

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук профессора
Волковой Натальи Ивановны на диссертационную работу Григоряна
Карена на тему «Тактика обследования и ведения больных с
инциденталомами надпочечников», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02
– эндокринология, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика**

Актуальность темы исследования

Встречаемость случайно выявленных образований надпочечников – инциденталом в результате проведения визуализирующих исследований составляет 3-6% и достигает 10% у пациентов пожилого возраста. По-другому инциденталомы надпочечников (ИН) называют еще «болезнью современных технологий». При их обнаружении врачу-эндокринологу необходимо исключить гормональную активность и признаки злокачественности, от чего в дальнейшем зависит тактика ведения данных больных. Процесс исключения гормональной активности у пациентов без манифестных признаков гиперсекреции гормонов надпочечников существенно зависит от методов лабораторной диагностики. Современные методы лабораторной диагностики, используемые в рутинной клинической практике для определения кортикостероидов в биологических жидкостях, имеют ряд недостатков: большое количество ложноположительных результатов, наличие перекрестных реакций между веществами сходными по своей химической структуре, невозможность точного определения низкой концентрации веществ в крови и моче, отсутствие возможности одномоментно определить несколько гормонов в одной пробе биологической жидкости и отсутствие возможности определения предшественников, метаболитов кортикостероидов, что имеет большое значение при изучении

особенностей стероидогенеза и метаболизма гормонов надпочечников при различных заболеваниях.

В настоящее время активно осуществляется внедрение в научную работу и лечебно-диагностический процесс методов хроматографии и масс-спектрометрии, среди которых жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и газовая хрома-масс-спектрометрия (ГХ-МС), используемые для определения кортикостероидов в крови и моче. Внедрение данных методов исследования позволяет расширить представления о метаболизме стероидных гормонов у больных с ИН.

**Новизна исследования и полученных результатов, степень
обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

В ходе работы были получены данные, которые расширили представление об особенностях стероидогенеза и метаболизма стероидных гормонов у больных со случайно выявленными образованиями надпочечников как с наличием субклинической гиперсекреции кортизола, так и без признаков гормональной активности по данным традиционных методов обследования. Так, методами хроматографии у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) и ожирением были выявлены частичный дефицит фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы тип 2 и повышение активности фермента СУРА4, у пациентов с ГНА без ожирения были установлены повышение уровня предшественника альдостерона – 18-гидроксикортикостерона в сыворотке крови и повышенная суточная экскреция метаболитов кортикостерона с мочой.

Одним из важных этапов исследования является выявление изменений стероидных профилей мочи, полученных методом ГХ-МС, у прооперированных больных с аденомой коры надпочечников со злокачественным потенциалом (ЗП) 1-3 балла по шкале L.M. Weiss по

сравнению с прооперированными больными с аденомой коры надпочечников без ЗП 1-3 балла, что демонстрирует особенности гиперсекреции кортикостероидов при наличии начальных признаков злокачественного процесса.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, репрезентативны и обоснованы. Дизайн исследования соответствовал поставленным целям и задачам исследования. Были подробно описаны и строго соблюдены правила преналитических и аналитических этапов проводимых лабораторных исследований. Обследование пациентов с ИН соответствовало отечественными и зарубежным рекомендациям. В работе проведен необходимый анализ и сопоставление данных, полученных в ходе проведения традиционных тестов, хроматографических методов обследования среди различных групп больных с образованиями надпочечников и групп контроля. Выбранные методы статистического анализа данных соответствовали реализации главной цели исследования.

Значимость результатов работы для науки и практики, рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Актуальность и значимость проведенного исследования обусловлена значительным ростом частоты встречаемости случайно выявленных образований надпочечников в последние годы.

Применение в работе таких высокочувствительных методов лабораторный исследований, как ВЭЖХ и ГХ-МС, позволили выявить особенности стероидогенеза и метаболизма надпочечниковых стероидов у больных с ИН, что играет важную роль в понимании новых аспектов патогенеза образований надпочечников.

В настоящее время остается дискуссионным вопрос о наличии скрытой гормональной секреции у больных с ГНА надпочечников. Соответственно, результаты полученные Григоряном К. при использовании

хроматографических методов обследования несомненно внесут вклад в разрешение данного вопроса.

В работе продемонстрировано, что изменения стероидных профилей мочи, обнаруженные методом ГХ-МС у прооперированных больных с аденомами коры надпочечников со ЗП 1-3 балла по шкале L.M. Weiss, можно использовать в дополнение к данными визуализирующих исследований при решении вопроса об оперативном лечении.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 188 страницах машинописного текста, иллюстрирована 5 рисунками и 64 таблицами. Список литературы содержит 314 источников, из них 40 российских и 274 иностранных публикаций. Диссертация построена по традиционной схеме и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, описание результатов исследования, обсуждение полученных результатов работы, выводы и практические рекомендации.

Введение содержит описание современных данных по теме исследования, которые объясняют актуальность и целесообразность выбранного направления проведенной работы. Обозначены цель и задачи исследования, выдвинуты 4 положения, выносимые на защиту. В работе четко сформулированы научная новизна и практическая значимость работы. Автором описана степень разработанности проблемы, а также дана характеристика применяемых в работе методов лабораторных и визуализирующих исследований.

В первой главе, посвященной обзору литературы, подробно описаны эпидемиология, патогенез, диагностика и ведение больных с ИН, возможные изменения стероидогенеза и метаболизма надпочечниковых стероидов, методы лабораторной диагностики, используемые для определения

кортикостероидов в биологических жидкостях, их преимущества и недостатки.

Во второй главе («Материалы и методы исследования») подробно приведена методика используемых лабораторных и инструментальных методов обследования, а также описан процесс оперативного вмешательства с последующим патоморфологическим анализом послеоперативного материала. Обследование больных с ИН осуществлялось в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Третья глава посвящена подробному изложению результатов работы. Подробно описаны процессы обследования больных с ИН и формирования групп пациентов с ИН. Данные представлены наглядно и подробно.

В четвертой главе приведены анализ и обсуждение полученных в работе результатов с привлечением данных литературы. Материал в данной главе изложен логично и подводит к обоснованию выводов диссертации.

Выводы и практические рекомендации сформулированы корректно, соответствуют поставленным задачам.

Автореферат полностью отражает все данные, полученные в диссертации.

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 21 печатной работе, 4 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации. Результаты и выводы обсуждены на конференциях. Основные научно-практические положения и выводы диссертации внедрены в практическую работу в эндокринологических отделений клиники им. Э.Э. Эйхвальда, отделения нефрологии и эндокринологии клиники им. Петра Великого ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Рецензируемая диссертация принципиальных замечаний не вызывает. В целях научной дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Какие показатели уровня кортизола после проведения супрессивного теста с 1 мг дексаметазона были интерпретированы как неполное подавление?
2. Отмечалось ли повышение предшественников альдостерона и кортизола в крови и повышенная экскреция их 5β -тетрагидрометаболитов с мочой при полном подавлении уровня кортизола после проведения супрессивного теста с 1 мг дексаметазона? Если да, то как можно интерпретировать данные результаты?
3. Необходимо ли проводить рутинное определение уровня ренина или альдостерон-ренинового соотношения у пациентов гормонально-неактивными аденомами без ожирения при отсутствии артериальной гипертензии?

Заключение

Диссертация Григоряна Карена на тему «Тактика обследования и ведения больных с инциденталомиями надпочечников», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Ворохобинной Н.В. и доктора биологических наук профессора Великановой Л.И., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для эндокринологии и клинической лабораторной диагностики – определение гормональной активности образований надпочечников и особенностей стероидогенеза и метаболизма надпочечниковых стероидов у больных с инциденталомиями надпочечников хроматографическими методами, что способствует улучшению тактики обследования и ведения больных с инциденталомиями надпочечников.

По своей научной новизне, методическому уровню, научной и практической значимости работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016; №748 от 02.08.2016), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а соискатель Григорян Карен заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.01.02 — эндокринология, 14.03.10. — клиническая лабораторная диагностика.

Проректор по научной работе,
заведующий кафедрой внутренних болезней №3
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

/Н.И. Волкова/

«23» октября 2018 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022 Российская Федерация, г. Ростов-на Дону, пер. Нахичеванский д.29.
Телефон: +7 (863) 250-42-00.

Подпись д.м.н. профессора Н.И. Волковой заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент



/Н.Г. Сапронова/