

ОТЗЫВ

**официального оппонента Симаходского Анатолия Семеновича,
доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой детских
болезней с курсом неонатологии федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
на диссертационную работу Климшиной Лейлы Рамазановны на тему
«Оптимизация диагностики и оценка исходов лечения детей с врожденным
гиперинсулинизмом», представленную к защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по научным специальностям
3.1.21. Педиатрия, 3.1.25. Лучевая диагностика.**

Актуальность работы

Научное исследование Климшиной Л.Р. затрагивает важную проблему современной клинической педиатрии — оптимизацию диагностики и оценку исходов лечения врожденного гиперинсулинизма, орфанного заболевания, сопровождающегося тяжелой и стойкой гипогликемией. Это состояние несет высокий риск серьезных осложнений, включая необратимую неврологическую инвалидизацию и даже летальные исходы, что делает проблему актуальной для медицинского и научного сообщества.

Несмотря на значительные достижения в области терапии и диагностики врожденного гиперинсулинизма, сохраняются трудности в дифференциальной диагностике морфологических форм заболевания. Ошибки на этом этапе могут приводить к недостаточной эффективности лечения или к необоснованным хирургическим вмешательствам. Кроме того, проблема долгосрочных неблагоприятных последствий, таких как задержка психомоторного развития и другие неврологические нарушения, остается нерешенной.

Целью работы Климшиной Л.Р. является разработка и внедрение новых диагностических подходов с использованием технологий искусственного интеллекта, которые позволяют повысить точность интерпретации радиологических данных. Результаты исследования направлены на улучшение тактики лечения пациентов, оптимизацию оценки соматического и нейропсихологического развития детей, а также на выявление факторов, предопределяющих благоприятные исходы.

Тема работы представляет собой значимый вклад в решение сложных вопросов педиатрии и лучевой диагностики, что делает ее актуальной и высокозначимой для разработки персонализированных подходов в лечении данной категории пациентов.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования Климшиной Л.Р. заключается в ряде оригинальных и значимых результатов, которые существенно расширяют возможности диагностики и лечения врожденного гиперинсулинизма.

В рамках работы была представлена подробная клиническая характеристика группы детей, получивших лечение по международному протоколу в Российской Федерации. Особое внимание уделено анализу психомоторного развития и функционального состояния центральной нервной системы после терапии. Полученные результаты демонстрируют явную тенденцию к снижению нарушений в психомоторном развитии в катамнезе. Интересно, что отклонения, выявленные в ходе исследования, в основном носили легкий характер, а наибольшие трудности наблюдались в области мелкой моторики, что важно учитывать при долгосрочном наблюдении за детьми, перенесшими это заболевание. Впервые были идентифицированы ключевые предикторы благоприятных неврологических исходов: фокальная или атипичная форма заболевания, рациональное использование углеводной нагрузки и своевременное назначение инсулиностатической терапии в неонатальном периоде. Эти данные не только проливают свет на патогенез заболевания, но и имеют важное практическое значение.

Особым достижением работы стало создание и внедрение новой технологии обработки ПЭТ-КТ изображений на основе искусственного интеллекта. Разработанный программный модуль позволил получить уникальный количественный показатель — панкреатический цветовой коэффициент, который продемонстрировал высокую диагностическую ценность. Было установлено, что значение коэффициента выше 0.093 надежно указывает на фокальную или атипичную форму заболевания, тогда как значения ниже этой границы свидетельствуют о диффузной форме. Данный показатель превзошел традиционный панкреатический индекс по диагностической чувствительности, сохраняя при этом столь же высокую специфичность.

На основании полученных результатов впервые оптимизирована методика радиоизотопной диагностики врожденного гиперинсулинизма, что позволило проводить точное определение морфологической формы заболевания даже в случаях неопределенных значений панкреатического индекса. Новый подход обеспечивает стандартизацию диагностического процесса и минимизацию субъективных ошибок.

Предложенная технология с использованием панкреатического цветового коэффициента представляет собой важный шаг в развитии дифференциальной диагностики врожденного гиперинсулинизма, открывая новые перспективы для более точного и индивидуализированного подхода к лечению пациентов.

Таким образом, результаты диссертационного исследования Климшиной Л.Р. имеют высокую значимость для практической медицины и вносят ценный вклад в изучение орфанных заболеваний, укрепляя позиции современной педиатрической эндокринологии и лучевой диагностики.

Научно-практическая значимость результатов исследования

В целом, диссертационная работа Климшиной Л.Р. отличается высокой научной и практической значимостью. В рамках исследования проведена углубленная клиническая оценка пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, получивших терапию в соответствии с протоколом, введенным в российскую медицинскую практику в 2017 году. Дана всесторонняя характеристика когорты пациентов с врожденным гиперинсулинизмом на этапах лечения, отражены показатели соматического, метаболического статуса, проведено углубленное изучение параметров психомоторного развития. Были выявлены основные детерминанты, влияющие на развитие нейропсихологических и психомоторных навыков после лечения, что создает основу для более точного прогнозирования терапевтических результатов.

В ходе исследования проведена успешная разработка нового диагностического критерия — панкреатического цветового коэффициента. Этот показатель позволяет с высокой точностью различать формы заболевания, что имеет принципиальное значение для выбора наиболее эффективного подхода к лечению. Новая методика успешно устраняет существующие ограничения стандартных диагностических подходов, обеспечивая более точную и надежную интерпретацию данных.

Результаты исследования имеют значительный образовательный потенциал. Они могут быть включены в учебные программы по педиатрии и лучевой диагностике, а также в специализированные курсы для профессиональной переподготовки врачей. Эти материалы способствуют формированию у медицинских специалистов более глубокого понимания диагностических алгоритмов и методов лечения орфанных заболеваний, в частности, врожденного гиперинсулинизма.

Работа демонстрирует необходимость внедрения персонализированных подходов в терапию врожденного гиперинсулинизма, основываясь на комплексной оценке клинических, диагностических и прогностических данных. Это подчеркивает ее значимость не только для академической медицины, но и для улучшения повседневной клинической практики.

Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне обсервационного нерандомизированного исследования с элементами ретроспективного и проспективного анализа. Работа включала два ключевых этапа. На первом этапе проведена детальная оценка параметров психомоторного развития и нейрофизиологических характеристик центральной нервной системы у детей, проходивших лечение врожденного гиперинсулинизма, а также представлена клиническая характеристика изучаемой когорты пациентов. Второй этап был направлен на

совершенствование диагностических методов, включая разработку алгоритмов для дифференциальной диагностики морфологических форм врожденного гиперинсулинизма. Особое внимание уделено созданию программного модуля, использующего технологии искусственного интеллекта, для автоматизированной обработки изображений, полученных с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА. Научные положения, выводы, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы и являются результатом применения различных информативных и надежных методов комплексного обследования пациентов, адекватного статистического анализа, что позволило решить сформулированные автором задачи и достичь поставленной цели работы. Работа выполнена на достаточном количестве клинических наблюдений для орфанного заболевания.

В исследование включено 111 пациентов с подтвержденным диагнозом врожденный гиперинсулинизм, соответствующие критериям включения. Автором подробно изложен дизайн исследования и тактика выбора пациентов-кандидатов. Работа выполнена на достаточно высоком методологическом уровне.

Автором применены современные методики математической обработки данных, что позволило обосновать сделанные в работе выводы и сформулировать практические рекомендации. Достоверность полученных в ходе работы данных не вызывает сомнения.

Полученные выводы и положения, выносимые на защиту, логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования. Результаты диссертационного исследования Климшиной Л.Р. существенно расширяют представление о заболевании и дополняют имеющиеся сведения, отраженные в отечественной и зарубежной научной литературе. Подробный сравнительный анализ полученных результатов со сведениями из научной литературы последних лет позволяют получить представление о вкладе собственных данных автора в изучение данной тематики. Основные результаты исследования были представлены на российских и зарубежных конференциях, конкурсах, опубликованы в рейтинговых научных журналах, на основании полученных результатов зарегистрированы объекты интеллектуальной собственности.

Оценка содержания и общая характеристика диссертации

Диссертационная работа Л.Р. Климшиной выполнена на высоком научно-методическом уровне, соответствует требованиям к подобным исследованиям и обладает четкой, логичной структурой. Общий объем работы составляет 163 страницы машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, две главы, посвященные собственным исследованиям, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, перечень использованных сокращений и обширный библиографический список, насчитывающий 178 источников, из которых 12 отечественных и 166 зарубежных. Текст дополнен 19 таблицами и 17 рисунками.

Особое внимание во введении уделено обоснованию актуальности выбранной темы, что подчеркивает важность исследования для педиатрии и смежных областей. Автор четко формулирует цель и задачи исследования, что позволяет задать логическую последовательность изложения материала. В разделе, посвященном обзору литературы, представлен глубокий анализ современного состояния проблемы. Автор тщательно изучает социальные аспекты врожденного гиперинсулинизма, акцентируя внимание на параметрах психомоторного развития детей, проходивших лечение в ведущих мировых медицинских центрах. Кроме того, подробно описаны перспективы совершенствования диагностических и терапевтических подходов при данном заболевании. Обзор демонстрирует глубокое понимание как научных, так и практических аспектов, связанных с совершенствованием диагностических и терапевтических подходов.

Дизайн исследования представлен в главе Материалы и методы. Исследование спланировано и реализовано с соблюдением всех принципов научной методологии. В когорту включены 111 пациентов с врожденным гиперинсулинизмом. Исследование разделено на два этапа: ретроспективный анализ клинических данных и изучение характеристик центральной нервной системы детей составили первый этап, тогда как второй этап был посвящен разработке новых подходов к дифференциальной диагностике с использованием технологий искусственного интеллекта. Все данные были подвергнуты строгому статистическому анализу, обеспечивающему достоверность выводов.

Результаты собственного исследования представлены с высокой степенью детализации в двух последовательных главах. В третьей главе дана полная клиническая характеристика когорты пациентов, представлены данные оценки физического и психомоторного развития. Показано, что у пациентов с фокальной формой гиперинсулинизма хирургическое лечение приводило к полному выздоровлению, а показатели психомоторного развития детей этой группы после терапии преимущественно соответствовали возрастным нормам. Автором доказана значимость своевременного начала инфузионной терапии глюкозой и инсулиностатического лечения в неонатальном периоде как факторов, обеспечивающих благоприятные исходы. Анализ выявил, что у пациентов с фокальной или атипичной формой заболевания созревание центральной нервной системы происходило в физиологические сроки, что подтверждено своевременным формированием альфа-ритма.

В четвертой главе продемонстрировано, что применение технологий искусственного интеллекта в диагностике позволило разработать новый количественный показатель – панкреатический цветовой коэффициент. Этот индикатор превзошел традиционные методы по чувствительности и стал важным инструментом для дифференциации морфологических форм гиперинсулинизма. Пороговое значение коэффициента в 0,093 определяет разделение между фокальной, атипичной и диффузной формами заболевания, обеспечивая высокую точность диагностики.

Значимым итогом исследования стало создание алгоритма, направленного на оптимизацию диагностики и лечения детей с врожденным гиперинсулинизмом. Такой подход позволяет персонализировать терапию, учитывая индивидуальные предикторы благоприятного исхода.

Полученные результаты имеют важное значение для клинической педиатрии и лучевой диагностики. Разработки, представленные в диссертации, могут быть успешно интегрированы в образовательные программы и использоваться в практике специалистов. Обоснованность научных выводов подтверждена объемом и качеством выборки, современным уровнем методов исследования и соответствующей статистической обработкой данных.

Диссертация отличается полнотой изложения, логичностью выводов и высокой научной значимостью. Принципиальных замечаний к работе нет. Полученные результаты представляют собой значительный шаг вперед в изучении и лечении врожденного гиперинсулинизма, предлагая новые подходы для оптимизации медицинской помощи детям с этим редким заболеванием.

В главах, посвященных обсуждению собственных результатов, автором представлены, обсуждены и доказаны основные научные положения, полученные в ходе проведенного исследования. Проведен их сравнительный анализ с данными литературы. В главе «Обсуждение результатов» автором подведены основные итоги проведенного исследования с акцентом на наиболее значимых результатах и сравнением с данными литературы. Обосновано применение разработанного автором алгоритма персонифицированной тактики в отношении данной группы пациентов.

Исследование, выполненное Климшиной Л.Р., является самостоятельной законченной работой, представляющей теоретический, клинический и практический интерес. Объем материала, подвергнутого анализу, методический уровень исследования вполне соответствуют поставленным задачам, а полученные выводы достаточно полно аргументированы экспериментальным и клиническим материалом, рядом табличных данных, рисунков, достоверной статистической обработкой и логически вытекают из полученных данных. Диссертационная работа изложена стилистически и профессионально грамотно, хорошо структурирована. Представленные научные положения соответствуют отрасли «Медицинские науки», специальность 3.1.21. Педиатрия, 3.1.25. Лучевая диагностика. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Апробация работы и публикации

В рамках проведенного диссертационного исследования опубликовано 8 научных работ, включая 4 статьи в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, а также 4 статьи, индексируемые в международной базе данных Scopus. В процессе исследования автором были зарегистрированы также объекты интеллектуальной собственности.

Результаты и основные положения работы неоднократно обсуждались на ведущих научных форумах, включая международные и всероссийские конференции и конгрессы.

Личный вклад соискателя

Климшина Л.Р. внесла значительный личный вклад в реализацию диссертационного исследования, выполняя ключевые задачи на каждом этапе. Участвовала в планировании и разработке дизайна работы, провела глубокий анализ научной литературы, выполнила клиническую часть исследования, включающую подбор и обследование участников в соответствии с заданным дизайном, создание компьютерной базы данных.

Для работы с позитронно-эмиссионной томографией автор выполнял ручную разметку изображений, обеспечивая подготовку данных для обучения программного модуля. В рамках исследования была выполнена подготовка научных статей, регистрация объектов интеллектуальной собственности и выступления на национальных и международных конференциях. Завершив исследовательскую часть, автор выполнил математическую и статистическую обработку результатов.

При отсутствии существенных замечаний и в порядке дискуссии позвольте задать ряд вопросов:

1. Признание гетерогенности врожденного гиперинсулизма могли бы вы выделить из 111 наблюдаемых детей различные варианты патогенеза и имело ли это значение в ведении больных?
2. Преимущественно какие сопутствующие заболевания в вашем исследовании сопровождали гиперинсулинизм?
3. Вами отмечено отсутствие нарушений психомоторного развития у наблюдаемых детей младшей возрастной группы, а проводилась ли тестовая оценка интеллекта у детей старше 4 лет?
4. Какое количество наблюдаемых детей имели статус «инвалид детства»?

Заключение

Диссертационная работа Климшиной Лейлы Рамазановны на тему «Оптимизация диагностики и оценка исходов лечения детей с врожденным гиперинсулинизмом», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 Педиатрия и 3.1.25. Лучевая диагностика, является завершенным самостоятельным научным исследованием, направленным на решение актуальной проблемы современной педиатрии и лучевой диагностики — разработку персонализированных подходов к лечению и диагностике врожденного гиперинсулизма.

В работе представлены научные обоснования и практические рекомендации, способствующие усовершенствованию диагностических и терапевтических подходов к данному заболеванию.

Исследование выполнено с соблюдением высоких методологических стандартов, а внедрение полученных результатов в клиническую практику будет способствовать значительному улучшению качества медицинской

помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом и достижению оптимальных результатов лечения.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Климшиной Лейлы Рамазановны соответствует всем требованиям, в том числе п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор Климшина Лейла Рамазановна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.1.25. Лучевая диагностика.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой детских болезней
с курсом неонатологии
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



А.С. Симаходский

Подпись д.м.н., профессора А.С. Симаходского заверяю
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



В.Ф. Беженарь

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6-8
Тел: + 7 (812) 338-78-95,
Факс: + 7 (812) 338-66-02;
e-mail: info@lspbgmu.ru

«27» сентября 2025 года