ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук, доцента кафедры хирургии с курсом хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Животова Владимира Анатольевича, 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

Предупреждение развития и отягощения течения АГ и метаболических нарушений является глобальной медико-социальной проблемой. Отмечается ежегодный рост заболеваемости населения. Вторичные АГ, причиной которой являются наличие у пациентов различной эндокринной патологии, выявляются у 25% пациентов и, как правило, характеризуются более быстрым дебютом, агрессивным течением и резистентностью к проводимой антигипертензивной терапии.

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия коры надпочечников (МДГН) является достаточно редкой формой поражения надпочечников. Для МДГН свойственны различные клинические проявления, многолетнее и скрытое, но прогрессирующее течение. Хроническая гиперсекреция кортизола приводит к различным метаболическим нарушениям, среди них ожирение, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и артериальная гипертензия. Вялотекущее течение кроет в себе опасность, так как зачастую пациенты обращаются за медицинской помощью уже имея непосредственно осложнения МДГН. Коморбидные заболевания являются взаимоотягчающими, что приводит к быстрому поражению различных

органов мишеней и, как следствие, к развитию сердечной, почечной недостаточности, нарушению мозгового кровообращения и, соответственно, к ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

Приоритетным и пока открытым остаётся вопрос о диагностической ценности иммуногистохимического исследования (ИГХ) в послеоперационном материале. Полученные данные ИГХ о тканевых рецепторах при МДГН могут послужить основой для обоснования и разработки алгоритма дальнейшего терапевтического лечения, тем самым это поможет избежать нежелательных последствий оперативного лечения - тотальной адреналэктомии (на сегодняшний день наиболее результативный метод контроля гиперкортицизма при МДГН), которая сопряжена с развитием надпочечниковой недостаточности, обрекающей пациента на пожизненную заместительную гормональную терапию, приводящей к снижению качества жизни. Более того, у пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью после тотальной адреналэктомии адреналовые кризы наблюдаются в 9.3 на 100 пациентов/год. Общая смертность достигает 17% в ходе 4-х летнего наблюдения, 46% из которых умирают в течение первого года после операции.

При поиске альтернативных вариантов лечения пациентов с МДГН, сопровождающейся гиперкортицизмом, были произведены попытки оценить эффективность односторонней адреналэктомии. Однако, представленные в литературе результаты весьма противоречивы. Не изучен вопрос о послеоперационном ведении таких пациентов, в особенности тех, у кого наблюдались признаки дефицита глюкокортикостероидов. Подытоживая вышесказанное, неоспоримой важностью обладает должная диагностика как на дооперационном, так и на послеоперационном этапах, а также своевременная разработка персонализированной тактики ведения.

Исходя из вышеизложенного, избранная тема диссертационной работы Шевэ А.Л., направленная на детальное изучение структуры узловых образований надпочечников, факторов, влияющих на течение заболевания, а также оценку эффективности ОА, с целью разработки алгоритма таких

пациентов, является актуальной и представляет научно-практических интерес.

Научная новизна исследования, полученных результатов и практических рекомендаций

Новизна научных положений диссертационной работы определяется тем, что впервые в России проведена оценка лечебной значимости ОА при гормонально-активных формах МДГН. При этом предложен высокоэффективный предиктор развития НН в послеоперационном периоде.

Проведено уникальное исследование послеоперационного материала надпочечников. Впервые при иммуногистохимическом исследовании установлена множественная, сочетанная рецепторная экспрессия в узловых образованиях МДГН.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Практическая значимость диссертационной работы, выполненной Шевэ А.Л., заключается в том, что убедительно показана высокая эффективность ОА при МДГН. Причем, результаты работы позволяют уменьшить количество пациентов, которым необходима двусторонняя адреналэктомия. Данный факт будет приводить к уменьшению группы пациентов, которым необходима пожизненная заместительная гормональная терапия. Исследование показало, что односторонняя адреналэктомия может быть рекомендована в качестве первого этапа лечения при манифестной форме МДГН в связи с высокой вероятностью длительной ремиссии гиперкортицизма, а также улучшения течения коморбидных заболеваний.

Установлено, что определение утренней точки кортизола, взятого на первые сутки после ОА, может быть использовано в клинической практике для оценки риска развития НН и своевременного назначения заместительной терапии.

На основании полученных результатов ИГХ-исследования, была установлена множественная рецепторная экспрессия аберрантных и эутопических рецепторов, что с высокой долей вероятности объясняет причину невысокой эффективности таргетной терапии, а также быстрое ускользание эффекта от проводимого лечения.

Научная обоснованность и достоверность положений, результатов и выводов диссертации

Автор провел тщательный обзор литературы по теме исследования. Актуальность информации в обзорной части рукописи не вызывает сомнений. Автором диссертационной работы проведен глубокий анализ современных зарубежных и отечественных работ в данной области, аналогов/прототипов части проведенного исследования. Достоверность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой. Полученные результаты в полной мере проанализированы и сопоставлены с литературными данными. Выводы логично вытекают из содержания диссертационной работы, обоснованы с теоретических и практических позиций. Практические рекомендации основаны на результатах собственных исследований и хорошо аргументированы.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа оформлена традиционно, в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации, состоит из: введения, 3-х основных глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Работа представлена на 140 страницах машинописного текста. Список литературы включает 236 источников, среди которых 2 отечественных и 234 зарубежных.

Главы структурированы, отражают цель и поставленные задачи. Обзор литературы представляет исчерпывающий анализ имеющихся литературных данных, что дает полное понимание проблемы исследования. Достаточно

подробно описаны используемые материалы и методы исследования. Все полученные результаты сведены в таблицы с проведением статистических расчетов. Собственные результаты исследования представлены логично. Полученные результаты исследования имеют как прикладное, так и теоретическое значение. Выводы работы сформулированы ясно, отличаются корректностью и емкостью и соответствуют поставленным задачам. В целом, работа написана хорошим литературным языком, легко читается, обладает внутренним единством, охватывает все аспекты изучаемой проблемы и свидетельствует о глубоком знании соискателем анализируемой тематики и овладении им методологией научного исследования.

Основные положения исследования отражены в автореферате, который соответствует содержанию диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Замечания к диссертации носят в основном редакционный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Сведения о публикациях по теме диссертации

Основные результаты диссертационного исследования изложены в 6 печатных работах, в том числе в 2 публикациях в изданиях, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ. Результаты исследования представлены на ведущих профильных российских и зарубежных конференциях и конгрессах.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации соответствует краткому изложению содержания диссертационной работы и дает представление об основных научных положениях работы.

Заключение

Диссертационная работа Шевэ А.Л «Синдром Кушинга при макронодулярной двусторонней гиперплазии коры надпочечников: оценка

эффективности односторонней адреналэктомии и иммуногистохимическая верификация аберрантных и эутопических рецепторов», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора РАН Бельцевича Д.Г., представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальных для современной эндокринологии научных задач по изучению клинической гетерогенности МДГН, факторов, влияющих на течение данного заболевания, а также преложен алгоритм ведения таких пациентов

По актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Шевэ Анастасии Людмилы «Синдром Кушинга при макронодулярной двусторонней гиперплазии коры надпочечников: оценка эффективности односторонней адреналэктомии и иммуногистохимическая верификация аберрантных и эутопических рецепторов», соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней », утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции от 11.09.2021 г. № 1539), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Доцент кафедры хирургии с курсом хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
кандидат медицинских наук _____ В.А. Животов

Согласен на обработку моих персональных данны
«1» ноября 2023 г. _____ В.А. Животов

Подпись В. А. Животова заверяю,
Главный ученый секретарь ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
доктор медицинских наук, профессор _____ Т.И. Стуколова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70
Единый телефон контакт-центра: +7 499 464-03-03.
Телефон: +7 499 464-03-03.
E-mail: info@pirogov-center.ru.
Web-сайт: https://www.pirogov-center.ru/