ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой внутренних болезней №3 Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волковой Натальи Ивановны, на диссертационную работу Шевэ Анастасии Людмилы на тему «Синдром Кушинга при макронодулярной двусторонней гиперплазии коры надпочечников: оценка эффективности односторонней адреналэктомии и иммуногистохимическая верификация аберрантных и эутопических рецепторов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Значительная часть гормонально-активных образований надпочечников встречается у работоспособной части населения и сопровождается развитием тяжелой артериальной гипертензии, метаболических нарушений, сопряженных с высоким риском развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, инвалидизации и преждевременной смерти. Макронодулярная двусторонняя гиперплазия коры надпочечников (МДГН) является достаточно редкой формой доброкачественного поражения надпочечников, которая характеризуется развитием синдрома Иценко-Кушинга (СК). В отличие от других гормонально-активных опухолей надпочечников, МДГН не изучена в должной мере в силу ограниченности выборки таких больных, что обусловлено недообследованностью населения, неспецифической, стертой клинической картиной и медленным многолетним прогрессированием Ранняя диагностика и лечение МДГН позволяют избежать тяжелых поражений органов мишеней, тем самым снижая частоту инвалидизации и улучшая качество жизни пациентов.

В настоящее время не выработана единая тактика ведения пациентов с МДГН. Тотальная адреналэктомия до последнего времени остается наиболее эффективным способом контроля гиперкортицизма. В течение последнего десятилетия проведено несколько исследований по изучению эффективности односторонней адреналэктомии (ОА) у пациентов с МДГН, однако, представленные в данных работах результаты в достаточной мере дискордантны. Закономерным стал вопрос о послеоперационном ведении таких больных, в частности особую важность имеет в выявлении и ведении группы больных с послеоперационной надпочечниковой недостаточностью (НН). На сегодняшний день остается актуальным вопрос об исследовании патогенетических основ, в частности изменений молекулярных механизмов - экспрессии аберрантных и эутопических рецепторов в образованиях надпочечников, обнаружение которых может позволить подобрать медикаментозную терапию. Приоритетным и пока открытым остаётся вопрос о диагностической ценности иммуногистохимического исследования данных рецепторов.

Учитывая вышеизложенное, представленная диссертационная работа Шевэ Анастасии Людмилы, посвященная изучению эффективности оперативного лечения, послеоперационному ведению больных, а также исследованию рецепторного статуса узловых образований при МДГН, является актуальной и представляет научно-практических интерес.

Научная новизна исследования, полученных результатов и практических рекомендаций

Проведенное в рамках диссертации исследование обладает достаточной научной новизной, поскольку ее автором впервые в РФ была исследована эффективность односторонней адреналэктомии в лечении СК при МДГН.

Получены данные о возможности выявления экспрессии эутопических и аберрантных рецепторов методом ИГХ в послеоперационном материале у пациентов с МДГН. Впервые проведен анализ рецепторного разнообразия

клеток коркового слоя неизмененных надпочечников. Диссертантом выявлена множественная экспрессия как аберрантных, так и эутопических рецепторов.

Кроме того, автором впервые была определена отрезная точка кортизола, в качестве предиктора развития НН в послеоперационном периоде у больных после ОА.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Результаты данного диссертационного исследования имеют большое практическое значение, так как предлагают алгоритм лечения и послеоперационного ведения больных с гормонально-активными формами МДГН.

С целью оценки эффективности оперативного лечения, проведен комплексный анализ не только гормональных показателей до и после ОА, но также произведена оценка изменений в углеводном обмене, оценен эффект лечения на ИМТ и течение АГ. Результаты работы позволяют рекомендовать проведение ОА в качестве первого этапа лечения СК при МДГН.

Диссертантом проведен иммуногистохимический анализ послеоперационного материала у пациентов с МДГН, по результатам которого выявлена выраженная рецепторная гетерогенность узловых образований.

Выявлена высокая диагностическая эффективность уровня кортизола крови взятого на 1-е сутки после ОА в качестве предиктора развития НН. На основании полученных данных выделена группа пациентов высокого риска развития НН, требующая назначения заместительной терапии гидрокортизоном в послеоперационном периоде.

Научная обоснованность и достоверность положений, результатов и выводов диссертации

Поставленная в работе цель была достигнута благодаря хорошо продуманному дизайну исследования. Обоснованность и достоверность научных положений рецензируемой диссертации не вызывает сомнений.

Изложенные в работе выводы и рекомендации основаны на тщательном анализе современной научной литературы, данных предшествующих исследований, а также достаточном объеме клинического материала. Клиническое и лабораторное обследование пациентов проведено основательно, что четко изложено автором работы в главе «Материалы и методы». Статистическая обработка материала проведена корректно с использованием современных методов и адекватной интерпретацией результатов. Выводы и практические рекомендации основаны на объективном анализе полученных результатов и соответствуют поставленным цели и задачам.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Шевэ А. Л. написана по классическому образцу в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации и состоит из введения, системного обзора научных публикаций, раздела, посвященного материалам и методам, использованным автором для выполнения работы, результатов собственных исследований с обсуждением и заключения, включающим выводы и практические рекомендации. Работа изложена на 140 страницах машинописного текста и иллюстрирована 38 рисунками, содержит 18 таблиц и 1 график. Список литературы оформлен корректно и включает 2 отечественных и 234 зарубежных источников.

В разделе «Введение» обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, обоснована научная новизна и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту и личный вклад автора.

В Главе 1 «Обзор литературы» содержит системный анализ современных научных исследований и тенденций по изучаемой проблематике, включающий сведения по эпидемиологии, этиологии, диагностике и лечению пациентов с МДГН. Выборка источников актуальная и достаточная. Анализ обзора литературы написан грамотно и понятно и свидетельствует о глубоком понимании диссертантом изучаемой темы, и логично подводит к обоснованию цели и задач исследования.

В Главе 2 «Материалы и методы исследования» описаны критерии включения и исключения пациентов в исследование, способы формирования выборок, даны их характеристики, подробно разъяснены материалы и методы, используемые автором в данной работе. Использованные в диссертации методы исследования адекватны поставленной цели и задачам работы. Полученные данные корректно обработаны с использованием современных методов статистического анализа, что подтверждает их достоверность.

В Главе 3 «Результаты собственного исследования» проведена детальная характеристика исследуемых пациентов, клинических данных и результатов проведенного лабораторного и инструментального обследования. Сравнительный анализ пациентов с различными клиническими проявлениями МДГН. На основании результатов корреляционного анализа было выявлено, что увеличение объема узловой ткани МДГН, приводит к усилению стероидогенеза, более значительную супрессию АКТГ, и, как следствие, ухудшению течение СК. Было показано, что ОА приводит к благоприятным результатам хирургического лечения у пациентов МДГН, сопровождающихся СК. Отмечено благоприятное влияние хирургического лечения на течение сопутствующих заболеваний. Проведен тщательный анализ факторов, оказывающих потенциальное влияние на результат оперативного лечения (ремиссию, персистенцию и рецидив), а также проведен поиск предикторов, развития НН в послеоперационном периоде. Было выявлено, что уровень кортизола в раннем послеоперационном периоде менее 325 нмоль/л, обладает высокой прогностической ценностью в отношении развития НН. Данный результат позволяет выделить группу больных, требующих ее назначения заместительной терапии глюкокортикостероидами. Достаточно подробно иллюстрирован уникальный раздел, посвященный иммуногистохимическому исследованию послеоперационного материала. Полученные результаты наглядно демонстрируют выраженную рецепторную гетерогенность узлов, что объясняет причину низкой эффективности таргетной медикаментозной терапии у пациентов с МДГН.

В заключении проведено обобщение и анализ основных результатов диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам исследования, полностью обоснованы, конкретны и вытекают из содержания диссертационной работы. Работа написана научным языком, охватывает все аспекты изучаемой проблемы и свидетельствует о профессиональном знании диссертантом анализируемой тематики, а также овладении им методологией научного исследования.

Сведения о публикациях по теме диссертации

По теме диссертации всего опубликовано 6 печатных работ, в том числе в рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России медицинских журналах – 2; тезисы, опубликованные за рубежом – 1. Основные результаты исследования доложены на российских и зарубежных конференциях и конгрессах.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Шевэ А.Л. соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна, основные результаты, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации не имеется, отмечаются единичные грамматические и стилистические ошибки, дублирования, которые не снижают качества данной диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шевэ Анастасии Людмилы на тему «Синдром Кушинга при макронодулярной двусторонней гиперплазии коры надпочечников: оценка эффективности односторонней адреналэктомии и иммуногистохимическая верификация аберрантных и эутопических

рецепторов», является самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальных вопросов ведения пациентов с МДГН, что имеет существенное практическое и теоретическое значение для эндокринологии.

По своей актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Шевэ Анастасии Людмилы на тему «Синдром Кушинга при макронодулярной двусторонней гиперплазии коры надпочечников: оценка эффективности односторонней адреналэктомии и иммуногистохимическая верификация аберрантных и эутопических рецепторов» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пп. 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 1539 от 11.09.2021 г.), а ее автор Шевэ Анастасия Людмила достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Заведующий кафедрой внутренних болезней №3
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор _____ Н.И. Волкова

Согласна на обработку моих персональных данн
«24» октября 2023 г. _____ Н.И. Волкова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Волковой Натальи Ивановны «заверяю»:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор _____ Н.Г. Сапронова

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Телефон: +7 (863) 250-42-00

E-mail: okt@rostgmu.ru Web-сайт: http://rostgmu.ru/