

ЕЛФИМОВА АЛИНА РИНАТОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПОСЛЕ
ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ
ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ
МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**

3.1.19. Эндокринология

3.3.9. Медицинская информатика

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Мокрышева Наталья Георгиевна

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ
«НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Реброва Ольга Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской кибернетики и
информатики Медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.
Пирогова» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Суплотова Людмила Александровна

доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами эндокринологии,
функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

Владимирский Антон Вячеславович

доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ «НПКЦ
ДиТ ДЗМ»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 202_ года в ____ часов на
заседании диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии» Минздрава России.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – третье по распространенности эндокринное заболевание [Дедов И.И., 2016]. Единственным радикальным методом лечения является паратиреоидэктомия (ПТЭ), целью которой является достижение стойкой ремиссии ПГПТ с нормализацией уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и показателей фосфорно-кальциевого обмена, что в большинстве случаев позволяет достичь значимого регресса имеющихся костных и висцеральных нарушений [Ковалева Е.В., 2020].

Послеоперационная гипокальциемия – осложнение ПТЭ, которое развивается с частотой от 5 до 47% [Stewart Z.A., 2005; Witteveen J.E., 2013]. Гипокальциемия может приводить к значительному и, подчас, длительному снижению качества жизни пациента в послеоперационном периоде, приводя к развитию миалгии, генерализованных судорог вплоть до тетании, нарушений сердечного ритма. При этом в настоящее время отсутствуют способы прогнозирования послеоперационной гипокальциемии, хотя в случае получения такого прогноза у пациентов с сывороточным уровнем кальция менее 3 ммоль/л на предоперационном этапе мог бы быть назначен колекальциферол, а сразу после ПТЭ - препараты кальция и альфакальцидола. Для пациентов с уровнем кальция 3 ммоль/л и выше для предотвращения послеоперационной гипокальциемии перспективным представляется поэтапный процесс предоперационной подготовки с коррекцией гиперкальциемии с помощью медикаментозной терапии, что необходимо в том числе для снижения степени выраженности клинических проявлений, далее инициация терапии колекальциферолом на дооперационном этапе с назначением сразу после операции препаратов кальция и витамина D.

В настоящее время также отсутствуют исследования, изучающие ассоциацию предоперационной терапии ПГПТ с послеоперационной гипокальциемией, хотя показано, что дефицит витамина D является независимым фактором риска транзиторной гипокальциемии после тотальной тиреоидэктомии [Edafe O., 2014; Erbil Y., 2011].

Осложнениями ПГПТ являются нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение фильтрационной (ухудшение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ)) и концентрационной функции почек, представляющие собой независимые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, инвалидизации и преждевременной смерти. Способы прогнозирования этих осложнений в настоящее время также отсутствуют, хотя в случае получения прогноза об ухудшении клубочковой фильтрации после ПТЭ пациенту не должны назначаться высокие дозы альфакальцидола и препаратов кальция в послеоперационном периоде в течение длительного времени. Кроме того, должен осуществляться более частый мониторинг почечной функции.

Таким образом, актуальной является разработка способов прогнозирования неблагоприятных явлений после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, включая оценку ассоциаций между приемом лекарственных препаратов при консервативном ведении пациентов с ПГПТ и развитием послеоперационной гипокальциемии.

Внедрение систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР) представляет потенциал для значительного улучшения качества предоставления медицинской помощи [Haselager P., 2023]. В большинстве случаев СППВР, используемые в настоящее время, базируются на методах математического моделирования, включая алгоритмы машинного обучения. Наблюдается стремительное развитие математических методов, и это развитие связано в том числе с накоплением больших объемов данных и увеличением вычислительной мощности. В рамках этого развития появились новые методы, такие как ансамбли моделей, включая бэггинг [Breiman L., 2001; Dorogush A.V., 2018] и бустинг [Dorogush A.V., 2018], эффективность которых еще не была достаточно изучена в рамках медицинских исследований. Интерес представляет сравнительный анализ этих методов при их применении для решения задач в области медицины.

Цель работы

Оценка наличия связи лекарственной терапии с развитием гипокальциемии и разработка математических моделей прогнозирования развития послеоперационной гипокальциемии и снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом на основании клинико-лабораторных данных и сведений о лекарственной терапии первичного гиперпаратиреоза.

Задачи исследования

1. Оценить ассоциацию приема нативного витамина D (колекальциферол) с послеоперационной гипокальциемией на 1-3 сутки после ПТЭ.
2. Оценить ассоциацию приема антирезорбтивных препаратов (деносумаб, бисфосфонаты) и кальцимитетиков, используемых для предоперационного лечения пациентов с ПГПТ, с послеоперационной гипокальциемией на 1-3 сутки после ПТЭ.
3. Разработать математическую модель для прогнозирования развития гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, выполнить её программную реализацию.
4. Разработать математическую модель для прогнозирования ухудшения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, выполнить её программную реализацию.
5. Сравнить модели прогнозирования различных состояний при ПГПТ, разработанные с использованием различных методов машинного обучения – классических (логистический регрессионный анализ, многослойный перцептрон) и новых (случайный лес, категориальный градиентный бустинг).

Научная новизна

1. Впервые в мире проведено исследование, посвященное наличию ассоциаций между гипокальциемией после ПТЭ и предоперационной медикаментозной терапии ПГПТ.
2. Впервые в мире разработана СППВР, прогнозирующая развитие гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, использующая легкодоступные в рутинной клинической практике предикторы.
3. Впервые в мире разработана СППВР, прогнозирующая снижение рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, использующая легкодоступные в рутинной клинической практике предикторы.

Практическая значимость

1. Оценка статистической связи между предоперационной лекарственной терапией ПГПТ и гипокальциемией в раннем послеоперационном периоде позволит корректировать терапию на пред- и послеоперационном этапе у пациентов с ПГПТ.
2. СППВР для прогнозирования гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ может позволить практикующим врачам-эндокринологам и хирургам проводить предоперационную коррекцию медикаментозной терапии и своевременное назначение оптимальных доз препаратов кальция и нативной/активной форм витамина D в случае прогноза развития гипокальциемии.
3. СППВР для прогнозирования снижения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ может позволить проводить профилактику прогрессирования хронической болезни почек в случае прогноза ухудшения рСКФ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Прием нативной формы витамина D (колекальциферол) в дозах, необходимых для достижения/поддержания целевого уровня 25(ОН) витамина D (25(ОН)D) в крови, позволяет снизить риск развития гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ.
2. Цинакальцет, деносумаб и бисфосфонаты не снижают и не повышают риск развития гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ.
3. Разработанная СППВР позволяет правильно прогнозировать развитие гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ у пациентов с ПГПТ в 73%-87% случаев и правильно исключать - в 75%-90% случаев.
4. Разработанная СППВР позволяет правильно прогнозировать переход в худшую стадию снижения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ у пациентов с ПГПТ в 61%-82% случаев и правильно исключать - в 88%-98% случаев.

Апробация результатов

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 22 августа 2023 года на расширенной межкафедральной конференции ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Результаты работы были представлены на научных конференциях: XXVII

Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, Россия, 2021 г.), X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (г. Москва, Россия, 2023 г.), Конференция «Вычислительная биология и искусственный интеллект для персонализированной медицины – 2023» (онлайн формат, Россия, 2023 г.).

По теме диссертационной работы опубликовано 5 печатных работ, из них в иностранных журналах – 2; в отечественной литературе – 3; из них включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для публикации основных научных результатов диссертаций – 3.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста; состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 9 рисунками и 31 таблицей. Библиография состоит из 198 наименований: 23 работы отечественных и 175 работ зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена (ОПОЩЖ и НМО) ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва (1989 – 2018 гг. – директор – академик РАН Дедов И.И.; 2018 г. – и.о. директора – академик РАН Шестакова М.В.; 2019 г. – настоящее время – директор член-корреспондент РАН Мокрышева Н.Г.). Заведующий отделением ОПОЩЖ и НМО – Еремкина А.К. (2019 г. – настоящее время).

Источники случаев:

1. Пациенты, получившие стационарное лечение в ОПОЩЖ и НМО ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Способ формирования выборки – сплошной. Данные по пациентам были получены из медицинской информационной системы «qMS». Период наблюдения случаев: 2018-2020 гг.
2. Пациенты, получившие стационарное лечение в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Способ формирования выборки – сплошной. Данные по пациентам были получены из медицинской информационной системы «Медиалог» и бумажного архива ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Период наблюдения случаев: 1993-2010 гг.

Согласно поставленным задачам, были выполнены несколько разделов работы и сформированы соответствующие выборки пациентов с использованием различных наборов критериев включения и исключения.

Раздел I. Влияние предоперационной медикаментозной терапии ПГПТ на развитие гипокальциемии после радикальной ПТЭ

Проведено проспективное исследование, в котором изучалось влияние 4 групп препаратов, используемых для предоперационного лечения пациентов с ПГПТ, на послеоперационную гипокальциемию [Первичный гиперпаратиреоз. Клинические рекомендации, 2020]: нативный витамин D (колекальциферол), кальцимитетики (цинакальцет), моноклональные антитела человека к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κВ (деносумаб), бисфосфонаты (алендроновая кислота, ибандроновая кислота в таблетированной форме, ибандроновая кислота в инъекционной форме, золендроновая кислота).

Выборка пациентов была сформирована сплошным способом из числа пациентов, прошедших лечение в 1993-2010 гг и 2018-2020 гг. Далее выборка была разделена на группы по приему и его отсутствию каждого из вышеперечисленных групп препаратов. Были сформированы 4 пары групп. Дизайн представлен на рисунках: рисунок 1 – колекальциферол, рисунок 2 – цинакальцет, рисунок 3 – деносумаб, рисунок 4 – бисфосфонаты.

1. Колекальциферол

Критерии включения:

1. Пациенты с установленным диагнозом ПГПТ согласно критериям постановки диагноза (код по МКБ-10 – E21.0).
2. Проведение ПТЭ по поводу ПГПТ.
3. Сывороточная концентрация 25(OH)D ниже 20 нг/мл.
4. Сывороточная концентрация общего кальция ниже 3 ммоль/л.

Критерии исключения:

1. Диагноз ПГПТ в рамках наследственных синдромов.
2. Нерадикальная ПТЭ.
3. Терапия препаратами, влияющими на кальций-фосфорный обмен – цинакальцет, деносумаб, бисфосфонаты.
4. Отсутствие данных о концентрации сывороточного кальция и ПТГ после ПТЭ на 1-3 сутки.

В раздел оценки ассоциации колекальциферола с послеоперационной гипокальциемией включено 117 пациентов (21 принимали препарат, 96 – не принимали). Группы существенно дисбалансированы по объему, однако это не оказывает влияния на оценку относительного риска.

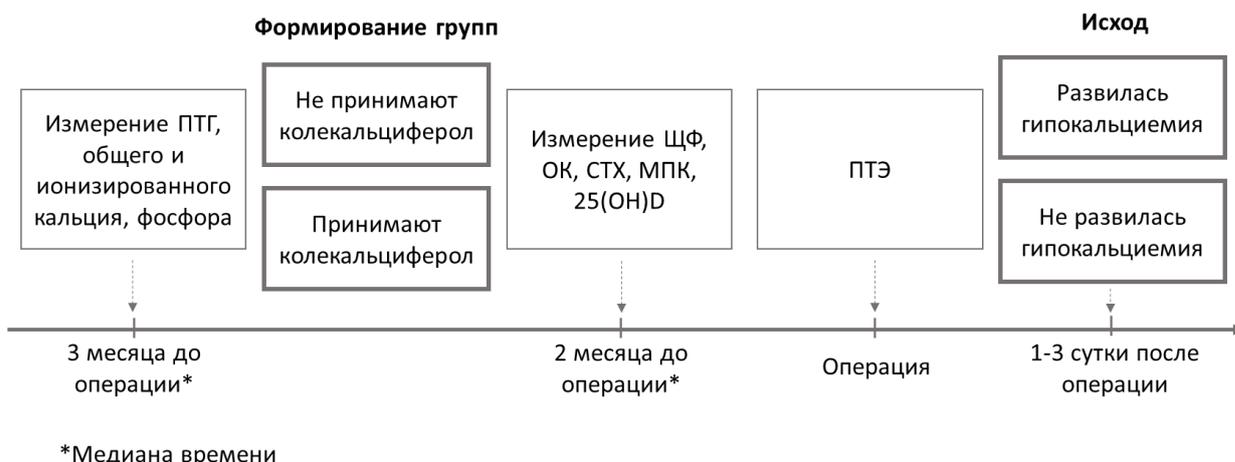


Рисунок 1 – Дизайн исследования ассоциации приема колекальциферола с развитием гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде

2. Цинакальцет

Критерии включения:

1. Пациенты с установленным диагнозом ПГПТ согласно критериям постановки диагноза (код по МКБ-10 – E21.0).
2. Проведение ПТЭ по поводу ПГПТ.
3. Сывороточная концентрация общего кальция 3 ммоль/л и выше.

Критерии исключения:

1. Диагноз ПГПТ в рамках наследственных синдромов.
2. Нерадикальная ПТЭ.
3. Терапия колекальциферолом, деносумабом, бисфосфонатами.
4. Отсутствие данных о концентрации сывороточного кальция и ПТГ после ПТЭ на 1-3 сутки.

В раздел оценки ассоциации цинакальцета с послеоперационной гипокальциемией включено 115 пациентов (28 принимали препарат, 87 – не принимали).

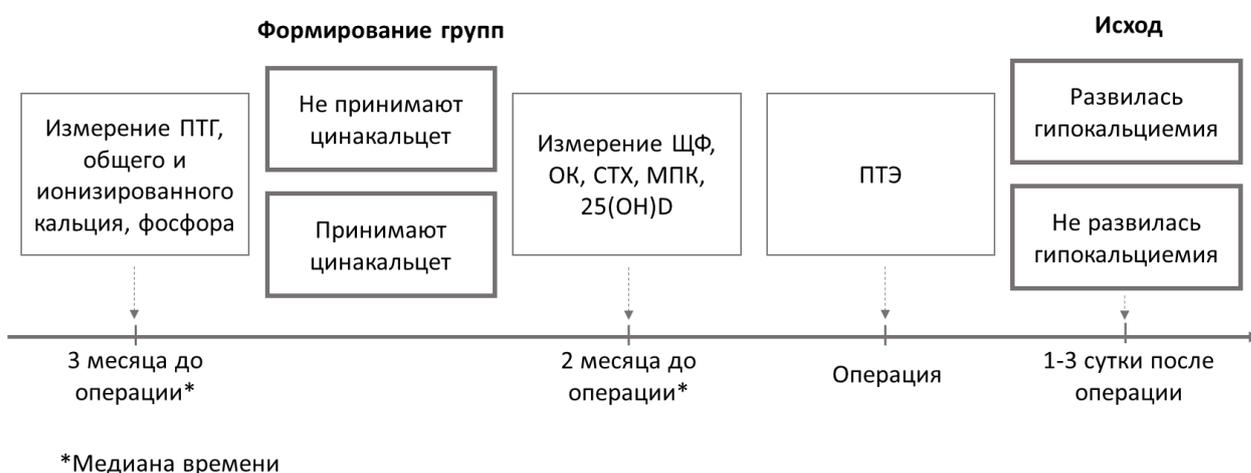


Рисунок 2 – Дизайн исследования ассоциации приема цинакальцета с развитием гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде

3. Деносумаб

Критерии включения:

1. Пациенты с установленным диагнозом ПГПТ согласно критериям постановки диагноза. Код по МКБ-10 – E21.0.
2. Проведение ПТЭ по поводу ПГПТ.
3. Сывороточная концентрация общего кальция 3 ммоль/л и выше, или снижение минеральной плотности кости (МПК) (стандартное отклонение (SD) (Т-критерий (Т-кр.)) < -2,5, SD (Z-критерий (Z-кр.)) < -2).

Критерии исключения:

1. Диагноз ПГПТ в рамках наследственных синдромов.
2. Нерадикальная ПТЭ.
3. Терапия колекальциферолом, бисфосфонатами, цинакальцетом.
4. Отсутствие данных о концентрации сывороточного кальция и ПТГ после ПТЭ на 1-3 сутки.

В раздел оценки ассоциации деносумаба с послеоперационной гипокальциемией включено 267 пациентов (14 принимали препарат, 253 – не принимали).

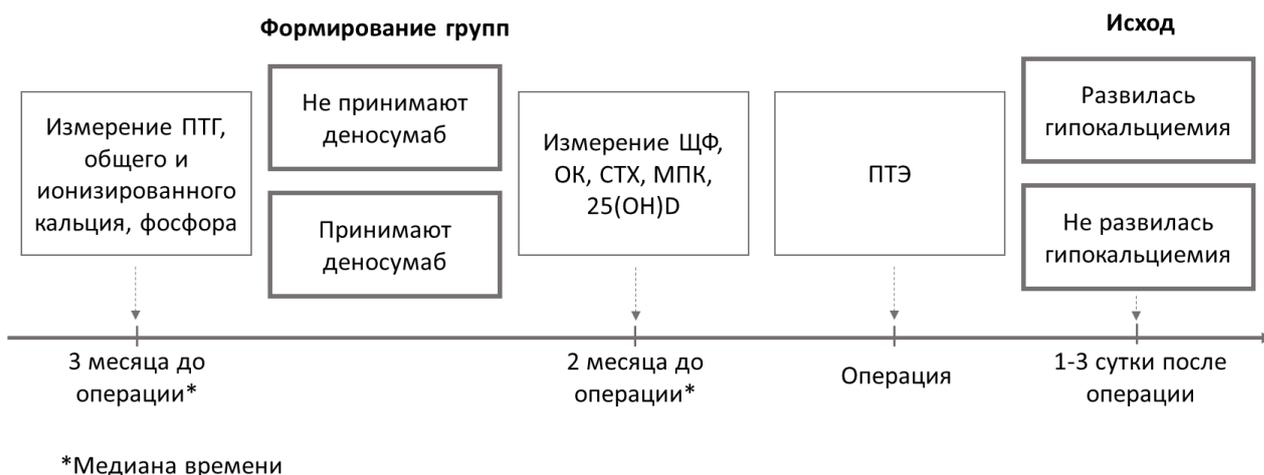


Рисунок 3 – Дизайн исследования ассоциации приема деносумаба с развитием гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде

4. Бисфосфонаты

Критерии включения:

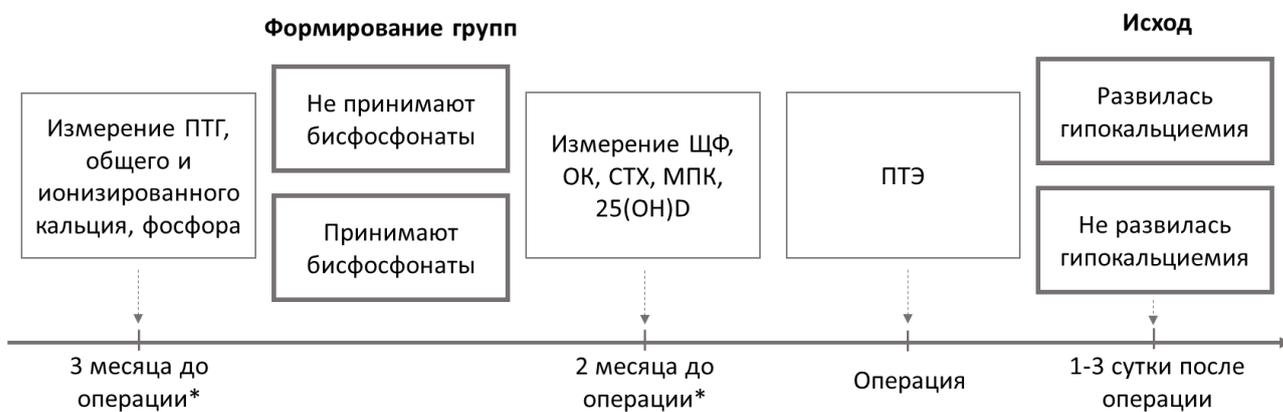
1. Пациенты с установленным диагнозом ПГПТ согласно критериям постановки диагноза. Код по МКБ-10 – E21.0.
2. Проведение ПТЭ по поводу ПГПТ.
3. Сывороточная концентрация общего кальция 3 ммоль/л и выше, или снижение МПК (SD (Т-кр.) < -2,5, SD (Z-кр.) < -2).

Критерии исключения:

1. Диагноз ПГПТ в рамках наследственных синдромов.
2. Нерадикальная ПТЭ.
3. Терапия колекальциферолом, деносумабом, цинакальцетом.

4. Отсутствие данных о концентрации сывороточного кальция и ПТГ после ПТЭ на 1-3 сутки.

В раздел оценки ассоциации бисфосфонатов с послеоперационной гипокальциемией включено 267 пациентов (14 принимали препарат, 253 – не принимали).



*Медиана времени

Рисунок 4 – Дизайн исследования ассоциации приема бисфосфонатов с развитием гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде

У всех пациентов регистрировались 12 показателей: пол, возраст на момент операции, наличие низкоэнергетических переломов (НЭП), сывороточные концентрации ПТГ, общего кальция, ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы (ЩФ), остеокальцина (ОК), сывороточной концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ), 25(OH) витамин D (25(OH)D), снижение МПК.

Раздел II. Прогнозирование гипокальциемии после ПТЭ

Проведено ретроспективное исследование. В качестве исхода оценивалось развитие гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ.

Критерии включения:

1. Пациенты с установленным диагнозом ПГПТ согласно критериям постановки диагноза (код по МКБ-10 – E21.0).
2. Проведение ПТЭ по поводу ПГПТ.
3. Сывороточная концентрация общего кальция 3 ммоль/л и выше, или снижение МПК ($SD (T\text{-кр.}) < -2,5$, $SD (Z\text{-кр.}) < -2$).

Критерии исключения:

1. Диагноз ПГПТ в рамках наследственных синдромов.
2. Нерадикальная ПТЭ.
3. Отсутствие данных о концентрации сывороточного кальция и ПТГ после ПТЭ на 1-3 сутки.

В результате применения указанных критериев в исследование было включено 478 пациентов. По наступлению исхода были сформированы 2 изучаемые группы –

развившие (n=256) и не развившие (n=222) гипокальциемию в 1-3 сутки после ПТЭ.

Дизайн исследования представлен на рисунке 5.

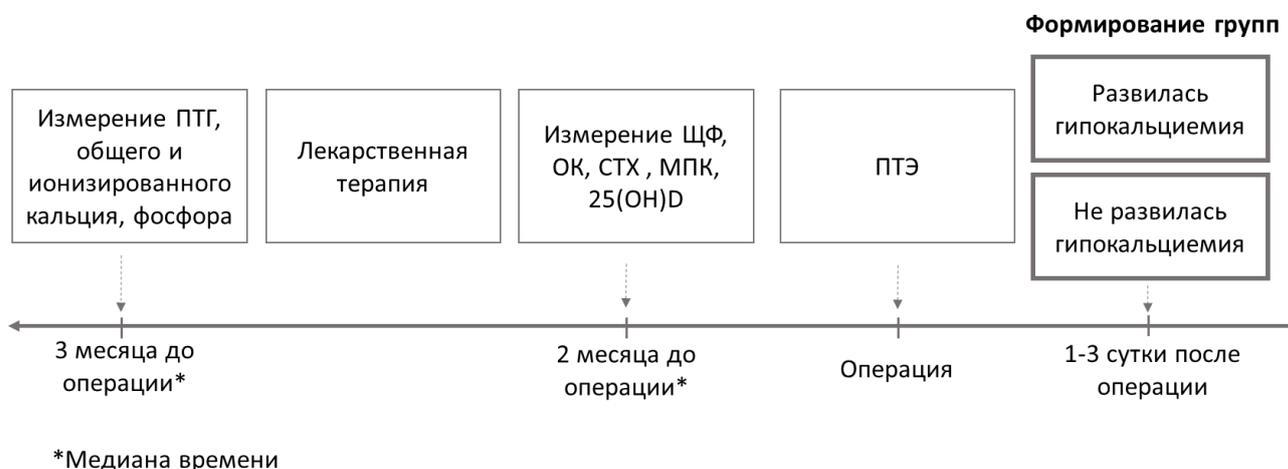


Рисунок 5 – Дизайн исследования (раздел II)

Регистрировались следующие 16 показателей: пол, возраст на момент операции, годы, наличие НЭП, сывороточная концентрация ПТГ, общего кальция, ионизированного кальция, фосфора, ЩФ, ОК, СТХ, 25(OH)D, снижение МПК, предоперационная лекарственная терапия: колекальциферол, цинакальцет, деносумаб, бисфосфонаты (алендроновая кислота, ибандроновая кислота в таблетированной форме, ибандроновая кислота в инъекционной форме, золендроновая кислота).

Раздел III. Прогнозирование снижения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ

Проведено ретроспективное исследование. В качестве исхода оценивался переход в худшую стадию снижения рСКФ.

Критерии включения:

1. Пациенты с установленным диагнозом ПГПТ согласно критериям постановки диагноза (код по МКБ-10 – E21.0).
2. Проведение ПТЭ по поводу ПГПТ.

Критерии исключения:

1. Диагноз ПГПТ в рамках наследственных синдромов.
2. Нерадикальная ПТЭ.
3. Пациенты с отсутствующими данными о предоперационной сывороточной концентрации креатинина.
4. Пациенты с отсутствующими данными о сывороточной концентрации креатинина через 12 месяцев после ПТЭ.

В результате применения указанных критериев в исследование было включено 140 пациентов. По наступлению исхода были сформированы 2 изучаемые группы – снизившие (n=39) и не снизившие (n=101) рСКФ до перехода в любую худшую стадию через 12 месяцев после радикальной ПТЭ. Дизайн исследования

представлен на рисунке 6.

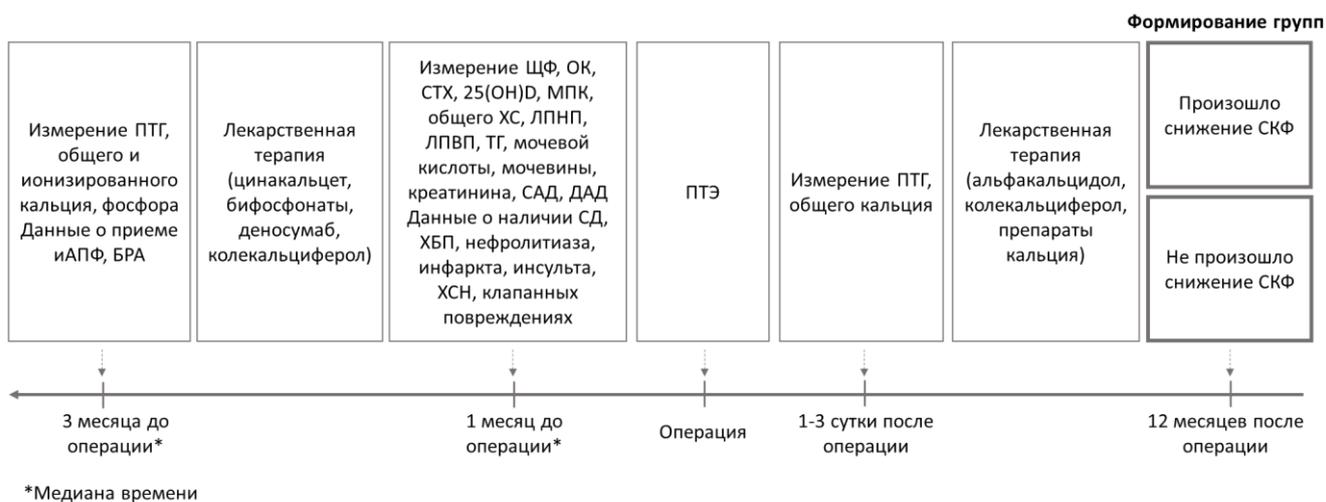


Рисунок 6 – Дизайн исследования (раздел III)

Регистрировались 44 показателя: пол, возраст на момент операции, ИМТ, наличие НЭП, хроническая болезнь почек (ХБП), нефролитиаз, сахарного диабета (СД), длительность нефролитиаза, длительность рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², инфаркт в анамнезе, инсульт в анамнезе, аритмия в анамнезе, клапанные повреждения в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в анамнезе, прием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА), сывороточная концентрация ПТГ, общего кальция, ионизированного кальция, фосфора, ЩФ, ОК, СТХ, общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), мочевой кислоты, 25(ОН)D, мочевины, рСКФ, снижение МПК, систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), предоперационная лекарственная терапия: колекальциферол, цинакальцет, деносумаб, бисфосфонаты (алендроновая кислота, ибандроновая кислота в таблетированной форме, ибандроновая кислота в инъекционной форме, золендроновая кислота), послеоперационная гипокальциемия, транзиторный гипопаратиреоз, результат гистологического исследования (аденома /атипическая аденома (АА) /карцинома /гиперплазия), дозы послеоперационной лекарственной терапии: альфакальцидола, препаратов кальция, колекальциферола.

Критерии постановки диагноза ПГПТ и определения исходов

Диагноз ПГПТ устанавливается на основании стойкого повышения уровня ПТГ или высоконормального уровня ПТГ в сочетании с дважды подтвержденным повышенным уровнем кальция крови, или сочетания стойкой нормокальциемии с повышенным уровнем ПТГ после исключения вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [Первичный гиперпаратиреоз. Клинические рекомендации, 2020]. Данные альбумина были доступны у 142 (30%) пациентов, в связи с этим расчет альбумин-скорректированного кальция не проводился. Код ПГПТ по МКБ-10 E21.0.

Радикальность ПТЭ оценивалась согласно клиническим рекомендациям 2020 года [Первичный гиперпаратиреоз. Клинические рекомендации, 2020]. ПТЭ у всех пациентов проводилась в отделе хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий отделом д.м.н. Кузнецов Н.С.).

Гипокальциемия в раннем послеоперационном периоде определялась как снижение уровня общего / ионизированного / альбумин-скорректированного кальция в сыворотке крови ниже референсного диапазона на 1-3 сутки после ПТЭ.

Методы

Лабораторные и инструментальные исследования

Лабораторные исследования до начала приема антирезорбтивной и кальцийснижающей терапии проводились в разных лабораториях и медицинских учреждениях различных регионов Российской Федерации по месту наблюдения пациентов, т.е. использовались данные рутинной клинической практики.

Диагноз ХБП ставили при наличии снижения рСКФ на уровне стадии С3а и ниже. При уровне рСКФ выше стадии С3а диагноз ХБП ставили на основании наличия альбуминурии/протеинурии, нефролитиаза, нефрокальциноза или воспалительных заболеваний почек в соответствии с клиническими рекомендациями [Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации, 2021].

Измерение МПК проводили с помощью рентгеновской двухэнергетической денситометрии. Оценивали отделы: шейка бедренной кости (femur neck), бедренная кость (total hip), треть лучевой кости (radius 33%), лучевая кость (radius total), поясничный отдел позвоночника (L1-L4). Степень снижения МПК оценивали по T- и Z-критериям, представляющие собой стандартное отклонение выше или ниже среднего показателя от пика костной массы нормы соответствующих половозрастных групп. T-критерий используют для обследования женщин в менопаузе и мужчин 50 лет и старше; Z-критерий для женщин до менопаузы, мужчин моложе 50 лет и детей.

рСКФ определялась по формуле СКД-EPI с использованием уровня креатинина в сыворотке крови, возраста и пола пациента.

Анализ данных

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica 13 (TIBCO Inc., США) и на языке программирования Python 3.11 в среде GoogleColab. Для построения многомерных моделей использовали библиотеки scikit-learn 1.0.2, catboost и фреймворк машинного обучения для языка Python с открытым исходным кодом – pytorch.

Описательная статистика количественных данных представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q₁; Q₃], качественных в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Частоты категориальных признаков сравнивались между собой с помощью двустороннего точного критерия Фишера (ТКФ₂). Для выявления критических значений отдельных предикторов использовали ROC-анализ. Рассчитывали операционные характеристики диагностических тестов – диагностическую чувствительность

(ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), прогностическую ценность положительного и отрицательного результата (ПЦПР, ПЦОР). Величины представлены в %. 95% доверительные интервалы (ДИ) для долей рассчитывали методом Клоппера-Пирсона. Наличие ассоциаций между исходом и изучаемыми препаратами определялись с помощью вычисления относительного риска (ОР) с 95% ДИ. ОР более 1 интерпретировали как повышение риска развития гипокальциемии, менее 1 – снижение. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости.

Для построения моделей выполнялся логистический регрессионный анализ, строились искусственные нейронные сети (ИНС), использовался классификатор случайный лес и градиентный бустинг. Предварительно выполняли разделение исходной выборки на обучающую и тестовую в соотношении 7:3 соответственно.

При построении моделей предварительно был проведен корреляционный анализ с целью выявления статистически значимых сильных корреляций количественных предикторов. Корреляционный анализ выполнялся с помощью метода корреляции Спирмена. В случае обнаружения статистически значимых сильных корреляций один из коррелирующих предикторов исключали из дальнейшего анализа.

В процессе подготовки данных к многомерному анализу было выполнено частичное заполнение пропусков в количественных и качественных признаках. Для логистического регрессионного анализа и ИНС предварительно проводилось Min-Max масштабирование количественных признаков. Для некоторых категориальных признаков было применено быстрое кодирование (one-hot encoding). При построении моделей оптимизировали метрику recall (ДЧ) путем подбора гиперпараметров моделей.

Для выполнения **логистического регрессионного анализа** использовали библиотеку scikit-learn 1.0.2, для выбора лучших моделей использовали модуль GridSearchCV. Для построения **искусственных нейронных сетей** использовали фреймворк машинного обучения для языка Python с открытым исходным кодом – pytorch, строили многослойные перцептроны. Для разработки модели типа **случайный лес** использовали библиотеку scikit-learn 1.0.2, RandomForestClassifier. В качестве функции потерь использовали индекс Джини, для выбора лучшей модели использовали модуль GridSearchCV. Для реализации **категориального градиентного бустинга** использовали библиотеку catboost, для выбора лучшей модели использовали модуль GridSearchCV.

Выбор итоговых моделей осуществлялся на основе сопоставления оценок их операционных характеристик: ДЧ, ДС, ПЦПР и ПЦОР. При попадании операционных характеристик тестовой выборки в ДИ оценок операционных характеристик, полученных на обучающей, данная модель считалась прошедшей валидацию.

Программная реализация разработанных моделей состояла из двух частей: клиентская и серверная часть. Клиентская часть была выполнена на языке программирования JavaScript с использованием фреймворка React. Серверная

часть – на Python с использованием фреймворка Flask. Обработка данных с помощью разработанной модели происходит на сервере. Программная реализация была выполнена Мартыновой Полиной Владимировной (аналитик данных Отдела цифровой трансформации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) и Скворцовым Кириллом Сергеевичем (программист Отдела цифровой трансформации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

I. Ассоциации предоперационной медикаментозной терапии ПГПТ с развитием гипокальциемии после ПТЭ

Ассоциация предоперационного приема колекальциферола с развитием гипокальциемии после ПТЭ

Согласно критериям включения и исключения, в анализируемую группу было включено 117 пациентов, из них 21 (18%) пациент принимал колекальциферол минимум в течение одной недели перед операцией (доза определялась исходным уровнем витамина D). Гипокальциемия после ПТЭ развилась у 2 из 21 пациента (10%), принимающих колекальциферол, и 60 из 96 пациентов (63%), не принимающих.

При анализе ассоциаций предоперационного приема нативной формы витамина D и развития гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде была получена статистически значимая отрицательная связь (OR = 0,15, 95% ДИ (0,03; 0,51)). Таким образом, прием колекальциферола снижает риск послеоперационной гипокальциемии в 2-33 раза (рисунок 7).

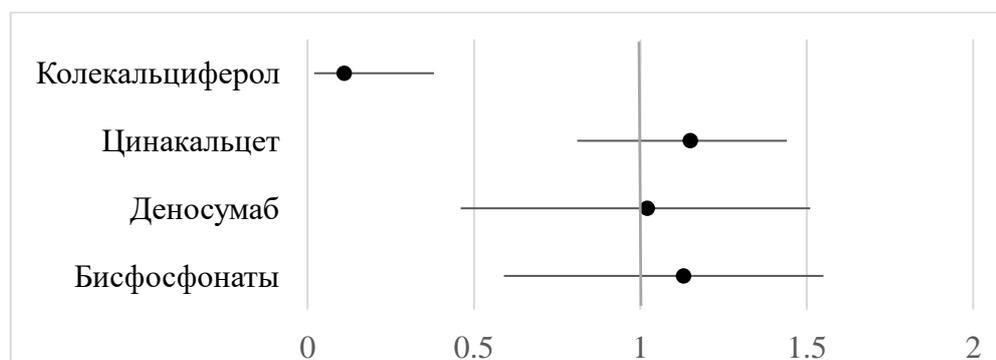


Рисунок 7 – Относительный риск развития гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ в зависимости от предоперационного приема колекальциферола (n=117), цинакальцета (n=115), деносуаба (n=267) и бисфосфонатов (n=267)

Ассоциация предоперационного приема цинакальцета с развитием гипокальциемии после ПТЭ

Согласно критериям включения и исключения, в анализируемую группу было включено 115 пациентов, из них 28 (24%) пациентов принимали хотя бы 1 дозу (30-60 мг) цинакальцета накануне операции по поводу ПГПТ, отмена препарата не более чем за 2 дня до операции. Гипокальциемия после ПТЭ развилась у 21 из 28 пациентов (75%), принимающих цинакальцет, и 57 из 87 пациентов (66%), не

принимающих.

При анализе ассоциаций предоперационного приема цинакальцета и развития гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде статистически значимая связь не обнаружена (OR = 1,15, 95% ДИ (0,81; 1,44)) (рисунок 7).

Ассоциация предоперационного приема деносумаба с развитием гипокальциемии после ПТЭ

Согласно критериям включения и исключения, в анализируемую группу было включено 267 пациентов, из них 14 (5%) пациентов получили хотя бы 1 инъекцию деносумаба не ранее чем за полгода до операции по поводу ПГПТ. Гипокальциемия после ПТЭ развилась у 9 из 14 пациентов (64%), принимающих деносумаб, и 141 из 253 пациентов (56%), не принимающих.

При анализе ассоциаций инъекций деносумаба перед ПТЭ и развития гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде статистически значимая связь не выявлена (OR = 1,15, 95% ДИ (0,63; 1,57)) (рисунок 7).

Ассоциация предоперационного приема бисфосфонатов с развитием гипокальциемии после ПТЭ

Согласно критериям включения и исключения, в анализируемую группу было включено 267 пациентов, из них 14 (5%) принимали бисфосфонаты перед ПТЭ. Гипокальциемия после ПТЭ развилась у 9 из 14 пациентов (64%), принимающих бисфосфонаты, и 141 из 253 пациентов (56%) не принимающих.

При анализе ассоциаций приема бисфосфонатов перед ПТЭ и развития гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде статистически значимая связь не выявлена (OR = 1,15, 95% ДИ (0,63; 1,57)) (рисунок 7).

II. Прогнозирование гипокальциемии после ПТЭ

Следующим этапом являлось прогнозирование развития гипокальциемии с учетом совокупности данных лабораторного и инструментального обследования пациента и принимаемых препаратов как в моно-, так и в составе комбинированной терапии на дооперационном этапе по поводу ПГПТ.

Перед поиском формальных способов прогнозирования гипокальциемии мы оценили текущий уровень такого прогнозирования врачами в рутинной клинической практике. В оценке участвовали 4 врача – сотрудника ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», имеющие следующие квалификации: врач-эндокринолог ОПОЦЖ и НМО; врач-эндокринолог ОПОЦЖ и НМО, врач-эндокринолог отделения нейроэндокринологии, врач-эндокринолог, сотрудник Национального центра персонализированной медицины.

Врачам были предоставлены данные о 101 случайно отобранном пациенте, подвергшемся ПТЭ. Были предоставлены следующие деперсонифицированные данные о пациентах: пол, возраст на момент операции, сывороточные концентрации ПТГ, общего кальция, фосфора, ЩФ, ОК, 25(ОН)D, снижение МПК, предоперационная терапия: колекальциферол, бисфосфонаты, деносумаб, цинакальцет.

Результаты врачебного прогнозирования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Матрица классификации, отражающая прогнозы врачей-эндокринологов и соответствующие истинные значения в отношении развития гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ (n=101)

		Кальций крови на 1-3 сутки после ПТЭ		
		Есть гипокальциемия	Нет гипокальциемии	
Прогноз врачей	Гипокальциемия	34	13	ПЦПР=72,3%
	Нет гипокальциемии	20	34	ПЦОР=63,0%
		ДЧ=63,0%	ДС=72,3%	

Таким образом, врачебное прогнозирование обладает недостаточно высокой точностью на предложенной им выборке.

Характеристика пациентов и оценка прогностических способностей отдельных показателей

При сравнительном анализе пациентов с наличием и отсутствием гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ с учетом поправки Бонферрони ($P_0=0,003$) выявлены различия групп по всем анализируемым показателям фосфорно-кальциевого обмена и биохимическим маркерам метаболизма костной ткани кроме СТХ ($p=0,009$, U-тест) и ионизированного кальция ($p=0,007$, U-тест). В группе пациентов с послеоперационной гипокальциемией статистически значимо выше ЩФ (142 Ед/л против 111 Ед/л, $p<0,001$, U-тест) и ОК (64,0 нг/мл против 48,6 нг/мл $p<0,001$, U-тест), что говорит о более выраженном нарушении костного ремоделирования с преобладанием резорбции в данной группе пациентов. Дооперационный ПТГ (223,3 пг/мл против 165,7 пг/мл, $p<0,001$, U-тест) также повышен в группе пациентов с гипокальциемией, это влечет за собой более выраженную активацию остеокластов и повышение в крови кальция, что мы и наблюдаем. Так как метаболизм фосфора отрицательно ассоциирован с обменом кальция, то в группе пациентов с гипокальциемией наблюдаются более низкие предоперационные значения фосфора в крови (0,81 ммоль/л против 0,89 ммоль/л, $p<0,001$, U-тест). Таким образом, пациенты с развитием послеоперационной гипокальциемии исходно были с более тяжелым течением ПГПТ, и это обуславливает большую мощь оттока кальция в кости в послеоперационном периоде.

В группе пациентов без гипокальциемии статистически значимо чаще больные принимали колекальциферол (25% vs. 8%, $p<0,001$, ТКФ₂), также наблюдалась статистическая тенденция к меньшей частоте приема цинакальцета (8% vs. 15%, $p=0,023$, ТКФ₂). Получены различия частот снижения МПК.

С помощью ROC-анализа определим информативность количественных признаков, показавших статистически значимые различия между группами (таблица 2).

Таблица 2. Информативность признаков в отношении прогнозирования гипокальциемии после ПТЭ, оцененная с помощью ROC-анализа

Признаки	AUC, 95% ДИ
ПТГ (n=463)	0,610 (0,559; 0,661)
Кальций общий (n=457)	0,603 (0,551; 0,655)
Фосфор (n=408)	0,588 (0,532; 0,643)
ЩФ (n=423)	0,594 (0,540; 0,648)
ОК (n=389)	0,598 (0,542; 0,654)
25(ОН)D (n=335)	0,614 (0,554; 0,675)

Для отсутствия приема колекальциферола и наличия тяжелого остеопороза были рассчитаны операционные характеристики по данным таблицы 2 с целью определения информативности в отношении прогнозирования гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ (таблица 3).

Таблица 3. Операционные характеристики показателей – отсутствие приема колекальциферола и наличие тяжелого остеопороза в отношении прогнозирования гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ

Признаки	ДЧ, 95% ДИ, %	ДС, 95% ДИ, %	ПЦПР, 95% ДИ, %	ПЦОР, 95% ДИ, %
Наличие тяжелого остеопороза	26,7 (23,1; 30,1)	84,8 (80,6; 88,7)	67,0 (57,8; 75,3)	50,1 (47,6; 52,4)
Отсутствие приема колекальциферола	92,2 (89,0; 94,8)	25,1 (21,4; 28,2)	58,9 (56,9; 60,6)	73,3 (62,6; 82,2)

Согласно значениям AUC количественные признаки показали невысокую прогностическую способность. Для категориальных признаков были получены неудовлетворительные ДЧ для наличия тяжелого остеопороза и ДС для отсутствия приема колекальциферола.

Модели для прогнозирования гипокальциемии после ПТЭ

С целью улучшения качества прогнозирования развития гипокальциемии использовали методы многомерного математического моделирования: логистический регрессионный анализ, ИНС, классификатор случайный лес и категориальный градиентный бустинг.

Предобработка данных

Для построения многомерных моделей выполнили предобработку данных. Предобработка данных выполнялась в связи с наличием пропусков в данных. Пропуски в данных по степени снижения МПК заполнялись модами по общей

выборке:

– Mode (степень снижения МПК) = SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0

Пропуски в количественных признаках с долей пропусков до 10% (ПТГ, кальций общий) заполнялись медианами по общей выборке:

– Me (ПТГ) = 193 пг/мл,

– Me (кальция общего) = 2,85 ммоль/л.

Для заполнения пропусков в количественных признаках с долей пропусков 10-20% (ЩФ, фосфор, СТХ, ОК) применялся линейный регрессионный анализ.

1) Анализируемый отклик – ОК. Предиктор – ЩФ. В результате линейного регрессионного анализа получена модель ($p < 0,001$, χ^2):

$$x_{\text{ОК}} = 0,135 * x_{\text{ЩФ}} + 60,163$$

2) Анализируемый отклик – ЩФ. Предиктор – ОК. В результате линейного регрессионного анализа получена модель ($p < 0,001$, χ^2):

$$x_{\text{ЩФ}} = 1,903 * x_{\text{ОК}} + 54,316$$

3) Анализируемый отклик – фосфор. Предиктор – общий кальций. В результате линейного регрессионного анализа получена модель ($p < 0,001$, χ^2):

$$x_P = -0,202 * x_{Ca \text{ общ.}} + 1,453$$

При нахождении зависимости СТХ от ЩФ и ОК полученные модели оказались статистически не значимы ($p = 0,845$, $p = 0,330$), поэтому заполнение пропусков в СТХ было невозможно. В связи с этим данный признак был исключен из дальнейшего анализа. Ионизированный кальций был также исключен из дальнейшего анализа в связи с большим количеством пропусков.

Для витамина D пропуски не заполняли, так как решили не вносить возможное смещение по данному показателю – важному патогенетическому фактору развития гипокальциемии. Вследствие этого далее были исключены наблюдения с пропусками в данных по сывороточной концентрации 25(OH)D.

Далее был исключен 1 пациент с отсутствующими данными о приеме лекарственной терапии на предоперационном этапе, поскольку терапия, влияющая на фосфорно-кальциевый обмен, является важным патогенетическим звеном в развитии или не развитии послеоперационной гипокальциемии.

Заполнение пропусков не внесло смещение в результаты: группы до и после заполнения статистически не различались по изучаемым показателям.

Построение моделей

После предобработки данных размер выборки составил 334 пациента (70% от исходного объема). Далее эта выборка была случайным образом разделена на обучающую и тестовую выборки в соотношении 7:3 ($n = 233$ и $n = 101$). Выборки включали 123 (53%) и 54 (53%) случаев гипокальциемии соответственно. Анализируемые предикторы: пол, возраст на момент операции, сывороточная концентрация ПТГ, кальция общего, фосфора, ЩФ, ОК, 25(OH)D, снижение МПК, предоперационная лекарственная терапия: колекальциферол, цинакальцет, деносумаб, бисфосфонаты. В качестве бинарного отклика использовали наличие послеоперационной гипокальциемии (да/нет).

Были построены 4 многомерные модели с помощью методов: логистический регрессионный анализ, ИНС топологии многослойный персептрон, случайный лес и категориальный градиентный бустинг. Итоговые характеристики моделей представлены в таблице 4.

Таблица 4. Операционные характеристики моделей для прогнозирования гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ у пациентов с ПГПТ (n=334)

Количество предикторов	Выборка	ДЧ, 95% ДИ, %	ДС, 95% ДИ, %	ПЦПР, 95% ДИ, %	ПЦОР, 95% ДИ, %
Логистическая регрессионная модель					
13	Обучающая (n=233)	78,9 (70,8; 85,1)	58,2 (48,8; 67,0)	67,8 (59,8; 74,9)	71,1 (61,0; 79,5)
	Тестовая (n=101)	66,7	68,1	70,6	64,0
Многослойный персептрон					
13	Обучающая (n=233)	74,0 (65,6; 80,9)	60,0 (50,7; 68,7)	67,4 (59,1; 74,7)	67,3 (57,6; 75,8)
	Тестовая (n=101)	72,2	57,4	66,1	64,3
Случайный лес					
13	Обучающая (n=233)	80,5 (72,6; 86,5)	74,5 (65,7; 81,8)	78,0 (70,0; 84,3)	77,4 (68,5; 84,3)
	Тестовая (n=101)	77,8	66,0	72,4	72,1
Категориальный градиентный бустинг					
13	Обучающая (n=233)	86,2 (79,0; 91,2)	77,3 (68,6; 84,1)	80,9 (73,3; 86,7)	83,3 (74,9; 89,3)
	Тестовая (n=101)	87,0	78,7	82,5	84,1

Все модели обладают сходными операционными характеристиками (95% ДИ пересекаются), во всех моделях используется одинаковый набор предикторов.

В связи с этим была выбрана модель, показавшая лучший результат на тестовой выборке. Таким образом, предпочтительной является модель, построенная на основе категориального градиентного бустинга. Характеристики модели: 200 деревьев решений глубины 3 и шагом обучения 0,03. В модели использовано 13 предикторов: пол, возраст на момент операции,

сывороточная концентрация ПТГ, кальция общего, фосфора, ЩФ, ОК, 25(OH)D, снижение МПК, предоперационная лекарственная терапия: колекальциферол, цинакальцет, деносуаб, бисфосфонаты. Общая точность прогнозирования на обучающей выборке составила 82%, на тестовой - 83%. Таким образом, модель прогнозирует развитие гипокальциемии у пациентов с ПГПТ после ПТЭ с вероятностью от 73% до 87% и исключает ее с вероятностью от 75% до 90%. Матрица классификации пациентов приведена в таблице 5.

Таблица 5. Матрица классификации пациентов с гипокальциемией на 1-3 сутки после ПТЭ (n=177) и без нее (n=157) с помощью метода категориальный градиентный бустинг

		Кальций крови на 1-3 сутки после ПТЭ	
		Есть гипокальциемия	Нет гипокальциемии
Результат модели (обучающая выборка)	Прогнозируется гипокальциемия	106	25
	Не прогнозируется гипокальциемия	17	85
Результат модели (тестовая выборка)	Прогнозируется гипокальциемия	47	10
	Не прогнозируется гипокальциемия	7	37

Значения операционных характеристик, полученные при прогнозировании в текущей клинической практике, оказались меньше нижней границы ДИ соответствующих операционных характеристик лучшей модели, за исключением ДС. Следовательно, можно сделать вывод, что прогнозирование моделью, разработанной с помощью метода категориального градиентного бустинга, обладает преимуществом над прогнозированием в рутинной клинической практике. Математическая модель была программно реализована и доступна по ссылке <http://194.87.111.169/hypocalcemia>.

III. Прогнозирование снижения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ

Были проанализированы данные 140 пациентов с диагнозом ПГПТ, которым была выполнена радикальная ПТЭ. рСКФ была измерена на последнем визите перед операцией (с момента визита до ПТЭ прошло от 4 дней до 112 дней) и через 12 месяцев после операции.

В качестве исхода оценивался переход в худшую стадию рСКФ, что наблюдалось у 39 пациентов (28%, 95% ДИ (20%; 36%)). Распределение стадий рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ в зависимости от исходной стадии представлено в таблице 6.

Сравнительный анализ пациентов с ухудшением и сохранной / улучшившейся рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ показал, что с учетом поправки Бонферрони ($P_0=0,001$) выявлены статистически значимые различия групп только по величине дозы альфакальцидола в послеоперационном периоде ($Q_3=2$ мкг/сут против $Q_3=1$ мкг/сут, $p=0,001$, U-тест). Кроме того, получены различия на уровне статистических тенденций по концентрации ПТГ (407,2 пг/мл против 203,0 пг/мл, $p=0,033$, U-тест), фосфора (0,80 ммоль/л против 0,88 ммоль/л, $p=0,032$, U-тест), ЩФ (315,0 Ед/л против 193,2 Ед/л, $p=0,004$, U-тест), ОК (118,6 нг/мл против 55,9 нг/мл, $p=0,038$, U-тест), величины дозы препаратов кальция в послеоперационном периоде (1000 мг/сут против 500 мг/сут, $p=0,024$, U-тест) и частоте транзиторного гипопаратиреоза (1 (6%) против 19 (34%), $p=0,030$, ТКФ₂).

Модели для прогнозирования снижения стадии рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ у пациентов с ПГПТ

С целью прогнозирования снижения стадии рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ у пациентов с ПГПТ использовали пошаговый логистический регрессионный анализ, ИНС, классификатор случайный лес и категориальный градиентный бустинг.

Предобработка данных

Для построения многомерных моделей выполнили предобработку данных. Предобработка данных выполнялась в связи с наличием пропусков в данных.

Пропуски в количественных признаках с долей пропусков не более 10% (кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, мочевины, ЩФ и общий ХС) заполнялись медианами по общей выборке:

- Ме (кальция общего) = 2,91 ммоль/л,
- Ме (мочевины) = 5,6 ммоль/л,
- Ме (кальция ионизированного) = 1,38 ммоль/л,
- Ме (фосфора) = 0,84 ммоль/л,
- Ме (Длительность рСКФ < 60мл/мин/1,73 м²) = 0 мес.,
- Ме (ЩФ) = 219,9 Ед/л,
- Ме (общего ХС) = 5,6 ммоль/л,

Признаки с долей пропусков более 10% были исключены из анализа в связи с невозможностью их заполнения.

Заполнение пропусков не внесло смещение в результаты: группы до и после заполнения статистически не различались по изучаемым показателям.

Построение моделей

Далее эта выборка была случайным образом разделена на обучающую и тестовую выборки в соотношении 7:3 ($n=98$ и $n=42$). Выборки включали 27 (28%) и 12 (29%) случаев снижения рСКФ соответственно.

Предварительно для анализируемых переменных был проведен корреляционный анализ. Сильные статистически значимые корреляции были

выявлены между общим и ионизированным кальцием ($r=0,78$, $p<0,001$, метод ранговой корреляции Спирмена), САД и ДАД ($r=0,80$, $p<0,001$, метод ранговой корреляции Спирмена). В связи с чем в дальнейший многомерный анализ были включены: ионизированный кальций, так как именно ионизированная форма кальция определяет его физиологические эффекты; ДАД, так как именно по ДАД, а не по САД, группы имели тенденцию к статистически значимым различиям.

Анализируемые предикторы: пол, возраст на момент операции, SD (Т-кр.) $< -2,5$ / SD (Z-кр.) $< -2,0$, сывороточные концентрации ПТГ, кальция ионизированного, фосфора, ЩФ, рСКФ, мочевины, общего ХС, мочевины, ИМТ, дозы послеоперационного приема альфакальцидола, препаратов кальция, колекальциферола, предоперационный прием препаратов: колекальциферол, цинакальцет, деносумаб, бисфосфонаты, СД, нефролитиаз, ХБП инфаркт, инсульт, аритмия в анамнезе, клапанные повреждения в анамнезе, ХСН в анамнезе, послеоперационная гипокальциемия, длительность нефролитиаза, длительность рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², ДАД, прием иАПФ, БРА, гистологический диагноз: карцинома, АА, аденома, гиперплазия ОЦЖ.

В качестве бинарного отклика использовали переход в худшую стадию рСКФ (да/нет).

Были построены 4 многомерные модели с помощью методов: логистический регрессионный анализ, ИНС топологии многослойный перцептрон, случайный лес и категориальный градиентный бустинг. Итоговые характеристики моделей представлены в таблице 7.

Таблица 7. Операционные характеристики моделей для прогнозирования снижения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ у пациентов с ПГПТ (n=140)

Количество предикторов	Выборка	ДЧ, 95% ДИ, %	ДС, 95% ДИ, %	ПЦПР, 95% ДИ, %	ПЦОР, 95% ДИ, %
Логистическая регрессионная модель					
32	Обучающая (n=98)	81,5 (63,3; 91,8)	71,8 (60,5; 81,0)	52,4 (37,7; 66,6)	91,1 (80,7; 96,1)
	Тестовая (n=42)	75,0	60,0	42,9	85,7
Многослойный перцептрон					
36	Обучающая (n=98)	85,2 (67,5; 94,1)	98,6 (92,4; 99,8)	95,8 (79,8; 99,3)	94,6 (86,9; 97,9)
	Тестовая (n=42)	25,0	76,7	30,0	71,9

Количество предикторов	Выборка	ДЧ, 95% ДИ, %	ДС, 95% ДИ, %	ПЦПР, 95% ДИ, %	ПЦОР, 95% ДИ, %
Случайный лес					
24	Обучающая (n=98)	85,2 (67,5; 94,1)	88,7 (79,3; 94,2)	74,2 (60,5; 82,4)	94,0 (87,7; 97,7)
	Тестовая (n=42)	75,0	86,7	69,2	89,7
Категориальный градиентный бустинг					
36	Обучающая (n=98)	96,3 (81,7; 99,3)	97,2 (90,3; 99,2)	92,9 (77,4; 98,0)	98,6 (92,3; 99,7)
	Тестовая (n=42)	66,7	76,7	53,3	85,2

Модель на основе ИНС и на основе категориального градиентного бустинга не прошли валидацию на тестовой выборке. Логистическая регрессионная модель обладает неудовлетворительными ПЦПР. Операционные характеристики и их 95% ДИ модели, построенной на основе алгоритма случайный лес, превышают 50%. Модель обладает высокой ПЦОР и средней ПЦПР, то есть мы наблюдаем гипердиагностику в 18-39% случаев, что не представляет собой угрозу здоровью пациента.

Характеристики модели: 500 деревьев решений глубины 4. В модели использовано 24 предиктора: пол, возраст на момент операции, ИМТ, сывороточные концентрации ПТГ, ионизированного кальция, фосфор, ЩФ, общего ХС, мочевины, рСКФ, ДАД, SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0, предоперационный прием колекальциферола и цинакальцета, прием иАПФ, БРА, ХБП в анамнезе, длительность нефролитиаза, гиперплазия, аденома ОЩЖ, послеоперационная гипокальциемия, дозы послеоперационного приема альфакальцидола, препаратов кальция и колекальциферола. Общая точность прогнозирования на обучающей выборке составила 88%, на тестовой - 83%. Таким образом, модель прогнозирует снижение рСКФ у пациентов с ПППТ через 12 месяцев после ПТЭ с вероятностью от 61% до 82% и исключает ее с вероятностью от 88% до 98%. Невысокое значение ПЦПР, вероятно, связано с дисбалансом дифференцируемых групп по объему. Матрица классификации пациентов приведена в таблице 8.

Таблица 8. Матрица классификации пациентов с ухудшением рСКФ через 12 месяцев (n=39) и пациентов с сохранной / улучшившейся рСКФ (n=101) с помощью случайного леса

		рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ	
		Переход в худшую стадию рСКФ	Сохранение рСКФ или улучшение
Результат модели (обучающая выборка)	Переход в худшую стадию рСКФ	23	8
	Сохранение рСКФ или улучшение	4	63
Результат модели (тестовая выборка)	Переход в худшую стадию рСКФ	9	4
	Сохранение рСКФ или улучшение	3	26

Математическая модель была программно реализована и доступна по ссылке <http://194.87.111.169/cfr>.

IV. Сравнительная оценка возможностей методов в решении задач построения моделей прогнозирования

В данном разделе сравним характеристики и возможности используемых методов машинного обучения (логистический регрессионный анализ, случайный лес, категориальный градиентный бустинг и ИНС (многослойный перцептрон)) в решении задач построения моделей прогнозирования по ряду характеристик.

1. Линейность разделяющих поверхностей

В качестве первой характеристики рассмотрим линейность разделяющих поверхностей. Среди используемых в работе методов только логистический регрессионный анализ является линейным классификатором [Glasserman P., 2023]. Остальные классификаторы разделяют данные совокупностью линейных (случайный лес [Fallah F., 2023], категориальный градиентный бустинг [Müller A.C., 2017]) или выпуклых разделяющих поверхностей (многослойный перцептрон [Daumé H., 2015]). Пример деления классов четырьмя данными классификаторами представлен на рисунке 8.

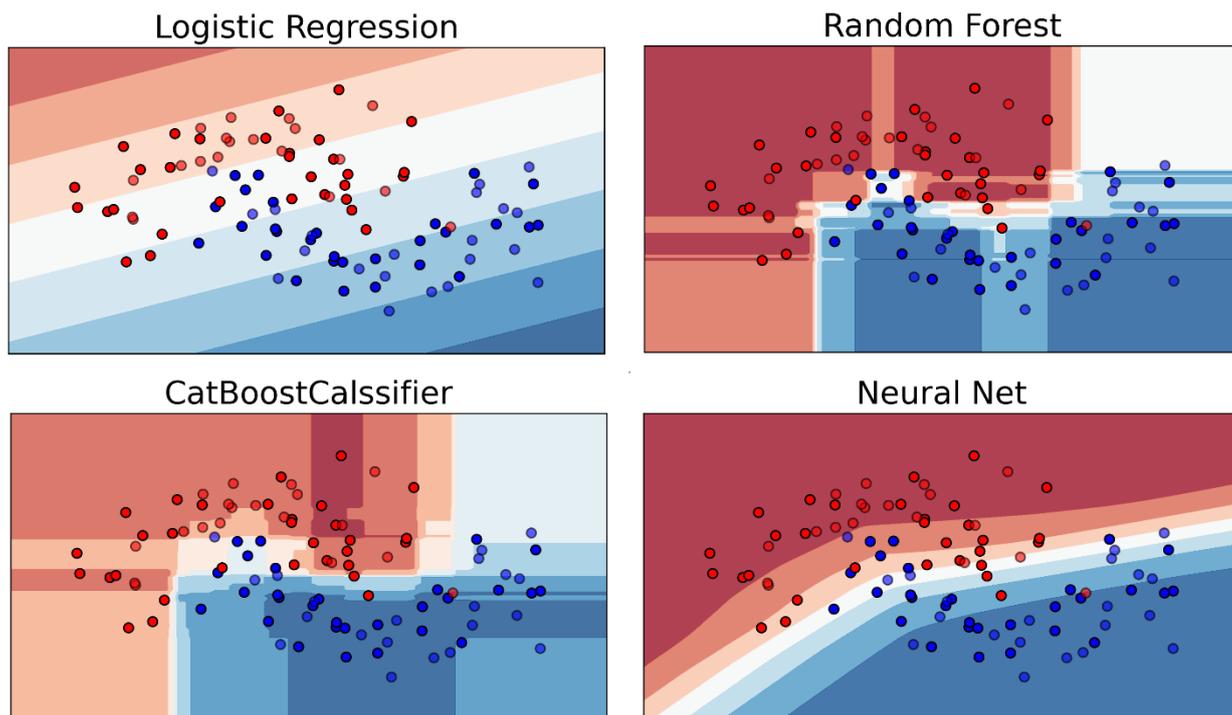


Рисунок 8 – Пример разделения классов классификаторами: логистическая регрессия (Logistic Regression), случайный лес (Random Forest), категориальный градиентный бустинг (CatBoost Classifier), многослойный перцептрон (Neural Net)

2. Рекомендации нормализации данных

Нормализация входных данных – это процесс, при котором диапазон всех входных данных приводится к интервалу $[0,1]$ или $[-1,1]$ [Han J., 2012]. Существуют классификаторы, для которых рекомендовано выполнять нормализацию данных в связи с их чувствительностью к масштабу данных. Среди используемых в работе методов, логистический регрессионный анализ и многослойный перцептрон требует нормализации параметров перед включением их в модель [Müller A.C., 2017].

3. Склонность к переобучению

Переобучение модели — явление, возникающее, когда алгоритм обучения вырабатывает предсказания, которые слишком близко или точно соответствуют конкретному набору обучающих данных и не подходят для применения алгоритма к другому набору, то есть у алгоритма отсутствует свойство обобщаемости. Модели случайный лес, категориальный градиентный бустинг и многослойный перцептрон в связи с наличием сложной разделяющей поверхности подвержены переобучению в большей степени, чем логистическая регрессионная модель [Müller A.C., 2017].

4. Компактность модели

Для расчета прогноза с помощью логистической регрессионной модели необходимо подставить значения предикторов в единственное уравнение. Для моделей типа случайный лес, категориальный градиентный бустинг и

многослойный перцептрон не существует одной единой формулы, по которой можно рассчитать прогноз. Для алгоритмов случайный лес и категориальный градиентный бустинг решающим правилом является совокупность графовых структур [Müller A.C., 2017]. Для многослойного перцептрона – совокупность последовательных матричных умножений [Müller A.C., 2017; Daumé H., 2015].

5. Оценка вклада предикторов

Для логистических регрессионных моделей мерой вклада является отношение шансов (ОШ), это статистическая мера, которая показывает, во сколько раз шанс наступления события в одной группе отличается от шанса наступления этого же события в другой группе. Для логистической регрессии ОШ вычисляется как экспонента коэффициента регрессии (β) для каждого признака [Han J., 2012]. Таким образом, отношение шансов позволяет оценить вклад каждого признака в результат модели и сравнить их между собой.

Для остальных моделей возможно использование метода перемешивания [Molnar C., 2023].

6. Ансамблевые методы

Ансамблевые методы являются объединением прогнозов нескольких моделей, построенных с помощью заданного алгоритма обучения, предназначенным для улучшения обобщаемости/надежности результатов по сравнению с результатами отдельных моделей [Daumé H., 2015]. Эти методы могут использоваться для решения задач классификации и регрессии. Ансамблевые методы широко используются в машинном обучении и являются эффективным способом повышения качества моделей. Примерами ансамблевых методов являются стекинг, бустинг и бэггинг. Среди используемых моделей к ансамблевым относятся модели: случайный лес [Fallah F., 2023] и категориальный градиентный бустинг. Случайный лес относится к бэггингу, категориальный градиентный бустинг – к бустингу.

7. Снижение размерности признакового пространства

Уменьшение количества признаков в наборе данных полезно для уменьшения вычислительных нагрузок на алгоритм. Случайный лес может сократить признаковое пространство. Логистический регрессионный анализ и многослойный перцептрон могут использовать методы отбора признаков, такие как L_1 -регуляризация и генетический алгоритм, чтобы уменьшить количество признаков в модели и избежать переобучения [Han J., 2012].

8. Время обучения алгоритмов

Для оценки времени обучения алгоритмов нами была сгенерирована синтетическая выборка:

```
x = 2 * np.random.rand(100, 1)
y = 4 + 3 * x + np.random.randn(100, 1)
x, y = datasets.make_classification(n_features=2, n_informative=2, n_redundant=0, n_repeated=0, random_state=1)
```

Далее было запущено обучение моделей с настройками по умолчанию. Для логистического регрессионного анализа время обучения составило 4 мс, для

случайного леса – 5 мс, для категориального градиентного бустинга – 6 мс, для многослойного перцептрона время обучения одной эпохи составило 4 мс.

Таким образом, время обучения можно считать одинаковым.

9. Эффективность построенных моделей

Для выбора лучшей (наиболее эффективной) модели нами были сформулированы следующие критерии в порядке убывания их приоритетности:

1. Прохождение моделью валидации на тестовой выборке,
2. Значения операционных характеристик на обучающей выборке,
3. Количество предикторов в модели,
4. Значения операционных характеристик на тестовой выборке.

При построении моделей для прогнозирования гипокальциемии после ПТЭ валидацию прошли все модели, кроме логистической регрессионной модели. Операционные характеристики, полученные на обучающей выборке, и количество предикторов в моделях, прошедших валидацию, не различались. При сравнении операционных характеристик, полученных на тестовой выборке, лучший результат показала модель, построенная на основе категориального градиентного бустинга (см. таблица 4).

При построении моделей для прогнозирования снижения рСКФ после ПТЭ валидацию прошла только модель, построенная на основе случайного леса (см. таблица 7). Таким образом, остальные три критерия при выборе лучшей модели не были применены.

ВЫВОДЫ

1. Прием нативной формы витамина D (колекальциферол) в течение 1 недели – 2 месяцев перед паратиреоидэктомией в дозах согласно потребности в насыщении витамином D позволяет снизить риск развития гипокальциемии на 1–3 сутки после паратиреоидэктомии в 7 раз (OR=0,15, 95% ДИ (0,03; 0,51)) у пациентов с дефицитом / недостаточностью витамина D и сывороточной концентрацией общего кальция менее 3 ммоль/л.

2. Прием цинакальцета, деносумаба и бисфосфонатов не ассоциированы с развитием гипокальциемии на 1–3 сутки после паратиреоидэктомии: данная терапия не увеличивает и не снижает риск развития гипокальциемии у пациентов с сывороточной концентрацией общего кальция 3 ммоль/л и выше, или снижением минеральной плотности костей (SD (T-кр.) < -2,5, SD (Z-кр.) < -2).

3. Разработана система поддержки принятия врачебных решений на основе математической модели, полученной методом категориального градиентного бустинга, которая позволяет прогнозировать развитие гипокальциемии на 1-3 сутки после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: гипокальциемия правильно прогнозируется в 81%, 95% ДИ (73%; 87%) случаев и исключается в 83%, 95% ДИ (75%; 90%) случаев.

4. Пациенты с ухудшением расчетной скорости клубочковой фильтрации через 12 месяцев после паратиреоидэктомии характеризовались приемом больших доз альфакальцидола.

5. Разработана система поддержки принятия врачебных решений на основе математической модели, полученной методом случайный лес, которая позволяет правильно исключать снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации через 12 месяцев после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом в 94%, 95% ДИ (88%; 98%) случаев.

6. Модели, построенные с помощью категориального градиентного бустинга и метода случайного леса, обладают некоторыми преимуществами (по операционным характеристикам на тестовой и обучающей выборке) по сравнению с моделями, построенными с помощью логистического регрессионного анализа и построения многослойного персептрона, в отношении решения задач прогнозирования гипокальциемии на 1-3 сутки после паратиреоидэктомии и ухудшения расчетной скорости клубочковой фильтрации через 12 месяцев после паратиреоидэктомии. Лучшие разработанные модели были программно реализованы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использование разработанной математической модели для прогнозирования гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ (<http://194.87.111.169/hypocalcemia>).

2. Для профилактики гипокальциемии после ПТЭ у пациентов с ПГПТ с риском развития гипокальциемии рекомендовано предоперационное насыщение нативным витамином D (выбор дозы колекальциферола в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению дефицита/недостаточности витамина D) [Дедов И.И., 2021].

3. Для исключения снижения рСКФ у пациентов через год после ПТЭ рекомендуется использование разработанной математической модели (<http://194.87.111.169/cfr>).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

25(ОН)D – 25(ОН) витамин D

АА – атипичная аденома

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз

ДС – диагностическая специфичность

ДИ – доверительный интервал

ДЧ - диагностическая чувствительность

ИНС – искусственные нейронные сети

МПК – минеральная плотность костей

НЭП – низкоэнергетические переломы

ОК – остеокальцин

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ОЩЖ – околощитовидные железы
 ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
 ЦПОР – прогностическая ценность отрицательного результата
 ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата
 ПТГ – паратиреоидный гормон
 ПТЭ – паратиреоидэктомия
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
 СППВР – система поддержки принятия врачебных решений
 СТХ – С-концевой телопептид коллагена I типа
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЩФ – щелочная фосфатаза

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Реброва О.Ю., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г. / Прогнозирование развития гипокальциемии у пациентов с ПГПТ в 1–3 сутки после паратиреоидэктомии // Эндокринная хирургия. – 2023. – Т. 17. – № 3. – С. 50-60. <https://doi.org/10.14341/serg12824>.
2. Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Реброва О.Ю., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г. / Ассоциация предоперационной терапии колекальциферолом и гипокальциемии после паратиреоидэктомии у больных с первичным гиперпаратиреозом // Проблемы эндокринологии. – 2024. – Т. 70. – № 1. – С. 38-45. <https://doi.org/10.14341/probl13324>.
3. Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Реброва О.Ю., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г. / Математическая модель для прогнозирования снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации через 12 месяцев после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом // Врач и информационные технологии. – 2024. – № 2. – С. 68-81. https://doi.org/10.25881/18110193_2024_2_68.
4. Elfimova A.R., Eremkina A.K., Rebrova O.Yu., Kovaleva E.V., Miliutina A.P., Mokrysheva N.G. Glomerular filtration rate 12 months after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. Endocrine Abstracts (2022) V. 81. EP 137. <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0081/ea0081ep137>
5. Elfimova A.R., Eremkina A.K., Rebrova O.Yu., Kovaleva E.V., Mokrysheva N.G. Association of preoperative therapy by native form vitamin D and hypocalcemia after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism patients. Endocrine Abstracts (2022) V. 81. EP 132. <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0081/ea0081ep132>

6. Ассоциация предоперационных факторов и послеоперационной гипокальциемии после паратиреоидэктомии при первичном гиперпаратиреозе. IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ». 22-25 сентября 2021. Москва.
7. Искусственный интеллект в прогнозировании минеральных нарушений. X (XXIX) НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ЭНДОКРИНОЛОГОВ с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». 23-26 мая 2023. Москва.