

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.045.01
СОЗАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 29.09.2022 г. № 212

**О присуждении Ковалевой Елене Владимировне, гражданке
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация «Хронический гипопаратиреоз: предикторы развития осложнений заболевания и персонализация ведения пациентов» по специальности 3.1.19. эндокринология (медицинские науки) принята к защите 26.05.2022 г. (протокол № 210/1) диссертационным советом 21.1.045.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Приказ Рособнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851.

Соискатель Ковалева Елена Владимировна, 1992 года рождения, в 2015 году с отличием окончила лечебный факультет Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (ныне Сеченовский Университет), по специальности «лечебное дело», диплом № 107718 0243818.

С 2015 по 2017 год проходила обучение в клинической ординатуре по специальности эндокринология в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. С 2017 по 2020 год обучалась в аспирантуре по направлению подготовки «Клиническая медицина» в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

С 2018 года по настоящее время работает в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в должности научного сотрудника отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Мокрышева Наталья Георгиевна, член-корреспондент РАН, доктор медицинский наук, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

- Суплотова Людмила Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО "Тюменский государственный медицинский университет" Минздрава России;

- Юренева Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Института онкогинекологии и маммологии, профессор кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России,

дали положительные отзывы на диссертацию.

В рамках дискуссии в отзыве Суплотовой Л.А. были обсуждены следующие вопросы:

1. По результатам анкетирования пациентов отмечено, что значимых различий по качеству жизни и наличию/отсутствию осложнений гипопаратиреоза не отмечено, однако при корреляционном анализе общее количество осложнений имело тенденцию к положительной корреляции с жизненной активностью и социальным функционированием опросника SF-36

и отрицательной - с пониженной активностью опросника MFI-20. Как Вы объясняете полученные результаты?

То, что осложнения заболевания не явились фактором, ухудшающим течение заболевания, стало неожиданным результатом, который может быть объяснен тем, что пациенты, имеющие такое редкое заболевание, при постановке диагноза плохо ориентируются и им сложно найти врача, кто хорошо ориентируется в данной проблеме. По мере того, как пациенты накапливают знания о своем заболевании, снижается их общая тревожность. В свою очередь, наличие осложнений, вероятно, приводит к более строгому наблюдению со стороны лечащих врачей, что положительно сказывается на общем ощущении контроля над заболеванием и приводит к тому, что пациенты комфортнее себя чувствуют, чем на момент постановки диагноза.

2. Частоты развития таких осложнений как кальцификация базальных ганглиев и психоневрологические расстройства чаще встречаются среди пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом. Как Вы это объясняете?

Нехирургический гипопаратиреоз — это заболевание, которое чаще всего диагностируется в молодом возрасте и, как правило, характеризуется наличием плохого контроля с выраженными нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. Мы знаем, что при плохом контроле, особенно при выраженной гиперфосфатемии, а также низком уровне паратиреоидного гормона повышаются риски кальцификации базальных ганглиев. В свою очередь кальцификация может ухудшить кровоснабжение пораженных областей мозга, что повлияет и на психоневрологическую сферу.

3. В разделе диссертационной работы «Критерии оценки степени компенсации пациента с хроническим гипопаратиреозом и показания к проведению суточного профиля кальциемии» приводятся показания для проведения нового метода суточной оценки кальциемии. Как Вы считаете, можно ли транслировать представленный метод в рутинную клиническую практику?

Конечно, так как данный метод позволяет персонализировано подойти к

коррекции лечения. Как было показано на клиническом примере, есть случаи передозировки, о которых мы не знаем, когда смотрим анализы только с утра натощак. Более частые измерения кальция позволят нам выявить колебания кальция и скорректировать лечение, что особенно важно в группе субкомпенсации заболевания.

Ведущая организация - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФGAOY BO «PНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России Демидовой Татьяной Юрьевной, указано, что диссертация Ковалевой Елены Владимировны на тему: «Хронический гипопаратиреоз: предикторы развития осложнений заболевания и персонализация ведения пациентов», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – повысить качество ведения пациентов с хроническим гипопаратиреозом. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и теоретическое значение для клинической эндокринологии.

Соискатель имеет 19 печатных работ по теме диссертации, в том числе 5 статей по результатам исследования в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ. Работы посвящены проблеме хронического гипопаратиреоза, характеристике его осложнений, описанию нового метода персонализированной коррекции лечения и полностью отражают суть и результаты диссертационного исследования.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. В опубликованных статьях в журналах, тезисах всероссийских конференций и конференций с международным участием авторский вклад составляет не менее 50%. Автором

не только подготовлен научный материал, но и проведена его обработка. Написание текста публикаций выполнялось соискателем ученой степени.

Общий объем научных изданий составляет 7,8 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. **Kovaleva EV**, Eremkina AK, Elfimova AR, Krupinova JA, Bibik EE, Maganeva IS, Gorbacheva AM, Dobreva EA, Melnichenko GA and Mokrysheva NG (2022) The Russian Registry of Chronic Hypoparathyroidism. *Front. Endocrinol.* 13:800119. doi: 10.3389/fendo.2022.800119.

2. **Ковалева Е.В.**, Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Суточный профиль как диагностический инструмент выявления гипо- и гиперкальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом. Серия клинических случаев // *Ожирение и метаболизм.* — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 175-179. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12729>.

3. Т.М. Афонасьева, **Е.В. Ковалева**, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева. Этапы дифференциальной диагностики при идиопатическом гипопаратиреозе: серия клинических случаев // *Ожирение и метаболизм.* - 2021. - Т. 18. - №3. <https://doi.org/10.14341/omet12726>.

4. **Ковалева Е.В.**, Айнетдинова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Результаты анализа базы данных пациентов с гипопаратиреозом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. *Проблемы Эндокринологии.* 2020;66(5):7-14. <https://doi.org/10.14341/probl12675>.

5. **Ковалева Е.В.**, Айнетдинова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Влияние дефицита/недостаточности витамина D на циркадианный ритм кальция крови // *Ожирение и метаболизм.* – 2020. – Т. 17. – №3. – С. 283–291. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12607>.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. Бирюковой Елены Валерьевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России;

2. Занозиной Ольги Владимировны, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии и ОВП им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, заведующей эндокринологическим отделением ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»;

3. Бардымовой Татьяны Прокопьевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой эндокринологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Ковалевой Елены Владимировны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области клинической эндокринологии, по вопросам диагностики и лечения пациентов с минеральными нарушениями. Выбор ведущей организации обусловлен тем, что она широко известна своими достижениями в медицинской науке и имеет все возможности определить научную и практическую ценность диссертации.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Супловой Людмилы Александровны являются следующие:

1. Профилактика и лечение дефицита витамина D: выбор оптимального подхода. Мельниченко Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Громова О.А., Драпкина О.М., Каронова Т.Л., Куликова К.С., Крупинова Ю.А., Лесняк О.М., Мазурина Н.В., Панов А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Рюткина Л.А., Суплова Л.А. Вопросы современной педиатрии. 2021. Т. 20. № 4. С. 338-345.

2. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых. Суплова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Каронова Т.Л., Трошина Е.А. Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 10. С. 1209-1216.

3. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Суплова Л.А., Трошина Е.А. Остеопороз и остеопатии. 2021. Т. 24. № 4. С. 4-26.

4. Оценка уровня потребления кальция и витамина D с рационом питания в популяции взрослого населения Тюменского региона. Суплова Л.А., Авдеева В.А., Шаруха Г.В. Вопросы питания. 2019. Т. 88. № 5. С. 45-52.

5. Комплексная оценка фармакокинетики однократной болюсной дозы колекальциферола с точки зрения эффективности и безопасности.

Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Остеопороз и остеопатии. 2019. Т. 22. № 1. С. 4-9.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Юрениной Светланы Владимировны являются следующие:

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М., Древаль А.В., Дубовицкая Т.А., Дудинская Е.Н., Ершова О.Б., Загородний Н.В., Илюхина О.Б., Канис Д.А., Крюкова И.В., Лесняк О.М., Мамедова Е.О., Марченкова Л.А., Мельниченко Г.А., Никанкина Л.В., Никитинская О.А., Петряйкин А.В., Пигарова Е.А., Родионова С.С., Рожинская Л.Я., Скрипникова И.А., Тарбаева Н.В., Ткачева О.Н., Торопцова Н.В., Фарба Л.Я., Цориев Т.Т., Чернова Т.О., Юренина С.В., Якушевская О.В. Остеопороз и остеопатии. 2021. Т. 24. № 2. С. 4-47.

2. Фармакогенетические особенности влияния золедроновой кислоты у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Якушевская О.В., Юренина С.В., Кузнецов С.Ю., Сухих Г.Т. Остеопороз и остеопатии. 2020. Т. 23. № 2. С. 206-207.

3. Особенности нежелательных явлений после внутривенного введения золедроновой кислоты у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Якушевская О.В., Юренина С.В., Кузнецов С.Ю., Сухих Г.Т. Остеопороз и остеопатии. 2020. Т. 23. № 2. С. 208.

4. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., Канис Д.А., Пигарова Е.А., Родионова С.С., Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Скрипникова И.А., Драпкина О.М., Ершова О.Б., Бирюкова Е.В., Лесняк О.М., Цориев Т.Т., Белова К.Ю., Марченкова Л.А., Дзеранова Л.К., Древаль А.В., Мамедова Е.О., Ткачева О.Н. и др. Остеопороз и остеопатии. 2020. Т. 23. № 2. С. 4-21.

5. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований деносумаба и резолюция совета экспертов российской ассоциации по остеопорозу (РАОП). Белая Ж.Е., Vilezikian J.P., Ершова О.Б., Лесняк О.М., Марченкова Л.А., Родионова С.С., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Юренина С.В. Остеопороз и остеопатии. 2018. Т. 21. № 1. С. 17-22.

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Сахарный диабет и остеопороз: патогенетическая связь и

современные принципы лечения. Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М. Медицинский совет. 2021. № 7. С. 96-107. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-7-96-107.

2. Манифестная форма первичного гиперпаратиреоза. Клиническое наблюдение. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. РМЖ. 2019. Т. 27. № 12. С. 29-32.

3. Correction of mineral metabolism disturbances in patients with secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease RMJ. MEDICAL. Demidova TYu, Lobanova K.G. Review. 2019. Т. 10. № II. С. 107.

4. Особенности коррекции минеральных нарушений у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом при хронической болезни почек. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019. Т. 3. № 10-2. С.107-114.

5. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. РМЖ. 2018. Т. 26. № 11-2. С. 116-121.

6. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Consilium Medicum. 2018. Т. 20. № 4. С. 59-62. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.59-62.

7. Генетические особенности чувствительности к витамину D и распространенность дефицита витамина D среди пациентов поликлиники. Полуэктова А.Ю., Мартынова Е.Ю., Фатхутдинов И.Р., Демидова Т.Ю., Потешкин Ю.Е. РМЖ. Мать и дитя. 2018. Т. 1. № 1. С. 11-17.

Диссертационный совет отмечает, что на основании исследований, выполненных соискателем:

определены эпидемиологические и клинико-фенотипические характеристики хронического послеоперационного и нехирургического гипопаратиреоза в российской популяции, что позволило получить новые представления о современном состоянии проблемы в Российской Федерации, **разработана** научная концепция персонализированной коррекции терапии хронического гипопаратиреоза, позволяющая снизить риски развития

осложнений со стороны почек и органов зрения,

введены новые критерии компенсации/субкомпенсации/декомпенсации хронического гипопаратиреоза.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что наиболее частыми осложнениями хронического гипопаратиреоза являются структурные (нефролитиаз в 35% [95% ДИ: 29%-41%], нефрокальциноз в 12% [8%-17%]) и функциональные (снижение фильтрационной функции почек в 25% [21%-29%]) нарушения почек, катаракта в 47% [38%-56%] и кальцификация структур головного мозга в 53% [38%-68%] случаев,

изложены доказательства того, что поддержание низконормальных показателей кальциемии ($<1,97$ ммоль/л по альбумин-скорректированному, $<2,12$ ммоль/л по общему и $<1,08$ ммоль/л по ионизированному кальцию) ассоциировано с отсутствием функциональных нарушений почек, а в сочетании с сохранением целевых показателей суточной кальциурии ($<4,02$ ммоль/сут) - и структурных нарушений почек; поддержание уровня ионизированного кальция крови более 1,03 ммоль/л ассоциировано с отсутствием развития катаракты,

доказано, что верхненормальные показатели кальция крови, гиперкальциурия и длительность заболевания более 14,5 лет являются факторами риска развития структурных и функциональных нарушений со стороны почек, а стойкая гипокальциемия и длительность заболевания более 10,5 лет – факторами риска развития катаракты. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов обследования пациентов с хроническим гипопаратиреозом для определения предикторов развития осложнений хронического гипопаратиреоза,

впервые в мире осуществлена оценка суточного профиля кальциемии у здоровых добровольцев и пациентов с хроническим гипопаратиреозом, в том числе при различных уровнях 25(ОН) витамина D,

изучено влияние уровня 25(ОН)витамина D на суточную

вариабельность показателей общего и альбумин-скорректированного кальция крови и суточную кальциурию у здоровых добровольцев; а также у пациентов с хроническим гипопаратиреозом,

проведена актуализация целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена, поддержание которых на фоне лечения хронического гипопаратиреоза позволит снизить риски развития осложнений со стороны почек и органов зрения,

изложены критерии компенсации/субкомпенсации/декомпенсации пациента с хроническим гипопаратиреозом и показания к проведению суточного профиля кальциемии.

Диссертационная работа Ковалевой Е.В. значительно расширяет современные представления о данной патологии и может послужить как основой для совершенствования алгоритмов диагностики, персонализированного мониторинга и лечения пациентов с хроническим гипопаратиреозом, так и для дальнейших фундаментальных исследований по указанной тематике на базе других научно-исследовательских организаций.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основании положений диссертации:

определены предикторы развития осложнений хронического послеоперационного и нехирургического гипопаратиреоза, на основании которых **предложено** изменение ряда терапевтических целей при данном заболевании,

предложен алгоритм персонализированной коррекции лекарственной терапии пациентов с хроническим гипопаратиреозом путем использования метода суточной оценки кальциемии,

разработан алгоритм системы поддержки принятия врачебных решений, призванный улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с хроническим послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом в Российской Федерации.

По результатам работы **определены показания** для проведения комплексного обследования почек и органов зрения для своевременной

диагностики их структурных и функциональных нарушений.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, большим числом наблюдений, использованием современных методов лабораторно-инструментальной диагностики, а также использованием современных методов статистической обработки данных.

Личный вклад соискателя

состоит в его непосредственном участии в планировании дизайна исследования, а также его выполнении на всех этапах, включая: анализ данных литературы; формирование выборки пациентов для каждого из блоков исследования и оценку клинического материала; обработку, анализ и интерпретацию данных. Соискателем осуществлялись систематизация, анализ и интерпретация результатов исследования; подготовка и изложение результатов в виде публикаций, научных докладов, текста диссертации и автореферата, выводов и практических рекомендаций. Соискателем выполнена подготовка и представление устных и постерных докладов по результатам исследования на научных конференциях. Подготовка основных публикаций по проведенному диссертационному исследованию, в том числе написанных в соавторстве, представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

В диссертации Ковалевой Елены Владимировны на тему: «Хронический гипопаратиреоз: предикторы развития осложнений заболевания и персонализация ведения пациентов» соблюдены критерии, установленные пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями, в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 1539 от 11.09.2021 г. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной изучению популяции пациентов с хроническим гипопаратиреозом с позиций эпидемиологических,

демографических и клинических характеристик; анализу структуры осложнений хронического гипопаратиреоза и выявлению предикторов их развития с целью оптимизации алгоритмов диагностики, мониторинга и персонализированного лечения. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 29 сентября 2022 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии присудить Ковалевой Елене Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 24 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 24, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН



Дедов Иван Иванович

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

«30» сентября 2022 г.