«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский
государственный университет»

_____С.В. Микушев
2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» 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 диссертационного исследования

Представленная на отзыв диссертационная работа Шевэ Анастасии Людмилы посвящена алгоритмизации тактики лечения пациентов с макронодулярной двусторонней гиперплазией надпочечников (МДГН) на основании результатов первичной диагностики, оценки эффективности односторонней адреналэктомии (ОА) в качестве основного метода лечения, выявления предикторов надпочечниковой недостаточности (НН) в послеоперационном периоде, а также исследованию молекулярных особенностей данной патологии с целью рассмотрения возможности выработки новых подходов к терапии.

На данный момент не существует универсальных рекомендаций касательно лечения пациентов с МДГН. Учитывая, что у половины больных имеются клинические признаки гиперкортицизма, наиболее эффективным методом борьбы с избыточной продукцией стероидов считается тотальная

адреналэктомия. Её эффективность доказана высокой частотой отличных клинических результатов, однако, данный объем хирургического вмешательства неизбежно приводит к развитию надпочечниковой недостаточности и необходимости пожизненного приема заместительной гормональной терапии. Хотя в течение последних 10 лет изучаются возможности ОА у пациентов с МДГН, результаты этих исследований неоднозначны.

Кроме того, ввиду ограниченного количества работ, нерешенным остается вопрос послеоперационного ведения пациентов с МДГН, а именно, своевременного выявления группы пациентов с признаками надпочечниковой недостаточности.

Исследование разнообразия корковых рецепторных модификаций в гиперплазированной ткани надпочечника является релевантной задачей, решение которой позволит рассмотреть вопрос возможности разработки методов таргетной терапии МДГН.

Исходя из вышесказанного, диссертационная работа Шевэ Анастасии Людмилы имеет высокую научную и практическую ценность, а ее актуальность не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Диссертационная работа, ее результаты и выводы обладают научной новизной, поскольку в ней впервые в России проведена оценка целесообразности ОА в лечении эндогенного гиперкортицизма у пациентов с МДГН. На основании полученных результатов подтверждена высокая эффективность указанного объема оперативного лечения, что создает предпосылки для пересмотра существующих подходов к решению описанной проблемы. Кроме того, учитывая наличие гиперплазированной ткани контралатерального надпочечника, предполагающее возможность рецидива заболевания после проведенного вмешательства, в работе осуществлялась оценка предикторов ремиссии заболевания, а также проанализирована

ценность исследования уровня кортизола утром в первые сутки после операции в диагностике надпочечниковой недостаточности.

Также в рамках научно-исследовательской работы впервые в мире проведено ИГХ-исследование послеоперационного материала надпочечников с одномоментным определением экспрессии 7 различных типов рецепторов, а также внутриадреналовой продукции АКТГ. Высокая степень гетерогенности рецепторов в узловых образованиях при МДГН, выявленная на основании полученных данных, объясняет отсутствие перспективы разработки эффективных методов таргетной терапии.

Практическая и теоретическая значимость исследования

Результаты диссертационной работы Шевэ А.Л. имеют практическое значение для эндокринологов, эндокринных хирургов и других специалистов смежных специальностей.

На основании анализа полученных в исследовании данных был разработан практико-ориентированный алгоритм ведения пациентов с МДГН. Высокая эффективность односторонней адреналэктомии, а также снижение вероятности развития надпочечниковой недостаточности и, как следствие, необходимости пожизненного приема заместительной гормональной терапии после вмешательства позволяют рекомендовать данный подход в качестве первичного этапа лечения.

Кроме того, по результатам исследования предложен предиктор развития НН, позволяющий индивидуализировать подход к ведению пациентов с МДГН в послеоперационном периоде, в частности, избежать неоправданного назначения заместительной терапии пациентам, достигшим состояния эукортицизма сразу после ОА, а также выделить группу пациентов с высоким риском НН, требующих назначения глюкокортикостероидов.

Полученные в ходе ИГХ-исследования данные свидетельствуют о высокой степени рецепторной гетерогенности узловой ткани надпочечника при МДГН, что определяет низкую эффективность таргетной терапии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты диссертационной работы и, в частности, предложенный Шевэ А.Л. алгоритм, могут быть рекомендованы для использования в клинической практике.

Результаты, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, применяются сотрудниками Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, а также могут быть рекомендованы для использования в работе других учреждений, оказывающих медицинскую помощь пациентам с МДГН. Кроме того, основные положения диссертации можно рекомендовать для включения в образовательный процесс для студентов, ординаторов, аспирантов и врачей, проходящих курсы повышения квалификации по специальности «эндокринология».

Научная обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность результатов диссертационной работы обеспечена обследованием достаточной по объему выборки. Использованные в диссертационном исследовании методы являются современными и актуальными, соответствуют поставленной цели и задачам. Объем проведенных исследований достаточен для полученных выводов. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, соответствуют поставленным задачам, научно обоснованы и вытекают из представленных результатов исследования.

Диссертационная работа оформлена традиционно, в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации. Работа представлена на 140 страницах машинописного текста и иллюстрирована полноценным количеством графического материала, что облегчает ее восприятие. Список литературы оформлен корректно и включает 2 отечественных и 234 зарубежных источника.

В опубликованных работах достаточно полно представлено основное содержание и положения диссертации, результаты исследования были широко представлены на отечественных и зарубежных научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 2 публикаций в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Содержание работы и выносимые на защиту результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология. Объем и структура диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к исследованиям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автореферат содержит все основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы. Практические рекомендации аргументированы.

Существенных замечаний к содержанию и оформлению диссертации нет.

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», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, является законченной научно-квалификационной работой. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и теоретическое значение для клинической эндокринологии и эндокринной хирургии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Шевэ Анастасии Людмилы полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями в

редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 1539 от 11.09.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Шевэ Анастасия Людмила заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Отзыв подготовлен профессором кафедры факультетской хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» доктор медицинских наук Слепцовым Ильей Валерьевичем.

Отзыв на диссертацию обсуждён и утвержден на заседании Кафедры факультетской хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (протокол №05 от «09» ноября 2023 г.).

Заведующий кафедрой факультетской хирургии
Санкт-Петербургского государственного университета,
доктор медицинских наук, профессор

_ Кащенко Виктор Анатольевич

Подпись удостоверяю:

Подпись руки Кащенко Виктора Анатольевича
УДОСТОВЕРЯЮ
Ведущий специалист по кадрам
О.Б. Оверина
«09» 11 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»
Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9.
Телефон (812) 328-97-01
E-mail: spbu@spbu.ru