных методик статистического анализа. Объем проведенных исследований достаточный, что позволяет решить поставленные задачи и обосновать основные выводы диссертации, которые соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации вытекают из собственных исследований.

Новизна исследования заключается в том, что автором были определены разнообразные многосторонние связи микрососудистых осложнений с

особенностями течения диабета, демографическими и клинико-лабораторными особенностями больных, выявлены факторы риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений при СД 2 типа.

Впервые установлена зависимость ультразвуковых характеристик малоберцового нерва от характера течения СД 2 типа и различных клинико-лабораторных особенностей больных. Установлена возможность использования ультразвукового исследования периферических нервов в диагностике диабетической полинейропатии и прогнозировании ее течения.

Показаны благоприятные эффекты применявшихся в исследовании различных лечебных подходов на клинико-инструментальные проявления диабетической полинейропатии, в т.ч. на фоне перинеурального введения метилпреднизолона под ультразвуковым контролем.

Установлено наличие ренопротекторной эффективности дапаглифлозина у лиц с диабетической нефропатией на доклинических ее стадиях. Впервые установлены критерии прогнозирования эффективности органопротекторной терапии у лиц с микрососудистыми осложнениями при СД 2 типа.

Материалы диссертации были представлены на Международных медицинских форумах Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 2022, 2024), Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (г. Москва, 2023), X (XXIX) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (г. Москва, 2023) на научно-практической конференции «Инновации в эндокринологии – 2024» (г. Санкт-Петербург, 2024), V (XXX) Национальном конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии (ИТЭ – 2024)» (г. Москва, 2024).

Апробация диссертационной работы состоялась на межкафедральном заседании кафедр внутренних болезней № 2, внутренних болезней № 1, внутренних

болезней № 4 ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, протокол № 5 от 30 октября 2024 года.

Научные положения, представленные в диссертации, изложены в опубликованных в 10 печатных работах, из них 4 статьи в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

#### **Значение полученных результатов для науки и практики.**

Полученные в диссертационной работе результаты позволили установить наличие тесных взаимосвязей микрососудистых осложнений СД 2 типа, установить факторы риска развития / прогрессирования различных вариантов микрососудистых осложнений и прогнозировать эффективность органопротекторной терапии у лиц с микрососудистыми осложнениями при СД 2 типа.

Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений Донецкой Народной Республики – отделение эндокринологии ГБУЗ ДНР «Центральная городская клиническая больница № 3 г. Донецка», отделение микрохирургии глаза Республиканского центра травматологии, ортопедии и нейрохирургии г. Донецка, отделений неврологии и эндокринологии Центральной клинической больницы с поликлиникой г. Донецка (в настоящее время ГБУЗ ДНР «Городская клиническая больница № 7 г. Донецка»), а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней №1 и внутренних болезней № 2, ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России

#### **Содержание работы, ее завершенность и оформление**

Диссертация изложена на 205 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 3 разделов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает

217 источников, среди которых 83 зарубежных. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 14 таблицами.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы исследования, указаны цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, изложены методология и методы исследования, положения диссертации, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов работы, внедрение в практику, отражён личный вклад автора и количество публикаций.

Первая глава традиционно посвящена обзору литературы. Изложены вопросы эпидемиологии, патофизиологии и лечения сахарного диабета 2 типа

Перечислены основные микрососудистые осложнения при сахарном диабете 2 типа, рассмотрены вопросы распространённости, сочетания микрососудистых осложнений с формированием синдромов взаимного отягощения, например, нефроретинального синдрома, нефрокардиального синдрома. Более подробно изложены современные представления о патогенезе диабетической дистальной полиневропатии, её проявлениях, способах диагностики, среди которых особое место среди которых уделяется возможностям ультразвукового исследования периферических нервов при диабетической периферической нейропатии. Проведена оценка современных методов медикаментозной терапии, с акцентом на недостатки и побочные действия препаратов, в связи с чем в качестве дополнения к лечебным мероприятиям существует опыт использования малоинвазивных воздействий (чрескожная электрическая или электромагнитная стимуляция, перинеуральное введение растворов под ультразвуковым контролем для уменьшения отека, сдавления и воспаления нерва), а также хирургическое вмешательство для декомпрессии нерва. Соискатель приводит литературные данные об эффективности перинеурального введения лекарственных препаратов, аргументированно обосновывает возможность применения метилпреднизолона в качестве компонента

комбинированной лечебной тактики при дистальной диабетической полиневропатии.

Во второй главе «Материал и методы» представлена достаточно подробная клинико-лабораторно-инструментальная характеристика включенных в исследование больных, описан и графически представлен дизайн исследования, подробно изложены методы обследования, использованные в работе. В исследование были включены 122 больных с СД 2 типа длительностью не менее 7 лет. Продолжительность наблюдения за больными была  $11,8 \pm 4,2$  месяца. Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц, которые были сравнимы с основной группой по полу и возрасту. Показано, что у 50% пациентов различные микрососудистые осложнения диабета присутствовали в различных комбинациях.

Впоследствии из 122 пациентов 104 больных были включены в проспективное исследование, состоящее из двух суб-исследований, носивших перекрестный характер. Первое из них включено 62 пациента) – открытое проспективное рандомизированное исследование – было посвящено изучению эффективности дапаглифлозина у больных с микрососудистыми осложнениями СД 2 типа. Второе (включено 98 пациентов) – не было рандомизированным, в нем изучались различные варианты лечебных стратегий у больных с диабетической полинейропатией.

При характеристике методов исследования автором использован широкий спектр методик, который включал общеклинические, биохимические и иммуноферментные исследования (определение параметров гликемии, липидемии, азотемии, урикемии, уровней биомаркеров, определение альбумин-креатининового соотношения мочи); инструментальные (оценка вибрационной и тактильной чувствительностей, офтальмоскопия, УЗИ периферических нервов, эхокардиография; дуплексное ультразвуковое сканирование периферических артерий) и статистические методы. Отдельного внимания заслуживает

применение не имеющего широкого применения и не до конца изученного метода ультразвуковой диагностики диабетической полинейропатии.

Третья глава диссертации посвящена клинико-лабораторным и клинико-инструментальным сопоставлениям у больных с сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией и диабетической ретинопатией. Автором определена связь выраженности диабетической нефропатии и диабетической ретинопатии с возрастом, уровнем АД, давностью диабета, значениями гликемии и инсулинорезистентности, структурно-функциональными параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования. Также отмечено, что при нарастании ХБП возрастало число лиц, имевших, в частности, диабетическую ретинопатию, подтверждая существование нефроретинального синдрома, и дистальную полиневропатию.

Четвертая глава посвящена оценке клинико-лабораторных и клинико-инструментальных особенностей у больных с сахарным диабетом 2 типа с диабетической полинейропатией, определены факторы риска прогрессирования микрососудистых осложнений при диабете. В исследовании продемонстрирована тесная связь между клиническими особенностями ДПН и сонографическими характеристиками малоберцового нерва, а также связи с возрастом, давностью диабета, уровнями гликемии и инсулинорезистентностью, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, гиперурикемией, наличием артериальной гипертонии и макрососудистых осложнений СД2, а также с уровнями провоспалительных цитокинов. Тесные связи сонографических характеристик малоберцового нерва с клиническими особенностями дистальной диабетической полинейропатии позволяют рассматривать ультразвуковое исследование малоберцового нерва в качестве одного из возможных доступных и информативных методов диагностики (в том числе на ранних, бессимптомных или малосимптомных, этапах) и прогнозирования течения полиневропатии при СД 2 типа.

Проведенный анализ позволил автору обосновать факторы риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений.

В пятой главе диссертационного исследования автором проведена оценка лечения больных с микрососудистыми осложнениями при СД 2 типа с целью органопротекции при использовании базисной терапии (в частности, при применении ингибиторов SGLT2). Продемонстрированы рено- и кардиопротективные эффекты дапаглифлозина, однако относительно ретинопатии и полиневропатии органопротективного эффекта не получено.

Отдельного внимания заслуживают результаты использования у лиц с симптоматикой компрессии малоберцового нерва методики периневрального введения глюкокортикоидов под ультразвуковым контролем. Было доказано, что применение данного метода сопровождалось значительным и устойчивым (до 6 месяцев) уменьшением клинических проявлений и улучшением ультразвуковых характеристик нерва.

На основании представленных данных статистической обработки выделены критерии прогнозирования эффективности органопротекторной терапии у лиц с СД 2 типа с микрососудистыми осложнениями.

Украшением данного исследования является представленный клинический случай, прекрасно иллюстрированный фотографией, где отражена положительная динамика структуры малоберцового нерва (по данным ультразвукового исследования) спустя 12 месяцев после лечения (улучшение архитектоники нерва).

В заключении автором был проведен анализ и обсуждение полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Следует сказать, что каждую главу своего исследования автор предваряет кратким вступлением и завершает кратким резюме.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

## Замечания

В процессе рецензирования диссертации хотелось бы высказать несколько замечаний, не являющиеся принципиальными и влияющими на общее позитивное впечатление от работы.

1. Главы, включающие основные результаты исследования, несколько перегружены таблицами. Целесообразно было бы часть из них представить в виде рисунков.

2. В работе встречаются некоторая неточность терминологии (ХБП и почечная недостаточность, субклиническая и доклиническая стадия диабетической нефропатии), стилистические ошибки, значение  $p$  - лучше указывать с точным значением.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В то же время, в порядке обсуждения, хотелось бы получить от диссертанта ответы на следующие вопросы:

1. Автор указывает целевые цифры HbA1C в пределах 6,5-7,0 %. Были ли они одинаковыми для всех больных? Были ли они одинаковыми для всех больных? Учитывались ли сердечно-сосудистая патология и возраст для постановки конечных целей по HbA1C?

2. Какие побочные эффекты перинеурального введения метилпреднизолона были отмечены у Ваших больных? Не сопровождалось ли его введение ухудшением контроля гликемии, и если нет, то как это можно объяснить?

## **Заключение о соответствии диссертации критериям**

### **«Положения о присуждения учёных степеней»**

Диссертационная работа Стефаненко Артема Вадимовича на тему: «Особенности течения и лечебная тактика у больных с диабетическими микроангиопатиями», выполненная под руководством д.м.н., профессора А. Э. Багрия, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченной самостоятельной научно-квалифицированной работой, содержащей решение актуальной научной задачи - установление факторов риска развития и прогрессирования диабетических микрососудистых осложнений и разработка критериев прогнозирования эффективности органопротекторной терапии у больных СД2 типа

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 16.10.2024 №1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Стефаненко Артем Вадимович заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Даю согласие на размещение моих персональных данных в информационно-коммуникационной сети «Интернет» в целях осуществления действий, необходимых для проведения защиты указанной диссертации, в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации в части присуждения ученых степеней.

Официальный оппонент:

профессор кафедры терапии и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, доцент,

Ольга Владимировна Занозина

« 30 » января 2026 г.

Адрес: 603005, РФ, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 Тел.: Тел.: +7 (812) 303-50-00; факс: (812) 303-50-35 e-mail: tovpr@pimunn.net

Официальный оппонент профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, д-р мед. наук, доцент

Ольга Владимировна Занозина

Занозина О.В. согласна на автоматизированную обработку персональных данных.

Подпись доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России

Ольги Владимировны Занозиной заверяю

Ученый секретарь Ученого Совета  
«Приволжского исследовательского  
медицинского университета»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
к.б.н., доцент



Юлия Андреевна Сорокина

« 30 » января 2026 г.