

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника академии
по научной работе

доктор медицинских наук, профессор

Е.В. Ивченко



«15»

рег. № 4/16/

07
522

2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации на диссертацию Головатюк Ксении Андреевны «Обеспеченность витамином D в период пандемии новой коронавирусной инфекции и возможность применения колекальциферола в составе комплексной терапии COVID-19», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.19. Эндокринология

Актуальность темы выполненной работы

Ухудшение качества жизни, ассоциированное с новой коронавирусной инфекцией, остается одной из важнейших проблем в жизни общества. В связи с этим актуальным является поиск факторов, влияние на которые можно рассматривать в качестве возможной профилактики инфицированности и предотвращения тяжелого течения COVID-19. Исследования последних лет показали, что витамин D является одним из компонентов врожденного и адаптивного иммунитета. Этот факт, а также результаты отдельных исследований и систематических обзоров о преимуществах применения терапии колекальциферолом с целью профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций, явились предпосылкой к проведению диссертационной работы Головатюк К.А.

Ранее опубликованные результаты исследований, проведенных с момента начала пандемии, в некоторой степени демонстрируют связь между низкой обеспеченностью витамином D и повышенной инфицированностью SARS-CoV-2 (подобные работы на территории России отсутствуют). В свою очередь, дефицит витамина D остается распространенным явлением во всем мире, включая Россию, где низкий уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) определяется более чем у 80% населения. В то же время, получены данные, свидетельствующие в пользу более высокой встречаемости недостаточности и дефицита витамина D у больных, госпитализированных с диагнозом COVID-19.

В настоящее время результаты исследований показывают наличие связи между низкой концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови, течением и исходом COVID-19, а также уровнем воспалительных маркеров, указывающих на проявления цитокинового шторма. Однако, ряд исследований, посвященных изучению этого вопроса, имеют противоречивый характер. Стоит отметить, что результаты интервенционных исследований также не позволяют однозначно утверждать о пользе применения препаратов витамина D в остром периоде заболевания. И, если общепопуляционные профилактические и лечебные дозы витамина D на сегодняшний день определены, то окончательная позиция относительно доз, схем приема и оптимального уровня 25(OH)D, необходимого для снижения риска инфицированности и улучшения течения COVID-19, не сформирована. Таким образом, остается предметом дискуссий вопрос вовлеченности витамина D в иммунный ответ при COVID-19.

Представленная диссертационная работа Головатюк К.А. является актуальным и значимым для современной клинической медицины исследованием, посвященным изучению проблемы встречаемости дефицита витамина D в период пандемии COVID-19, его вклада в течение и прогноз

заболевания, а также потенциальной роли терапии колекальциферолом в дополнение к основной в остром периоде заболевания.

Научная и практическая значимость работы

Диссертация Головатюк К.А. посвящена изучению актуальных данных о встречаемости недостаточности и дефицита витамина D в период пандемии новой коронавирусной инфекции у жителей различных регионов России и среди госпитализированных больных COVID-19.

По результатам диссертационного исследования выявлена высокая встречаемость низкой обеспеченности витамином D, в большей степени представленной у больных COVID-19. Установлено отсутствие связи между уровнем 25(OH)D и инфицированностью SARS-CoV-2. При этом, обнаружена ассоциация между низкой обеспеченностью витамином D у больных COVID-19 и более тяжелым течением заболевания, а также доказана связь между недостаточностью/дефицитом витамина D, повышением уровня воспалительных маркеров и большим объемом поражения легких. Кроме того, определены пороговые значения 25(OH)D, при которых повышается риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и летального исхода.

Соискателем также получены новые данные о параметрах метаболизма витамина D в остром периоде заболевания и показано положительное влияние терапии колекальциферолом в суммарной дозе 100 000 МЕ на уровень 25(OH)D в сыворотке крови. Дополнительно, установлены преимущества применения колекальциферола в дозе 100 000 МЕ у больных COVID-19 с исходной недостаточностью и дефицитом витамина D в отношении динамики воспалительных показателей.

Значимость полученных результатов для науки и практической деятельности

Оценка встречаемости недостаточности и дефицита витамина D и связь с инфицированностью COVID-19 выполнена у большой выборки населения,

включая жителей различных регионов России, а также у госпитализированных больных COVID-19 разной степени тяжести, что позволяет получить более точную информацию об обеспеченности витамином D в разных группах населения. Диссертационная работа Головатюк К.А. подтверждает высокую встречаемость недостаточности и дефицита витамина D в России и показывает его значимость как предиктора тяжелого течения COVID-19 и летального исхода, что обуславливает целесообразность его своевременного определения у больных новой коронавирусной инфекцией.

Полученные данные о повышении концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ независимо от лечения колекальциферолом могут указывать на вовлеченность витамина D в иммунный ответ у больных COVID-19. В работе обоснована эффективность применения колекальциферола в дозе 100 000 МЕ с целью увеличения уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови, а также подчеркнута необходимость заблаговременной коррекции дефицита витамина D с учетом отсутствия влияния данной терапии на клинические параметры в остром периоде заболевания. В целом, данное исследование вносит значимый вклад в понимание роли витамина D в течении COVID-19, а также в разработку оптимальных стратегий профилактики и лечения заболевания.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация имеет классическую структуру и включает все необходимые разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, практические рекомендации с уточнением перспектив дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и список литературы. Такая структура позволяет логично и последовательно изложить содержание работы. Диссертация представлена на 124 страницах, содержит 15 таблиц и 17 рисунков, библиографический список представлен 170 источниками.

библиографический список представлен 170 источниками, включая 15 отечественных работ, 155 – зарубежных.

Во введении представлена актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цели и задачи, обоснованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость, обозначены основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлено краткое описание основных функций витамина D в организме, обобщены современные представления об иммуномодулирующих свойствах витамина D с акцентом на ОРВИ и COVID-19, систематизированы актуальные данные об обеспеченности витамином D в период пандемии новой коронавирусной инфекции и связи недостаточности и дефицита с заболеваемостью и течением COVID-19, а также отдельно описан опыт применения различных форм препаратов витамина D для профилактики и лечения COVID-19.

В главе «Материалы и методы» дана подробная характеристика двух этапов диссертационной работы с указанием дизайна исследования, описанием обследуемой популяции, методов клинического, лабораторного, инструментального исследований, а также методов статистической обработки данных. Дизайн исследования хорошо продуман, количество пациентов является достаточным, характеристики пациентов позволяют считать выборку репрезентативной. Для решения поставленных автором задач первым этапом в поперечное исследование включены результаты обследования 21 506 жителей восьми федеральных округов России с известным уровнем 25(OH)D крови и данными ПЦР-тестов к SARS-CoV-2. Вторым этапом исследования автором проведен анализ анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных 311 больных COVID-19 разной степени тяжести, госпитализированных в инфекционный стационар, и данные о течении заболевания сопоставлены с уровнем обеспеченности витамином D. С помощью современных математических методов соискателем доказана

ассоциация между дефицитом витамина D и тяжестью течения COVID-19, а полученные посредством оценки ROC-анализа результаты позволили установить пороговые значения 25(OH)D, ассоциированные с тяжелым течением и летальным исходом.

В третьей главе представлены результаты всех этапов диссертационной работы. Продемонстрирована подробная характеристика включенной в исследование популяции жителей разных регионов России, а также больных, госпитализированных в инфекционный стационар. Приведены результаты поперечного исследования с указанием встречаемости недостаточности/дефицита витамина D на территории России и среди госпитализированных больных. Проведен анализ влияния низкой обеспеченности витамином D на инфицированность SARS-CoV-2, течение COVID-19, воспалительные маркеры в остром периоде заболевания. Определено пороговое значение 25(OH)D, повышающее риск тяжелого течения и летальности. Оценена эффективность терапии колекальциферолом в отношении клиничко-лабораторных данных у больных COVID-19.

В следующей главе «Обсуждение полученных результатов» сопоставлены результаты настоящей работы с данными мировой литературы и приведены рассуждения автора относительно причин, повлиявших на результаты исследования.

В конце работы представлены краткое заключение диссертационного исследования, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Стоит отметить, что сформулированные выводы и научные положения соответствуют целям и задачам исследования. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационного исследования. По результатам диссертационного исследования опубликовано 20 научных статей, из них 11 представлены в изданиях, рецензируемых Высшей Аттестационной

Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и в журналах, индексируемых в Scopus.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Представленные результаты диссертационного исследования могут быть использованы в практическом здравоохранении - работе поликлинического звена, отделений стационаров общего профиля и инфекционных больниц, также могут быть использованы в рамках программ подготовки врачей-эндокринологов на этапах 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 имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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» является законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальных для эндокринологии научных задач по изучению вклада недостаточности и дефицита витамина D в риск инфицированности SARS-CoV-2, тяжесть течения и прогноз COVID-19, а также эффективности применения колекальциферола в остром периоде заболевания. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, диссертационная работа Головатюк

Ксении Андреевны полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.19. Эндокринология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, протокол заседания № 29 от 27 июня 2024 г.

Начальник 1 кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, доктор медицинских наук, профессор

 Салухов Владимир Владимирович

Подлинность подписи профессора Салухова В.В. заверяю.

Врио начальника отдела (организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ кандидат медицинских наук



 Латыпов Ильдар Фанисович