

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию КИСЛОГО ПАВЛА НИКОЛАЕВИЧА на тему «Факторы риска развития гипокальциемии после паратиреоидэктомии при вторичном гиперпаратиреозе у диализ-зависимых пациентов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.18. «Внутренние болезни».

Актуальность темы диссертации и научная новизна

Одним из наиболее распространенных осложнений хронической болезни почек (ХБП) у пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ) является вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), обусловленный минерально-костными нарушениями при ХБП (МКН-ХБП). ВГПТ наблюдается у каждого третьего больного, страдающего терминальной почечной недостаточностью (ТПН) и получающего ЗПТ гемодиализом (ГД). ВГПТ имеет ряд серьезных осложнений, включающих экстракостную кальцификацию, кальцифилаксию, высокий риск переломов, устойчивый к медикаментозной терапии кожный зуд, гиперкальциемию, гиперфосфатемию, рефрактерную к фосфатсвязывающим препаратам, что приводит к повышенному риску смерти от всех причин по сравнению с общей популяцией.

Основным аргументом, определяющим необходимость своевременного хирургического лечения пациентов с ВГПТ, является профилактика биомеханических проблем (множественных переломов костей, их деформаций) и трансформация ВГПТ в третичный ГПТ. Хирургическое вмешательство является эффективным и относительно безопасным методом лечения, который нормализует самочувствие больных, улучшает показатели минерального обмена и плотности костей.

Наиболее частым осложнением после паратиреоидэктомии (ПТЭ) в послеоперационном периоде является «синдром голодной кости», проявляющийся быстро развивающейся гипокальциемией различной степени тяжести. Довольно часто гипокальциемия и ее проявления могут персистировать и в отдаленные сроки после оперативного лечения, иногда требуя пожизненной заместительной терапии препаратами кальция и/или активного витамина Д, которая может повышать риск развития низкообменной (адинамической) болезни костей у больных на ЗПТ. Поэтому для профилактики и лечения тяжелой гипокальциемии крайне важным является как можно более раннее выявление больных с высоким риском ее развития, что позволит снизить частоту проявлений «синдрома голодной кости» и улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения и качество жизни данной группы пациентов.

Автором впервые на большей выборке больных выявлены модифицируемые и немодифицируемые факторы риска тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ. Также был разработан способ оценки риска развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ и оценены распространенность и длительность персистенции умеренной и тяжелой гипокальциемии в отдаленном периоде после ПТЭ со сроком наблюдения до 72 месяцев, выявлены факторы риска гипокальциемии в отдаленном периоде.

Общая оценка работы

Настоящее диссертационное исследование является ретроспективным обсервационным. Формированию базы данных послужила систематизированная информация от оперативных вмешательств на паращитовидных железах, выполненных в Клинике высоких медицинских технологий имени Н И Пирогова СПбГУ, а также информация об анамнезе и катамнезе,

полученная из медицинской информационной системы «Эконбол-3», городского нефрологического центра, центров гемодиализа и выписных эпикризов из стационаров или амбулаторных центров. Срок наблюдения за больными в послеоперационном периоде составил от 3 до 72 месяцев. Протокол настоящего исследования получил одобрение локального Комитета по биомедицинской этике Клиники высоких медицинских технологий имени Н И Пирогова СПбГУ (протокол №06/20 от 18.06.2020г). Работа выполнена на отделении нефрологии и диализа, отделении эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий имени Н И Пирогова СПбГУ.

Диссертационное исследование проведено в несколько этапов. На первом этапе в базу данных были включены 994 больных с ХБП5Д стадии, с проведенной тотальной или субтотальной ПТЭ по поводу ВГПТ в 2011-2019 г г. В дальнейшем, ввиду отсутствия достоверных данных о течении послеоперационного периода, 248 пациентов из исследования были исключены. В статистический анализ внесены 746 больных. Основными конечными точками для раннего послеоперационного периода были: эпизод тяжелой гипокальциемии на вторые или третьи сутки после ПТЭ (уровень ионизированного кальция крови менее 0,9 ммоль/л), тяжелая гипокальциемия в течение всех 4-х дней после ПТЭ и факт продолжительности госпитализации более семи дней; для позднего послеоперационного периода (12 месяцев после ПТЭ) – эпизод гипокальциемии (уровень общего кальция крови менее 2,1 ммоль/л). Лабораторно у всех больных оценивали уровень ПТЭ, ионизированного кальция: у части больных проводилось определение общего кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы (ЩФ), В-Crosslaps, витамин Д сыворотки крови. Всем пациентам проводилось в предоперационном периоде УЗИ околощитовидных желез, КТ шеи с контрастированием, а при необходимости – скintiграфия околощитовидных желез. У всех больных выполнена паратиреоидэктомия в тотальном или субтотальном варианте в соответствии с действующими национальными клиническими рекомендациями (Минеральные и костные нарушения при ХБП от 2015 года)- повышение ПТГ более 1000 пг/мл в течение более 6 месяцев, рефрактерное к медикаментозной терапии; выраженная неконтролируемая гиперкальциемия; прогрессирование клинической (костно-суставной) симптоматики; кальцифилаксия мягких тканей. Лечение послеоперационной гипокальциемии проводилось в соответствии с локальной практикой, разработанной в отделении эндокринной хирургии на основании клинических рекомендаций, отмеченных выше (базовая терапия - альфакальцидол в дозе 2 мкг/сут, кальция карбонат в дозе 4 г/сут в пересчете на элементарный кальций перорально; - дальнейшая коррекция дозы проводилась на основании динамики уровня ионизированного кальция крови). Следующим этапом был проведен анализ факторов, потенциально влияющих на развитие гипокальциемии, а также на их основе разработан способ прогнозирования риска гипокальциемии в ранние сроки после ПТЭ.

Из полученных результатов обращает на себя внимание, что у 76,7% больных в раннем послеоперационном периоде отмечалась тяжелая гипокальциемия. В позднем послеоперационном периоде (3 месяца после ПТЭ и далее) частота гипокальциемии (общий кальций крови менее 2,1 ммоль/л) колебалась от 50,8% до 47,8%. А у 14,5% больных низкий уровень кальция крови сохранялся на протяжении всех 5-6 лет после ПТЭ. В дальнейшем автор исследования сосредоточил внимание на выявлении факторов риска для трех конечных точек (гипокальциемия на 2-3 день; на протяжении всех 4-х дней; продолжительность госпитализации более 7 дней). Среди неспецифических факторов риска прямая умеренная связь была получена в отношении возраста на момент ПТЭ и возраста начала ЗПТ, что связывается с более высокой скоростью обмена в костной ткани у пациентов молодого возраста. Среди лабораторных показателей существенно увеличивало риск тяжелой гипокальциемии в раннем

послеоперационном периоде снижение общего или ионизированного кальция крови до ПТЭ ниже нормы, тяжелое течение ВГПТ (высокие уровни ПТГ и ЩФ), а также разность ионизированного кальция и ПТГ в абсолютных единицах до и после операции. Значимыми факторами риска длительной госпитализации (7 дней) были общий стаж ЗПТ, «диализный стаж», уровень фосфора, ПТГ, ЩФ и B-Crosslaps сыворотки крови до ПТЭ.

Обращает на себя внимание использование широкого набора разнообразных методов статистического анализа: параметрические и непараметрические методы; скрининговая информативность количественных показателей проводилась при помощи ROC-анализа; прогностическая ценность значения количественных показателей больше и меньше порогового значения оценивалась при помощи вычисления прогностической ценности положительного и отрицательного значения теста PPV (positive predictive value) и NPV (negative predictive value); многофакторный анализ факторов риска развития тяжелой гипокальциемии проводился при помощи бинарной логистической регрессии (все предикторы включались в модель последовательно, значимость их включения при очередной итерации определялась на основе отношения функций правдоподобия моделей).

Достоверность изученных данных определяется объективным и всесторонним анализом результатов научных исследований, большим объемом репрезентативной выборки, использованием оптимальных методов анализа данных и подтверждается освещением полученных результатов на крупных российских и зарубежных конференциях.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность отделения эндокринологии и эндокринной хирургии, отделения нефрологии и диализа, а также отделения анестезиологии и реанимации Клиники высоких медицинских технологий имени Н И Пирогова СПбГУ.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 2 – в профильных рецензируемых российских журналах, входящих в наукометрическую базу Scopus, 5 – в профильных иностранных журналах, входящих в наукометрическую базу Web of Science Core Collection.

Диссертация изложена на 331 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 рисунками, содержит 37 таблиц; состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и описания методов исследования, а также главы собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы из 173 источников (12 отечественных и 161 иностранных авторов)

Под руководством двух научных руководителей – д м н, профессора А Н Шишкина и д м н, доцента А Б Зулькарнаева автор систематизировал практические результаты, разработал дизайн, основные научные положения и выводы данного исследования, самостоятельно провел анализ отечественной и зарубежной литературы. Методологическая основа диссертационной работы сформирована путем последовательного применения методов научного познания: общенаучных и специальных. Актуальность, цели и задачи исследования сформулированы на основании отечественной и зарубежной литературы.

Диссертация Кислого П.Н. является законченной научной квалификационной работой. Полученные результаты имеют практическую значимость, поскольку позволяют прогнозировать развитие тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ, что имеет огромное значение для своевременного назначения лекарственной терапии с целью

нивелирования электролитных нарушений фосфорно-кальциевого обмена у больных, получающих ЗПТ.

В ходе знакомства с диссертацией возникли вопросы, на которые хотелось бы получить комментарии исследователя:

1. Как Вы можете объяснить, что только уровень ЩФ больше 216 Ед/л является фактором риска развития тяжелой гипокальциемии в отдаленном периоде, что требует пожизненной заместительной терапии препаратами кальция и активной формой витамина Д?
2. Почему в Вашем исследовании не проводилось определение магния в сыворотке крови?
3. Наблюдалась ли обратная динамика костных изменений у больных после проведения ПТЭ?

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация КИСЛОГО ПАВЛА НИКОЛАЕВИЧА на тему: «Факторы риска развития гипокальциемии после паратиреоидэктомии при вторичном гиперпаратиреозе у диализ-зависимых пациентов» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 №11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель КИСЛЫЙ ПАВЕЛ НИКОЛАЕВИЧ заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 13.1.18. «Внутренние болезни». Нарушение пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор,

профессор кафедры пропедевтики

внутренних болезней Первого

Санкт-Петербургского государственного

медицинского университета имени Павлова

10 января 2023 года

