

## ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук (3.1.19. Эндокринология), профессора, заведующего кафедрой эндокринологии Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Демидовой Татьяны Юльевны на диссертационную работу Хамидуллиной Земфиры Закиевны «Течение и исходы COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленной гипергликемией», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по специальности 3.1.19. – Эндокринология

### Актуальность избранной темы

Сахарный диабет (СД) представляет собой значимый фактор, усугубляющий течение новой коронавирусной инфекции (НКИ), и оказывает существенное влияние на её исходы. Всемирная организация здравоохранения признала COVID-19 инфекционной пандемией, а сахарный диабет 2 типа (СД2) - неинфекционной пандемией, что проявляется лавинообразным увеличением его распространённости во всем мире. Сочетание двух эпидемий является неблагоприятным в отношении прогноза для пациента. Так, СД увеличивает тяжесть инфекционного процесса, что связано с наличием предшествующей эндотелиальной дисфункции, нарушениями в иммунной системе и хронической гиперцитокинемией. В свою очередь, коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром 2, способствует увеличению уровня гликемии, что может привести к острым гипергликемическим состояниям. Многочисленные данные

исследований из различных стран подтвердили, что пациенты с COVID-19 и СД имеют более высокую потребность в госпитализации в отделения интенсивной терапии, нуждаются в респираторной поддержке и демонстрируют повышенный уровень смертности по сравнению с пациентами без СД.

Появились данные о впервые выявленной гипергликемии (ВВГ) на фоне новой коронавирусной инфекции, что могло быть обусловлено рядом факторов: стресс, снижение физической активности в режиме самоизоляции, переизбыток, повышение контринсулярных гормонов, снижение чувствительности к инсулину, активная терапия глюкокортикостероидами. Так же, как и пациенты с установленным ранее СД, пациенты с ВВГ имели повышенные риски неблагоприятного течения и исходов COVID-19.

В силу невозможности точной верификации нарушения углеводного обмена (НУО) в остром периоде НКИ, необходимо долгосрочное наблюдение за пациентами с ВВГ в отдаленном постковидном периоде и проведение точной диагностики и классификации НУО.

С учётом сказанного, представляются актуальными исследования, расширяющие представление о течении и исходах НКИ у пациентов с СД2 и с ВВГ в остром и в отдаленном постковидном периоде.

Диссертационная работа Хамидуллиной З.З. посвящена изучению течения и исходов COVID-19 у пациентов СД2 и ВВГ, определению предикторов летальных исходов в остром периоде, а также анализ сердечно-сосудистых рисков и состояния углеводного обмена в отдалённом постковидном периоде.

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

Научные положения, выводы, практические рекомендации, представленные в диссертации Хамидуллиной З.З., являются обоснованными и достоверными, основаны на изучении первичной документации большого

числа (N=2504) госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Дизайн исследования отражает все его этапы, критерии включения и исключения понятны и однозначны. В работе прослеживается этапность, когда из всего массива полученных данных автор выделяет наиболее значимые и достоверные результаты, применяя для этого многофакторный регрессионный анализ и ROC-анализ.

Отдельно следует отметить, что при статистической обработке данных автором для эквивалентности распределения по выбранным ключевым характеристикам групп сравнения и устранения систематической ошибки отбора применялся метод сопоставления показателей соответствия (Propensity Score Matching, PSM).

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Диссертантом на большой выборке пациентов проанализирован широкий спектр показателей и определены факторы, ассоциированные с летальным исходом у пациентов с СД2, госпитализированных по поводу COVID-19. При этом проведена сравнительная оценка чувствительности и специфичности каждого фактора, определяющего степень тяжести инфекции у пациентов с СД2. Установлены предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с впервые выявленной гипергликемией в остром периоде заболевания.

Необходимо отметить, что автором впервые определены пороговые значения уровня глюкозы в венозной плазме в острый период COVID-19 и индекса массы тела, ассоциированные с повышенным риском развития СД2 в постковидном периоде. Установлена частота сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев наблюдения после выписки из госпиталя у пациентов, перенесших первую волну COVID-19.

Новыми являются полученные Хамидуллиной 3.3. данные об отрезных точках предикторов неблагоприятного течения и исходов COVID-19 у пациентов с СД2 и ВВГ.

Резюмируя полученные в ходе исследования данные, Хамидуллина З.З. разработала прогностическую модель развития НУО у пациентов, перенёсших НКИ.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Большая теоретическая значимость представленной диссертации состоит в выявлении значимых предикторов летальности у пациентов с СД2 и ВВГ, госпитализированных по поводу COVID-19, а также развития СД2 и предиабета в отдаленном постковидном периоде у пациентов с ВВГ в острой фазе коронавирусной инфекции.

Исследование Хамидуллиной З.З. подводит теоретическую базу клинического и лабораторно-инструментального профиля пациентов с СД2 и с ВВГ, для учёта в клинической практике при оказании помощи пациентам с НКИ. Таким образом, результаты работы могут быть использованы для совершенствования алгоритмов диагностики, лечения и амбулаторного наблюдения пациентов с НКИ с предсуществующим СД2 и с ВВГ, для профилактики сердечно-сосудистых событий в постковидном периоде.

Практическая значимость диссертации состоит в разработке прогностической модели развития СД2 и предиабета, которая может быть использована для прицельного поиска лиц высоко риска НУО в отдалённом постковидном периоде.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология: п. 4. Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа фундаментальных и прикладных исследований; п. 5. Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов

исследования и современных технологий; п. 7. Разработка методов профилактики, выявления и эпидемиологии эндокринных заболеваний, системы диспансерного наблюдения за больными, страдающими эндокринными заболеваниями; п. 8. Системы сбора, обработки и анализа статистических данных; регистры больных с заболеваниями эндокринной системы; фармакоэкономические аспекты медицинской помощи; п. 9. Системы интеллектуального анализа данных для мониторинга и совершенствования научно-исследовательских процессов, современные информационные технологии в оптимизации диагностики, лечения и профилактики эндокринных заболеваний.

**Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 1 иная публикация по результатам исследования, 1 база данных, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

**Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа выстроена по классическому плану на 145-ти страницах машинописного текста, включает разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы.

Иллюстративный материал представлен в виде 38 таблиц и 14 рисунков, что является достаточным и не перегружает работу визуально. Список использованной литературы включает 233 источника: 61 отечественных и 172 зарубежных.

Во введении актуализирована тема исследования и раскрыта степень её разработанности, представлена цель и задачи исследования, отражена научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы, изложены методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, соответствие диссертации паспорту научной специальности, степень достоверности и апробация результатов, внедрение результатов исследования в практику, личный вклад автора, публикации по теме диссертации, структура и объем диссертации.

В главе 1 автором представлен анализ литературы, позволяющий в полной мере оценить современное состояние проблемы. Представлены сведения об основных патогенетических механизмах развития НКИ. Отражена роль предсуществующего хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции и нарушений в иммунной системе у пациентов с СД2 в развитии цитокинового шторма. Приведены научные литературные данные о роли SARS-CoV-2 в развитии нарушений углеводного обмена. Обзор написан грамотно, хорошим литературным языком.

В главе 2 описаны материалы и методы научного исследования. Представлен подробный дизайн исследования, дано полное описание характеристик исследуемой группы. Автором применены современные методы статистической обработки результатов, принятые в медико-биологических исследованиях. Количество участников исследования достаточно для качественного статистического анализа и обоснования выводов.

Результаты собственных исследований представлены в главе 3, логично изложенной в виде разделов, в первом из которых приведены результаты исследования в острую фазу COVID-19: клинико-anamnestическая и лабораторно-инструментальная характеристика

пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, сравнение групп госпитализированных пациентов с СД2 и без СД2, а также с нормогликемией, впервые выявленной гипергликемией и СД2. Проведен анализ госпитальной смертности пациентов с СД2, в том числе с использованием метода сопоставления показателей склонности PSM, который позволил установить предикторы летального исхода и их пороговые значения для пациентов с СД2 и ВВГ.

Во втором разделе главы 3 представлены результаты динамического наблюдения через 12 месяцев после госпитализации с COVID-19. Проведена оценка отдаленного постковидного периода, где изучалась структура госпитализаций, сердечно-сосудистых событий и смерти.

Третий раздел главы 3 посвящен нарушениям углеводного обмена в отдалённом постковидном периоде. Обращает на себя внимание длительный период наблюдения за пациентами, медиана которого составила 526 дней. В данном разделе автор выявляет предикторы НУО после перенесенной НКИ.

Заключительный раздел главы 3 посвящён разработке прогностической модели развития НУО в отдалённом периоде COVID-19, где в качестве предикторов были использованы показатели, которые показали достоверные отличия в группах пациентов с нормогликемией и впервые выявленной гипергликемией.

Глава «Обсуждение» содержит сопоставление собственных данных с данными отечественных и зарубежных исследователей. Содержание раздела свидетельствует о глубоком понимании автором изучаемой проблемы, о детальной оценке результатов проведенного исследования.

В результате проведённой работы автором сформулированы выводы, соответствующие цели и задачам исследования, а также практические рекомендации, имеющие чёткую клиническую направленность. Представленные выводы и практические рекомендации соответствуют данным, изложенным в диссертации, логично вытекают из результатов исследования, обоснованы и достоверны.

## **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат объективно передаёт основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ. Стил ь изложения грамотный, логичный, доступный для восприятия содержания работы. Положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертационной работе, полностью отражены в автореферате, изложенном на 25 страницах.

## **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация оформлена в полном соответствии с необходимыми требованиями и отличается актуальностью. К достоинствам диссертации можно отнести последовательный подробный статистический анализ с выявлением пороговых значений.

В ходе рецензирования диссертации Хамидуллиной З.З. выявлены некоторые опечатки, что не является критичным и не уменьшает ценности работы. Принципиальных замечаний к изложенным материалам исследования нет.

## **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Хамидуллиной Земфиры Закиевны на тему: «Течение и исходы COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленной гипергликемией», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по изучению течения и исходов COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленной гипергликемией, имеющей существенное значение для эндокринологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.

