

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
заведующей кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России**

Демидовой Татьяны Юльевны

на диссертационную работу Головатюк Ксении Андреевны
«Обеспеченность витамином D в период пандемии новой коронавирусной
инфекции и возможность применения колекальциферола в составе
комплексной терапии COVID-19», представленной к защите
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.19. Эндокринология

Актуальность темы диссертационного исследования

Результаты исследований последних лет показали важную роль витамина D в поддержании здоровья костной ткани. Однако, в мировой литературе появляется все больше данных, указывающих на более широкий спектр его функций в организме. Так, ряд наблюдательных исследований продемонстрировал наличие ассоциации низкого уровня обеспеченности витамином D развитием с предиабета, сахарного диабета, ожирения и метаболического синдрома в целом. С другой стороны, наличие рецепторов витамина D и экстраренальной конверсии 25(OH)D в активную форму (1,25(OH)₂D) в клетках иммунной системы делает перспективным проведение исследований с целью изучения иммунномодулирующих эффектов данного нутриента. В период пандемии COVID-19 проведение таких исследований приобрело особую актуальность, поскольку тяжелые последствия и трудности в лечении инфекции, вызванной SARS-COV-2, определили необходимость выявления новых прогностических факторов риска тяжелого течения и летальности.

До настоящего времени дефицит витамина D остается широко распространенным независимо от пола, возраста и географического региона, однако его вклад в течение и прогноз COVID-19 является неоднозначным. По данным некоторых зарубежных источников, низкая обеспеченность

витамином D может выступать в качестве фактора риска повышенной инфицированности, тяжелого течения и летальности при COVID-19. В то же время, пороговые значения 25(OH)D, определяющие повышенный риск неблагоприятного прогноза, и оптимальные уровни 25(OH)D, необходимые для профилактики осложнений COVID-19, не ясны.

Отдельным вопросом для дискуссии является изучение эффективности применения и доз витамина D в рамках дополнительной терапии COVID-19. В нескольких рандомизированных исследованиях сообщалось о положительной связи между приемом препаратов витамина D и клиническими проявлениями COVID-19, включая снижение длительности госпитализации, более короткое время восстановления и более низкую смертность. Тем не менее, международные клинические рекомендации по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции отмечают недостаточность доказательной базы для рекомендаций приема препаратов витамина D при респираторной вирусной инфекции, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований.

Таким образом, диссертационное исследование Головатюк К.А., посвященное изучению встречаемости недостаточности/дефицита витамина D и его роли в контексте течения и прогноза COVID-19 представляется актуальным, изучение возможности использования препаратов витамина D в терапии респираторных вирусных инфекций имеет научный и практический интерес, а результаты исследования могут оказать значительное влияние на стратегии профилактики и лечения COVID-19 в России.

Научная новизна исследования, результатов и выводов диссертационного исследования

В диссертации изложены результаты анализа обеспеченности витамином D российской популяции в период разгара пандемии COVID-19. В последующем эти данные сопоставлены с информацией об инфицированности SARS-CoV-2, что позволило продемонстрировать отсутствие связи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и инфицированностью SARS-CoV-2.

Такой дизайн исследования впервые представлен в России, и актуализирует не только встречаемость недостаточности и дефицита витамина D, но и частично проясняет связь обеспеченности витамином D с новой коронавирусной инфекцией.

Второй этап диссертационной работы, проведенный с включением госпитализированных больных с новой коронавирусной инфекцией разной степени тяжести, помимо выявленной высокой распространенности дефицита, включая тяжелый дефицит витамина D, показал его негативный вклад в клиническое течение и исход заболевания. Результаты представленной Головатюк К.А. работы позволили установить пороговый уровень 25(OH)D крови, ассоциированный с тяжестью течения и летальностью при COVID-19.

Результаты проведенного интервенционного исследования с использованием насыщающих доз колекальциферола в виде суммарной дозы 100 000 МЕ позволили соискателю получить новые данные об эффективности применения препаратов витамина D у больных COVID-19 в острый период заболевания. Кроме стандартных лабораторных показателей автором определен не только уровень 25(OH)D, но и 1,25(OH)₂D как исходно при поступлении в стационар, так и на фоне терапии. Обращает на себя внимание и тот факт, что соискателем выполнен анализ и спектра цитокиновых маркеров в первый день госпитализации и после приема насыщающей дозы колекальциферола. Полученные в данной части работы результаты исследования еще раз доказывают неоднозначность выявленных ассоциаций и необходимость проведения дополнительных исследований.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

В представленной работе показано, что дефицит и недостаточность витамина D в совокупности наблюдаются практически у 60% населения Российской Федерации, при этом встречаемость низкого уровня 25(OH)D в крови не зависит от региона обследования. В то же время, при обследовании госпитализированных в инфекционный стационар больных COVID-19, выявлено, что практически 80% обследуемых имели низкую обеспеченность

витамином D. Данный факт очень важен для практической медицины и системы здравоохранения, поскольку меры, нацеленные на профилактику дефицита витамина D в стране, вероятно, являются недостаточно эффективными и требуют более активной тактики на сегодняшний день.

В результате проведенного Головатюк К.А. исследования не получено связи между инфицированностью SARS-CoV-2 и обеспеченностью витамином D, как это продемонстрировано в других регионах мира, однако выявлено, что дефицит и недостаточность витамина D у госпитализированных больных ассоциированы с более тяжелым течением и летальностью при COVID-19. Автором рассчитаны пороговые уровни 25(OH)D в крови, являющиеся предикторами тяжелого течения (11,7 нг/мл) и летального исхода (11,4 нг/мл) в остром периоде COVID-19, что имеет практическое значение для оценки прогноза данных больных.

Результаты интервенционного исследования с применением колекальциферола в дозе 100 000 МЕ позволили выявить некоторые лабораторные преимущества терапии в виде снижения воспалительного маркера С-реактивного белка и увеличения уровня лимфоцитов и нейтрофилов на фоне стандартной терапии COVID-19.

Дополнительно, к практической значимости диссертационной работы можно отнести и исследование соискателем концентрации активной формы витамина D - 1,25(OH)₂D у больных с острым течением COVID-19. Автором установлено, что, независимо от терапии колекальциферолом, уровень D-гормона остается стабильным и находится под регуляцией дополнительных факторов, включая глюкокортикоиды.

Содержание диссертационной работы, ее оформление и достоверность полученных результатов

Диссертационная работа написана в традиционной форме. Исследование изложено на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических

рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, а также списка сокращений и литературы. В диссертации представлено 15 таблиц и 17 рисунков. Список литературы содержит 15 отечественных и 155 зарубежных источников. Стоит отметить, что количество приведенных отечественных исследований, свидетельствует о их малом количестве по отношению к числу зарубежных исследований в этой области.

Во введении соискателем обоснованы актуальность темы исследования, цель и задачи, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы, используя современные источники литературы, как отечественные, так и зарубежные, Головатюк К.А. раскрывает современное представление о дефиците витамина D в период пандемии COVID-19. Соискателем также обсуждены общие механизмы участия витамина D в регуляции иммунного ответа при различных инфекционных заболеваниях. Представлены современные сведения о вкладе низкого уровня 25(OH)D крови в инфицированность и течение COVID-19, а также продемонстрированы дизайны проведенных интервенционных исследований с применением различных схем терапии препаратами витамина D в дополнение к основному лечению новой коронавирусной инфекции.

В диссертации детально описан дизайн и методы исследования, которые были использованы в представленной работе (клинические, анамнестические, лабораторные, инструментальные), а также методы статистической обработки полученных данных. Первым этапом проведено поперечное исследование по типу «случай-контроль» с включением 21506 жителей разных регионов РФ с целью оценки обеспеченности витамином D и вклада его низкого уровня в риск инфицированности SARS-CoV-2. Вторым этапом выполнено исследование с анализом уровня 25(OH)D в сыворотке крови у 311 больных, госпитализированных в инфекционный стационар с подтверждённой новой коронавирусной инфекцией разной степени тяжести, и сопоставление значений 25(OH)D с клиническими и лабораторными параметрами.

Дополнительно, соискателем проведено открытое рандомизированное интервенционное исследование по оценке использования насыщающих доз колекальциферола с включением 129 больных. Стоит отметить, что дизайн исследования, объем выборки, методы статистического анализа соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В третьей главе подробно представлены собственные результаты. Продемонстрирована высокая встречаемость недостаточности и дефицита витамина D у жителей различных регионов Российской Федерации и у госпитализированных больных COVID-19. При этом установлено, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови не влияет на инфицированность SARS-CoV-2, но связан с тяжелым течением COVID-19, более высокими показателями С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, ферритина и большим объемом поражения легких, и не связан с уровнем цитокинов. Методом построения ROC-кривой определен пороговый уровень 25(OH)D в сыворотке крови, связанный с тяжелым течением - 11,7 нг/мл, и летальностью - 11,4 нг/мл, независимо от сопутствующей патологии и возраста. Показано, что терапия колекальциферолом в дозе 100 000 МЕ приводит к увеличению концентрации 25(OH)D и не оказывает влияния на уровень активного метаболита - 1,25(OH)₂D. Проведенный дополнительно анализ позволил выявить положительное влияние терапии витамином D на уровень нейтрофилов, лимфоцитов и СРБ у больных COVID-19 с исходными недостаточностью и дефицитом витамина D.

В четвертой главе представлено обсуждение полученных результатов, проведен их сравнительный анализ с данными литературы. В заключении представлено полное резюме диссертационной работы, выводы, практические рекомендации. Сформулированные в диссертационной работе научные положения и выводы основаны на достаточном количестве обследованных больных, использовании современных методов клинического, инструментального, лабораторного обследования, что позволяет считать

полученные результаты обоснованными и достоверными. Выводы и практические рекомендации целиком и полностью вытекают из результатов собственных исследований. В конце работы соискателем указаны дальнейшие перспективы изучения темы исследования.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены в виде устных и постерных докладов на российских и международных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, в том числе 11 в журналах из перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Личный вклад автора

Личный вклад Головатюк К.А. состоит в непосредственном личном участии во всех этапах диссертационного исследования, включая этапы планирования, сбор и анализ данных литературы, разработку дизайна, набор участников в условиях работы в «красной зоне» с их дальнейшим обследованием, подготовка базы данных больных новой коронавирусной инфекцией, анализ и статистическую обработку с систематизацией результатов, подготовкой публикаций и докладов с основными выводами исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении врачами различных специальностей, также могут быть использованы в образовательных программах подготовки врачей, в том числе в рамках преддипломного и постдипломного образования. Результаты

исследования внедрены в учебный процесс кафедры эндокринологии Института медицинского образования и в лечебную работу консультативно-диагностического центра Университетской клиники ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Замечания и вопросы оп диссертационной работе

Принципиальных замечаний по представленному диссертационному исследованию нет. При изучении диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Какие потенциальные механизмы отрицательного влияния дефицита витамина D на иммунный статус Вы можете предположить на основании полученных результатов?
2. Оценивали ли Вы связь между уровнем 25(OH)D и индексом массы тела пациентов и если да, то полученные Вами пороговые уровни, ассоциированные с тяжелым течением и летальностью, применимы ли для этой когорты пациентов?
3. С Вашей точки зрения, когда необходимо проводить оценку уровня 25(OH)D в сыворотке крови больным COVID-19 – амбулаторно или уже при поступлении в стационар, а также имеет ли смысл включать оценку данного параметра у больных с легким течением заболевания?

Заключение

Диссертационная работа Головатюк Ксении Андреевны на тему: «Обеспеченность витамином D в период пандемии новой коронавирусной инфекции и возможность применения колекальциферола в составе комплексной терапии COVID-19», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Кароной Татьяны Леонидовны представляет собой завершённую научно-квалификационную работу и содержит решение актуальной задачи в

области эндокринологии – изучен вклад дефицита витамина D в течение COVID-19 и эффективность применения колекальциферола в составе комплексного лечения.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, методическому составляющему диссертационная работа Головатюк Ксении Андреевны полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. в актуальной редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Головатюк Ксения Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии
лечебного факультета ФГАОУ ВО
«РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Демидова Т.Ю.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, Демидовой Т.Ю., заверяю.

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент



Демина О.М.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России). Адрес: Российская Федерация, г. Москва 117997, ул. Островитянова д. 1

Телефон: +7 (495) 434-84-64 E-mail: rsmu@rsmu.ru Web-сайт: <https://rsmu.ru/>

11.07.2024