

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Минздрава России Марковой Татьяны Николаевны 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 диссертационной работы

Результаты проведенных эпидемиологических исследований демонстрируют высокую распространённость дефицита витамина D как в российской популяции, так и во всем мире. Интерес к данному нутриенту растет с каждым годом и связан с открытием его неклассических плейотропных эффектов. Период пандемии коронавирусной инфекции ознаменовался поиском факторов, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19, среди которых стал рассматриваться дефицит витамина D. Диссертация Головатюк Ксении Андреевны посвящена изучению встречаемости недостаточности и дефицита витамина D в период пандемии COVID-19 и их вклада в риск инфицированности и в течение коронавирусной инфекции, а также целесообразности добавления колекальциферола к основной терапии инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Несмотря на официальное завершение пандемии COVID-19, заболеваемость новой коронавирусной инфекцией продолжает увеличиваться и в настоящее время, что обуславливает важность и актуальность данной работы.

На основании результатов предыдущих исследований известно, что витамин D может влиять на иммунный ответ при разных респираторных вирусных инфекциях, в то же время механизмы иммуномодулирующего действия витамина D в рамках инфицирования SARS-CoV-2 во многом

остаются неясными и продолжают активно изучаться. Представленные в мировой литературе исследования, посвященные изучению как вклада дефицита витамина D в течение COVID-19, так и вопросу эффективности применения препаратов витамина D в качестве дополнительной терапии, носят противоречивый характер. В свою очередь, на территории России исследования в этой области представлены лишь единичными данными. В связи с этим изучение связи между недостаточностью/дефицитом витамина D, инфицированностью SARS-CoV-2 и течением COVID-19 представляется важным для современной клинической медицины, а добавление препаратов витамина D с профилактической и лечебной целью у больных COVID-19 имеет научный и практический интерес.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Дизайн исследования хорошо продуман, количество пациентов является достаточным, характеристики пациентов позволяют считать выборку репрезентативной. Особенностью представленной работы является и ее интервенционная часть, проведенная по дизайну рандомизированного исследования, по оценке влияния терапии колекальциферолом на клинические и лабораторные параметры с включением 129 больных COVID-19. Сравнение полученных результатов в группе больных, получавших терапию колекальциферолом и без, позволило выявить некоторые преимущества терапии COVID-19 при добавлении витамина D в суммарной дозе 100 000 МЕ. Необходимо отметить, что соискателем уделено пристальное внимание не только изучению течения вирусной инфекции, но и особенностям метаболизма витамина D. Ксения Андреевна продемонстрировала динамику уровня активной формы витамина D - $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, и сопоставление уровня витамина D с показателями цитокинового профиля в условиях терапии колекальциферолом и при ее отсутствии, что в совокупности с другими полученными результатами исследования доказывает необходимость дальнейшего изучения роли витамина D и его активных метаболитов в

патогенетических механизмах иммунного ответа у больных респираторными вирусными инфекциями.

Диссертационная работа Головатюк К.А. выполнена на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленной целью и задачами исследования. Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования соответствуют современным международным методологическим стандартам. Обработка полученных данных была выполнена с использованием современных и высокоточных методов статистического анализа.

Научная новизна и практическая значимость исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Представленная работа актуализирует данные о высокой встречаемости дефицита и недостаточности витамина D у жителей разных регионов России независимо от географического расположения регион. В отличие от предыдущих исследований в анализ включена большая группа участников и выполнено сопоставление между уровнем обеспеченности витамина D и инфицированностью SARS-CoV-2. Следует отметить, что К.А. Головатюк подчеркивает, что полученные данные нельзя экстраполировать на заболеваемость, как делают это некоторые исследователи, так как в большинстве случаев при анализе отсутствуют данные о заболеваемости COVID-19 и его течении. Несмотря на то, что в данной работе не выявлена зависимость между дефицитом витамина D и инфицированностью SARS-CoV-2, соискателем доказан негативный вклад низкой обеспеченности витамином D у больных в тяжесть течения и исходы COVID-19. Автором получены новые данные о пороговом уровне 25(OH)D, ассоциированным с тяжестью течения и летальностью при COVID-19 (11,7 и 11,4 нг/мл соответственно), что в практической медицине можно учитывать для оценки прогноза больных COVID-19.

В диссертационной работе представлены новые данные об эффективности применения колекальциферола в суммарной дозе 100 000 МЕ

у больных с COVID-19 в отношении концентрации 25(OH)D, уровня лимфоцитов и С-реактивного белка в острый период заболевания. В то же время тот факт, что даже такая доза не позволяет нормализовать уровень витамина D у большинства пациентов поднимает вопрос о необходимости своевременной коррекции дефицита витамина D с нормализацией уровня 25(OH)D на догоспитальном этапе.

Уникальностью настоящего исследования является оценка активных форм витамина D, кальцитриола, сложного в определении и трактовке, и параметров цитокинового профиля в зависимости от терапии колекальциферолом, поскольку аналогичные исследования в мире представлены в единичном количестве. Автором были получены данные, демонстрирующие отсутствие зависимости 1,25(OH)₂D в сыворотке крови от исходной степени обеспеченности витамином D и увеличение концентрации активного метаболита по мере развития заболевания независимо от терапии колекальциферолом, что подтверждает вовлечение многих факторов в различные этапы синтеза витамина D.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Автореферат и диссертация написаны и оформлены в соответствии с требованиями ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертационная работа представлена на 124 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и литературы. Диссертация содержит 15 таблиц и 17 рисунков, библиографический список представлен 170 источниками, включая 15 отечественных работ.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, выделены положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлен анализ современной литературы, посвященной изучению роли витамина D в иммунном ответе, в том числе при острых респираторных вирусных инфекциях, включая новую коронавирусную инфекцию. Изложено представление о распространенности недостаточности дефицита витамина D как в общей популяции, так и среди госпитализированных больных COVID-19, а также связи низкой обеспеченности витамином D с инфицированностью, тяжестью течения COVID-19, воспалительными маркерами. Представлены результаты рандомизированных исследований последних лет с использованием разных форм, доз и схем витамина D у больных COVID-19 как на догоспитальном этапе, так и в рамках стационарного лечения.

В второй главе «Материалы и методы» проиллюстрирован дизайн исследования, описаны все клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Дана характеристика методов статистического анализа.

В главе «Результаты» поэтапно в полном объеме представлены собственные результаты поперечных исследований у жителей России и госпитализированных больных COVID-19, и данные интервенционного исследования с применением колекальциферола.

В четвертой главе представлено обсуждение полученных результатов, их сопоставление с данными мировой литературы. В заключении обобщены результаты диссертационной работы. Стоит отметить, что сформулированные по итогу исследования выводы соответствуют поставленным целям и задачам. На основании работы автором приведены практические рекомендации с уточнением перспектив дальнейшей разработки темы исследования.

Апробация и реализация работы

Основные результаты научного исследования доложены на российских и международных конференциях и конгрессах: Двадцать третий Европейский

конгресс эндокринологов, IV Инновационный Петербургский медицинский форум с международным участием, VI молодежный научный форум «Наука будущего – наука молодых», Всероссийский междисциплинарный конгресс «Молчановские чтения – 2022», V Инновационный Петербургский медицинский форум, Алмазовский молодежный медицинский форум, Научно-практическая конференция молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», Вторая Санкт-Петербургская молодежная школа-конференция с международным участием «Актуальные вопросы эпидемиологии, иммунологии, профилактики и лечения COVID-19», Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Дни остеопороза в Санкт-Петербурге», а также Двадцать пятый Европейский конгресс эндокринологов.

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. По материалам диссертации опубликована 20 работ, в том числе 11 в журналах, рецензируемых ВАК, Scopus, WoS. Следует отметить, в ходе выполнения диссертационной работы была создана и зарегистрирована база данных больных COVID-19 с известным уровнем 25(OH)D «Уровень обеспеченности витамином D в структуре клиничко-лабораторных и инструментальных характеристик больных COVID-19 различной степени тяжести».

Замечания и вопросы по диссертационной работе

При изучении диссертации возникли следующие вопросы:

1. Чем Вы объясняете одинаковую распространенность недостаточности и дефицита витамина D в разных регионах Российской Федерации?
2. В работе доказано увеличение уровня нейтрофилов при назначении насыщающих доз витамина D, хотя известно, что повышение

нейтрофилов является неблагоприятным фактором течения коронавирусной инфекции?

3. В практических рекомендациях Вы рекомендуете определение 25(OH)D всем пациентам, но в реальной клинической практике анализ уровня витамина D всем больным провести невозможно. Какие группы больных Вы бы выделили для обязательной оценки витамина D?

Имеющиеся вопросы и замечания не снижают общую оценку работы и актуальность, научная новизна, достаточность объема выполненных исследований, адекватность анализа полученных данных и их достаточная доказательность не вызывают сомнений. Работа имеет значимую теоретическую и практическую ценность в области эндокринологии. Диссертационное исследование К.А. Головатюк полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Головатюк Ксении Андреевны «Обеспеченность витамином D в период пандемии новой коронавирусной инфекции и возможность применения колекальциферола в составе комплексной терапии COVID-19» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, заведующей научно-исследовательской лабораторией новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», профессора кафедры эндокринологии ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России Кароной Татьяны Леонидовны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная для эндокринологии научная задача в виде изучения вклада недостаточности и дефицита витамина D в риск инфицированности SARS-CoV-2, тяжесть течения и прогноз COVID-19, а также анализа эффективности применения

колекальциферола в остром периоде заболевания. 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 кафедры эндокринологии
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
Маркова Татьяна Николаевна



Подпись доктора медицинских наук Т.Н. Марковой заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России,
Доктор медицинских наук, профессор
Васюк Юрий Александрович



«04» июня 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет медицины»

Министерства Здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России)

127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

Телефон: +7 (495) 609-67-00

e-mail: mail@msmsu.ru

Web-сайт: <https://rosunimed.ru>