

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни), профессора, профессора кафедры эндокринологии и внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Стронгина Леонида Григорьевича 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 ученой 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

Пандемия COVID-19 стала подлинным вызовом для современного человечества, породившим многочисленные не только медико-социальные, но и политические проблемы. Высокая смертность и большой поток тяжелых больных в стационары, которые были особенно характерны для первых волн коронавирусной инфекции, во многом обусловлены высокой степенью коморбидности этих пациентов. Сахарный диабет (СД) как сопутствующее заболевание при COVID-19 рассматривается в качестве одного из значимых факторов риска развития неблагоприятных исходов вследствие более тяжелого течения инфекции в условиях нарушений гликемии. Широкая распространенность такой сочетанной патологии и характерная для нее высокая смертность, превышающая, по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации, 15%, определяют необходимость глубокого изучения ее клинико-патогенетических особенностей. К проблеме сочетания COVID-19 и СД тесно примыкает проблема гипергликемии у пациентов с отсутствием

анамнестических данных о СД. Несмотря на многочисленные исследования, при ведении таких пациентов сохраняются сложность дифференциации генеза гипергликемии (СД, стресс-индуцированная, обусловленная фармакотерапией), нечеткость критериев прогноза и рекомендаций по методам коррекции. Нет полной ясности о роли СД и впервые выявленной гипергликемии в формировании риска постковидных нарушений, касающихся как нарушений углеводного обмена, так и других, важнейших неинфекционных заболеваний. Соответственно, нет и общепринятых подходов к их прогнозированию. В силу этого, диссертационная работа З.З. Хамидуллиной, сфокусированная на оценке прогностической значимости разных вариантов нарушений углеводного обмена у больных COVID-19, несомненно, является актуальной.

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

Диссертация Хамидуллиной З.З. выполнена на достаточном научно-методическом уровне. Автором проведен глубокий анализ актуальности научной проблемы на основании мировых и отечественных литературных данных, что позволило сформулировать цель и задачи исследования. Работа представляет собой наблюдательное исследование, проведенное в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики. В исследование включены 2465 пациентов, находившихся на стационарном лечении в инфекционном госпитале по поводу COVID-19 с 16.04.20 по 31.01.21, которые не подходили под критерии исключения. Сформированная таким образом выборка является репрезентативной региональной субпопуляцией госпитализированных больных COVID-19 означенного периода. Согласно дизайну, исследование выполнено в 2 этапа: анализ влияния различных клинико-лабораторных показателей на тяжесть течения и летальность COVID-19 при наличии СД 2 типа и впервые выявленной гипергликемии. На втором этапе 2312 выписанных пациентов наблюдались в

течение 12 месяцев для определения прогностической значимости клинических и лабораторно-инструментальных характеристик, оцененных в период госпитализации. Очевидно, что такое построение исследования является типичным при решении задач такого рода. Выбранные клинические, лабораторные и инструментальные методы диагностики являются валидными. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием современных методов и программ.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании Хамидуллиной З.З., следует считать обоснованными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Рецензируемая работа отличается научной новизной. Результаты, ее содержащие, могут быть сгруппированы следующим образом:

1. На большом региональном материале госпитализированных больных COVID-19 показано, что наличие СД 2 типа ухудшает прогноз выживаемости пациентов не только в связи с более старшим возрастом и коморбидностью, но и имеет независимое прогностическое значение, что подтверждено применением статистического метода псевдорандомизации.
2. Определены независимые предикторы и построена оригинальная математическая модель прогноза летального исхода у больных СД 2 типа, включающая индекс коморбидности, показатели воспаления и уровень гликемического контроля.
3. Установлено, что у более чем 44% госпитализированных больных COVID-19 с отсутствием гликемических нарушений в анамнезе концентрация глюкозы крови превышала уровень нормогликемии по критериям ВОЗ, а через 12 месяцев у пациентов с впервые выявленной гипергликемией (ВВГ) диагностированы СД 2 типа (4,95%) и предиабет (3,24%), что в три раза чаще, чем у пациентов, у которых в остром периоде наблюдалась нормогликемия. Факторами риска гликемических нарушений в постковидном периоде

являются гипергликемия $>8,6$ ммоль/л и ожирение в период госпитализации. На основании этих факторов была построена оригинальная прогностическая модель.

4. Показано, что госпитальная летальность у больных COVID-19 с ВВГ более чем в 9 раз выше по сравнению с нормогликемическими пациентами. Однако, значимость уровня гликемии в этом аспекте статистически не была подтверждена.

Достоверность полученных результатов определяется корректно собранным клиническим материалом, соответствующим поставленным цели и задачам, применением современных методов исследования и статистической обработки данных.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационной работы Хамидуллиной З.З. представляют значительный научный интерес, поскольку расширяют имеющиеся данные о предикторах тяжелого течения и летального исхода COVID-19 у пациентов с СД2 и ВВГ, а также о рисках сердечно-сосудистых событий и нарушений углеводного обмена в постковидном периоде.

Практическая значимость результатов работы заключается в возможности их использования для совершенствования алгоритмов диагностики, лечения и амбулаторного наблюдения пациентов с COVID-19 в сочетании с предсуществующим СД2 и ВВГ.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа по сформулированным цели, задачам и полученным результатам соответствует пунктам 5 и 7 паспорта научной специальности 3.1.19. Эндокринология.

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

Все основные результаты работы опубликованы. Общее количество печатных работ 11, среди которых: 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 международном издании, индексируемом в Scopus; свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623745.

Материалы исследования доложены на российских и международных научных форумах и известны в кругу специалистов по данной проблематике.

Структура и содержание диссертации

Диссертация написана по традиционной схеме, изложена на 145 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результаты собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список цитируемой литературы состоит из 233 источников, из которых 61 отечественных и 172 зарубежных. Диссертация содержит 38 таблиц и 14 рисунков, и здесь нельзя не отметить хорошее качество графического представления статистических данных.

Во введении изложено развернутое обоснование актуальности исследования, 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 достаточной мере оценить современное состояние проблемы. Обзор написан грамотно, в научном стиле. Представлены сведения об основных патогенетических механизмах развития коронавирусной инфекции. Отражено неблагоприятное влияние СД 2 типа на течение и прогноз COVID-19, в том числе в постковидном периоде. Подробно рассмотрены данные о ВВГ, ее частоте и этиологической структуре. Приведены научные литературные данные о роли SARS-CoV-2 в развитии нарушений углеводного обмена. Обзор исключительно современный, что обусловлено также и новизной области, в которой находится тема диссертации. Сожаление лишь вызывает отсутствие в библиографии ссылок на консенсус РАЭ по контролю гипергликемии (2022).

В главе 2 описаны материалы и методы научного исследования. Представлен подробный дизайн исследования, отлично отраженный графически, и дано полное описание процесса формирования исследуемых групп пациентов. Автором четко охарактеризованы современные валидные методы статистической обработки результатов, использованные в работе.

Глава 3 содержит результаты собственных исследований, состоящая из 4 разделов, последовательно отражающих ход исследования. Первый раздел «Результаты исследования в острую фазу COVID-19» содержит клиническую характеристику госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией с последующим сравнительным анализом клиничко-anamнестических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с СД2 и без СД2, а также у пациентов с нормогликемией впервые выявленной гипергликемией и СД2. Также в этом разделе проведен анализ госпитальной смертности у пациентов с СД2 и с ВВГ с установлением пороговых значений для независимых предикторов летального исхода.

В разделе 2 «Результаты динамического наблюдения через 12 месяцев после госпитализации с COVID-19» третьей главы проведен анализ структуры госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, по причине заболеваний, не относящихся к сердечно-сосудистым, сердечно-сосудистых событий и смерти в отдаленном постковидном периоде.

Третий и четвертый разделы посвящены оценке и анализу состояния углеводного обмена с последующей разработкой прогностической модели развития нарушений гликемии в отдалённом периоде COVID-19.

В главе «Обсуждение» логично и последовательно разбираются полученные результаты, проводится сравнение собственных данных с данными отечественных и зарубежных исследователей. В заключении кратко суммируются полученные в диссертационном исследовании результаты.

Выводы отражают результаты работы и соответствуют задачам.

Практические рекомендации основаны на данных, полученным в результате диссертационного исследования.

Список литературы оформлен корректно.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации, выполнен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Работа характеризуется рядом достоинств, в числе них: актуальность и практическая значимость темы, продуманная логичная структура содержания, большой объем выборки и достаточные сроки амбулаторного наблюдения, применение современных методов статистического анализа данных.

Существенных замечаний по работе нет. Имеющиеся недостатки не являются принципиальными, не нарушают внутреннюю логику работы и не ставят под сомнение достоверность ее положений, выводов и рекомендаций.

При знакомстве с этой интересной работой возникли вопросы:

1. Группа ВВГ, сформированная по критериям, принятым в работе, составила более 40% всей выборки больных COVID-19. Очевидно, что эта группа является гетерогенной в том числе и по уровню гипергликемии. Представляет интерес распределение значений гипергликемии, и, в частности, доля пациентов с концентрацией глюкозы крови $> 7,8$ ммоль/л, которая является распространенным критерием госпитальной гипергликемии, и $> 10,0$ ммоль/л, которая рассматривается в качестве показателя к началу коррекции ВВГ?

2. Как можно интерпретировать тот установленный в исследовании факт, что, хотя наличие ВВГ четко связано с значительно более высокой госпитальной летальностью, уровень гликемии внутри группы ВВГ на данный показатель влияния не оказывает?

3. В обзоре литературы детально показана роль терапии глюкокортикоидов в генезе ВВГ. А каково их место в проведенном диссертационном исследовании?

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 законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи по прогнозированию 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. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Хамидуллина Земфира Закиевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 3.1.19. Эндокринология.

Официальный оппонент
Профессор кафедры эндокринологии и
внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ»
Минздрава России, доктор медицинских наук
(3.1.18. Внутренние болезни), профессор


Стронгин Леонид Григорьевич

Согласен на обработку
моих персональных данных
«31» марта 2025 г.


Стронгин Леонид Григорьевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Стронгина Л.Г. заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России, кандидат
биологических наук, доцент


Ю.А. Сорокина

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1

Телефон: +7 (831) 422-20-00, E-mail: rector@pimunn.net

Web-сайт: <https://pimunn.ru/>