

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры эндокринологии с клиникой Института медицинского образования, доцента, главного научного сотрудника, руководителя НИЛ клинической эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава Российской Федерации Кароновой Татьяны Леонидовны на диссертационную работу Еремкиной Анны Константиновны «Первичный гиперпаратиреоз: совершенствование диагностики и лечения с применением искусственного интеллекта», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология

Актуальность темы диссертации

Актуальность темы диссертации Еремкиной А.К. обусловлена рядом факторов. Так, первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) относится к распространенным эндокринным заболеваниям, в основе которого лежит избыточная продукция паратормона в следствие гиперплазии или аденомы околощитовидных желез, что приводит к нарушениям кальций-фосфорного обмена и развитию тяжелых осложнений со стороны костей, почек и сердечно-сосудистой системы. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении ПГПТ, остаются нерешенными вопросы, касающиеся ранней диагностики заболевания, диагностики нормокальциемических и генетически детерминированных форм, а также, связанные с ведением пациентов с тяжелыми симптомными формами и прогнозированием послеоперационных исходов.

Одним из перспективных направлений в медицине является использование технологий искусственного интеллекта, включая изучение особенностей ПГПТ. Алгоритмы машинного обучения позволяют интегрировать и анализировать многомерные клинические, лабораторно-инструментальные, морфологические и генетические данные, что способствует повышению точности как на этапе постановки диагноза, так и

при прогнозировании его дальнейшего течения. Кроме того, технологии математического моделирования способны выявлять скрытые паттерны и корреляции, недоступные традиционным методам анализа, что повышает качество полученных данных (особенно при анализе больших выборок) и снижает риск диагностических ошибок.

Таким образом, диссертационная работа Еремкиной Анны Константиновны, в которой проведено комплексное исследование клинико-эпидемиологических особенностей ПГПТ на территории Российской Федерации, а также оптимизирован комплекс диагностических и терапевтических мероприятий до- и послеоперационного ведения пациентов, является актуальной для современной эндокринологии.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертация Еремкиной А.К. обладает высокой научной новизной, поскольку ее автором выполнено крупнейшее в РФ исследование по оценке эпидемиологических характеристик ПГПТ, результаты которого в полной мере отражены в первом блоке работы. В рамках исследования выполнен детальный анализ клинических форм ПГПТ в зависимости от возраста и пола больных. Подтверждено, что в РФ сохраняется манифестная форма с поздней диагностикой заболевания.

Последующие этапы исследования посвящены ключевым моментам, касающимся дифференциальной диагностики гиперпаратиреоза, пери- и послеоперационному ведению больных. Соискателем предложены модификации функциональных тестов, использование которых позволяет сократить время, необходимое для дифференциальной диагностики нормокальциемического варианта ПГПТ и вторичного гиперпаратиреоза в условиях стационара.

Дополнительно, разработана и предложена для использования в клинической практике специализированная система поддержки принятия врачебных решений (СППВР), позволяющая улучшить методы дифференциальной диагностики гиперпаратиреоза, включая сложные случаи, где присутствует сочетание нескольких факторов, влияющих на вторичное повышение уровня паратгормона.

Необходимо отметить, что одной из предложенных соискателем моделей является отечественная модель для прогнозирования наличия мутации *MEN1* на основе клинического «фенотипа» ПГПТ, которая показала высокую прогностическую точность. Также, разработаны инструменты для оценки послеоперационного течения заболевания, включая развитие гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде, снижение фильтрационной функции почек и возникновение новых низкоэнергетических переломов в отдаленные сроки после хирургического лечения. Часть из разработанных математических моделей реализована в виде «калькуляторов», которые могут быть внедрены в практику врачей-клиницистов. Следует отметить, что база данных, на основании которых создавались предложенные математические модели, была сформирована в одном медицинском учреждении, обладающем лечебно-диагностическими возможностями экспертного уровня, что и позволило продемонстрировать высокую точность.

Научная новизна фундаментальной части работы обусловлена детальным анализом костно-метаболических нарушений у молодых пациентов с ПГПТ. Впервые, апробирована методика 3D-моделирования для изучения особенностей кортикального и трабекулярного компонентов бедренной кости у пациентов с МЭН1-ассоциированным ПГПТ. В целом, это открывает перспективы для изучения костной патологии при различных формах ПГПТ. Дополнительно, следует отметить тот факт, что на большой выборке проведен углубленный иммуногистохимический анализ опухолей

ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ желез в зависимости от тяжести гиперкальциемии и оценен эффективности ответа на кальцимитетики, что расширяет представление о патогенезе и возможностях терапии.

Практическая значимость исследования

Работа Еремкиной А.К. обладает высокой научно-практической ценностью, поскольку результаты исследования, полученные при комплексной и всесторонней оценке различных аспектов диагностики, пери- и послеоперационного ведения пациентов с ПГПТ, значительно расширяют представления о данной патологии и позволяют персонифицировать подходы к ее лечению.

Полученные данные обосновывают приоритеты профилактических, превентивных стратегий, направленных на раннюю диагностику и лечение как самого ПГПТ, так и ассоциированных с ним осложнений. На основании результатов работы автор предлагает внедрение коротких дифференциально-диагностических проб с активными метаболитами витамина D и гидрохлоротиазидом, а также использование разработанного алгоритма СППВР для верификации нормокальциемического варианта ПГПТ. Разработанный алгоритм для лечения пациентов с тяжелой гиперкальциемией направлен на быструю стабилизацию состояния больных и подготовку к срочной паратиреоидэктомии. Кроме того, для клинического использования в зависимости от технического обеспечения, предложено два варианта онлайн-калькулятора, прогнозирующих риск гипокальциемии в первые трое суток после операции и снижение рСКФ через год после паратиреоидэктомии.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты определяют практическую значимость диссертационного исследования Еремкиной А.К. и определяют направления дальнейших прикладных,

клинических исследований, результаты которых смогут изменить действующие подходы к терапии ППТ (в частности, в аспекте послеоперационного мониторинга).

Достоверность и обоснованность результатов и выводов

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе Еремкиной А.К., основываются на достаточном объеме выборки для каждого из блоков проведенного исследования и адекватной методологии для решения поставленных задач. Статистическая обработка результатов выполнена на самом современном уровне. Выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации, обоснованы, корректно сформулированы, логично вытекают из полученных результатов, что позволяет считать их полностью обоснованными.

Общая оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Еремкиной А.К. оформлена по классическому образцу в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации и состоит из введения, обзора литературы, описания собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, изложенных на 367 страницах машинописного текста. Работа информативно иллюстрирована 28 рисунками и 55 таблицами. Список литературы оформлен корректно и включает 372 источника (из них 23 отечественных).

В разделе «Введение» сформулирована актуальность диссертационного исследования, обозначены его цель и задачи, обоснована новизна, научная и практическая значимость работы, внедрение результатов исследования в повседневную деятельность медицинских организаций, а также положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы содержит информацию об особенностях различных форм ПГПТ, и включает как современные клинические данные, так и результаты фундаментальных работ, отражающие текущее состояние изучаемой проблемы. Третья и четвертая главы представляют собой подробное описание дизайна, объема, методов, результатов различных блоков работы и обсуждение полученных данных. Использованные в работе методики современны и соответствуют поставленным в работе цели и задачам. В работе также применены современные и адекватные методы статистического анализа.

В заключении проведено обобщение и анализ основных результатов диссертационного исследования.

Выводы и практические рекомендации соответствуют задачам исследования, обоснованы, конкретны и вытекают из содержания диссертационной работы.

Работа охватывает все аспекты изучаемой проблемы и свидетельствует о высоком профессиональном уровне соискателя, глубоком владении материалом по изучаемой проблеме и высокой осознанности при интерпретации собственных результатов.

По теме диссертации опубликовано 45 печатных работ, из них 35 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Основные положения диссертации представлены на ведущих отечественных и международных конгрессах. Опубликовано 7 статей в рейтинговых зарубежных журналах. Получены патент, 3 свидетельства ЭВМ, зарегистрированы 2 электронные базы данных.

Содержание и выносимые на защиту результаты и положения соответствуют паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология. Объем и структура диссертации соответствуют всем требованиям, предъявляемым к исследованиям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Аннотация диссертационной работы Еремкиной А.К. соответствует основным положениям диссертации, в ней отражены актуальность проблемы, цель и задачи исследования, результаты, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации и аннотации нет. Следует отметить сложность восприятия представленных в работе алгоритмов по диагностике нормокальциемического варианта первичного и вторичного гиперпаратиреоза (рисунки 14-17). Данные замечания не носят существенный характер и снижают достоинство представленной работы. В качестве дискуссии к обсуждению предложены следующие вопросы:

Вопросы

1. Почему для длительности модифицируемых проб выбрано три дня и на чем основываются диагностические критерии проб? Были ли проведены сравнения чувствительности и специфичности результатов данных проб с результатами классических по длительности проведениями проб? Валидация модифицированных проб проводилась на когорте больных как стационарного, так и амбулаторного звена, хотя пробы предложены для больных, находящихся в стационаре, а результаты валидации показывают абсолютное совпадение клинического диагноза с диагнозом, поставленным при использовании алгоритма. В связи с этим, поясните пожалуйста, преимущества использования модифицированных проб для клинической практики и возможность их применения в амбулаторных условиях?
2. Почему для оценки риска переломов был выбран срок 24 месяца? Следует ли из этого, что всем больным с ПГПТ после

хирургического лечения необходима динамическая оценка показателей МПК или достаточна оценка только факторов риска. Сформируйте, пожалуйста, показания для такого мониторинга.

3. В ходе проведенного исследования разработана и предложена к клиническому применению математическая модель по прогнозированию мутации в гене *MEN1*. Перечислите принципиальные отличия или дополнения, которые отличают данную модель от ранее известных факторов. Следует ли из результатов исследования, что больным с высоким риском наличия мутации в данном гене нет необходимости проведения молекулярно-генетического исследования или наоборот данные больные нуждаются с расширенным анализе с увеличением количества панели генов, ассоциированных с развитием ПГПТ?

Заключение

Таким образом, диссертация Еремкиной Анны Константиновны на тему «Первичный гиперпаратиреоз: совершенствование диагностики и лечения с применением искусственного интеллекта» является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором работы исследований и анализа полученных результатов решена важная научная проблема по диагностике, пери- и послеоперационному ведению пациентов с ПГПТ, что имеет важное большое научное и практическое значение для современной эндокринологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости диссертационная работа Еремкиной Анны Константиновны полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 16.10.2024, с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.01.2025), а ее автор Еремкина Анна Константиновна достойна присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Профессор кафедры эндокринологии с клиникой
Института медицинского образования,
главный научный сотрудник,
руководитель НИЛ клинической эндокринологии
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
Доктор медицинских наук, доцент

Handwritten signature and number 7

Каронова Татьяна Леонидовна

«15» сентября 2025г.

Согласна на обработку моих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, доцента Кароновой Татьяны Леонидовны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Handwritten signature

Недошивин Александр Олегович

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Главный клинический комплекс и специализированный перинатальный центр расположены по адресу: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Адрес электронной почты: fmrc@almazovcentre.ru
Web-сайт: <https://www.almazovcentre.ru>