

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.054.03, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 18.03.2020 года №44

О присуждении Курицыной Наталье Валерьевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация «Предикторы ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии» по специальности 14.01.02 – эндокринология принята к защите 18.12.2019 г. (протокол заседания № 42) диссертационным советом Д 208.054.03, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2), утвержденным приказом 1619/нк от 15.12.2015 г.

Соискатель Курицына Наталья Валерьевна, 1986 года рождения.

В 2010 году соискатель с отличием окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «лечебное дело».

В 2016 году окончила обучение в очной аспирантуре по специальности «эндокринология» в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает врачом-эндокринологом структурного подразделения общеклинический

персонал Клиники в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринологии научно-исследовательского института эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Гринева Елена Николаевна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский институт эндокринологии, директор.

Официальные оппоненты:

Рожинская Людмила Яковлевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нейроэндокринологии и остеопатий, главный научный сотрудник;

Астафьева Людмила Игоревна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нейрохирургии с курсами нейронаук, профессор
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном Ворохобиной Натальей Владимировной, доктором

медицинских наук, профессором, кафедра эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, заведующей, указала, что диссертационная работа является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи современной эндокринологии, связанной с прогнозированием ремиссии гиперкортицизма после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Кушинга и выбором тактики их ведения после операции в зависимости от прогноза.

Принципиальных замечаний в отзывах нет. В отзыве официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Рожинской Людмилы Яковлевны имеется 4 вопроса (отзыв прилагается), в ходе заседания получены аргументированные ответы.

Соискатель имеет 22 опубликованных работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 18 работ (общий объем – 49 страниц, личный вклад - 37 страниц), из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы (общий объем – 26 страниц, личный вклад – 23 страницы), патент на изобретение (общий объем – 10 страниц, личный вклад – 1 страница).

Публикации посвящены проблеме прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии, современным способам дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм синдрома Кушинга, определяющим эффективность хирургического вмешательства, а также необходимость и тактику дальнейшего наблюдения и лечения больных эндогенным гиперкортицизмом. Все основные результаты работы опубликованы в виде статей в рецензируемых научных изданиях, тезисов докладов в сборниках российских и зарубежных конференций. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Гуссаова (Курицына), Н.В. Опыт применения катетеризации пещеристых и нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма / Н.В. Гуссаова (Курицына), А.В. Савелло, У.А.

Цой [и др.] // Трансляционная медицина. – 2015. – №2-3. – С. 39-47.

2. Гуссаова (Курицына), Н.В. Предоперационные маркеры ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии / Н.В. Гуссаова (Курицына), У.А. Цой, В.Ю. Черebilло [и др.] // Клиническая Медицина. – 2017. - №12. – С. 1106-1111.

3. Курицына, Н.В. Прогностические критерии ремиссии гиперкортицизма после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Кушинга / Н.В. Курицына, Ю.В. Лаврищева, В.Ю. Черebilло [и др.] // Медицинский Совет. – 2019. - №12. – С. 122-127.

4. Курицына, Н.В. Предикторы ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии / Н.В. Курицына, Ю.В. Лаврищева, У.А. Цой [и др.] // Врач. – 2019. – Т. 30, №8. – С. 29–33.

5. Gussaova (Kuritsyna), N. Preoperative markers of Cushing's disease remission after transsphenoidal endoscopic surgery / N. Gussaova (Kuritsyna), U. Tsoy, V. Cherebillo [et al.] // ECE2016 Abstract Book. - 2016. - Vol. 41 – P. 895.

6. Gussaova (Kuritsyna), N. Preoperative HDDST in the prognosis of CD remission after transsphenoidal endoscopic surgery / N. Gussaova (Kuritsyna), U. Tsoy, V. Cherebillo [et al.] // ECE2017 Abstract Book. – 2017. - Vol. 49. – P. 989.

7. Gussaova (Kuritsyna), N. Combined cavernous and inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnostic of ACTH-dependent Cushing's syndrome / N. Gussaova (Kuritsyna), U. Tsoy, A. Savello [et al.] // ECE2018 Abstract Book. - 2018. - Vol. 56. – P. 687.

8. Kuritsyna, N. Preoperative predictors of Cushing's disease remission after transsphenoidal endoscopic surgery / N. Kuritsyna, U. Tsoy, V. Cherebillo, A. Paltsev, E. Grineva // ECE2019 Abstract Book. – 2019. - Vol 63. - P. 387.

9. Пат. 2699218 Российская Федерация, 51 МПК А 61 В 6/03, А 61 К 51/04, А 61 Р 43/00 (2006.01). Способ диагностики МРТ-негативных АКТГ-секретирующих аденом гипофиза [Текст] / У.А. Цой, Д.В. Рыжкова, В.Ю. Черebilло, А.Б. Далматова, Л.В. Белоусова, Н.В. Курицына [и др.] ; заявитель и патентообладатель ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. -

№ 2018135814 ; заявл. 09.10.2018 ; опубл. 03.09.2019, Бюл. № 25. – С. 1-10.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

доктора медицинских наук, профессора **Волковой Натальи Ивановны**, заведующей кафедрой внутренних болезней №3 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

доктора медицинских наук, профессора **Гайворонского Алексея Ивановича**, старшего преподавателя кафедры нейрохирургии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации;

доктора медицинских наук, профессора **Черebilло Владислава Юрьевича**, заведующего кафедрой нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.И. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

кандидата биологических наук, MsSW, MPH **Хабибулиной Виолетты Максудовны**, независимого исследователя.

В отзывах указано, что диссертационная работа Курицыной Н.В. является законченной научно-квалификационной работой, которая посвящена решению одной из актуальных задач современной эндокринологии – поиску путей прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии для оптимизации подходов к послеоперационному ведению. Исследование выполнено на высоком методологическом уровне, изложение материала делает выполненные исследования достаточно воспроизводимыми. Полученные автором данные достоверны, а выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

В отзыве Хабибулиной Виолетты Максудовны содержатся вопросы по обучению

Курицыной Н.В. в аспирантуре (была ли смена фамилии, имени, отчества, научного руководителя), по подготовке и проведению диссертационного исследования (дата подачи документов в Локальный этический комитет (ЛЭК), состав ЛЭК, дата заседания ЛЭК, дата непосредственного начала проведения исследования). В ходе заседания получены ответы на данные вопросы (прилагаются в стенограмме).

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высокой степенью их компетентности, характером их научной деятельности, публикационной активностью по представляемой к защите теме, большим практическим опытом в клинической и экспериментальной эндокринологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан оптимальный подход к предоперационному и раннему послеоперационному обследованию пациентов с болезнью Кушинга для прогнозирования ремиссии гиперкортицизма после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии;

предложены научно обоснованные рекомендации по ведению пациентов с болезнью Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии в зависимости от результатов предоперационного и раннего послеоперационного обследования;

доказано, что сочетание таких предикторов, как снижение кортизола сыворотки в большом дексаметазоновом тесте $\geq 74\%$, выполненном до операции, размер аденомы гипофиза по данным магнитно-резонансной томографии ≥ 3 мм при отсутствии ее инвазивного роста, а также уровень кортизола сыворотки утром на 2-3 сутки после операции ≤ 388 нмоль/л или наличие вторичной надпочечниковой недостаточности, ассоциировано с благоприятным прогнозом в отношении ремиссии эндогенного гиперкортицизма, тогда как при отсутствии всех трех предикторов прогноз ремиссии неблагоприятный;

введены оптимальные сроки оценки показателей секреции кортизола и адренокортикотропного гормона в послеоперационном периоде, а также их

пороговые значения, позволяющие прогнозировать результаты трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Кушинга.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие существенный вклад в прогноз ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов с болезнью Кушинга в пред- и послеоперационном периодах, позволивший выявить наиболее значимые предикторы ремиссии заболевания после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии;

изложены доказательства необходимости дифференцированного подхода при выборе тактики ведения пациентов с болезнью Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии в зависимости от прогноза ремиссии заболевания;

раскрыта необходимость использования комплекса предикторов ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии и доказаны преимущества их комплексного использования;

изучены и сопоставлены результаты предоперационного обследования (уровень кортизола, АКТГ, результаты пробы с 2 и 8 мг дексаметазона, показатели магнитно-резонансной томографии гипофиза), показатели в раннем послеоперационном периоде на 2-3 и 12-14 сутки (наличие вторичной надпочечниковой недостаточности, показатели секреции кортизола и адренокортикотропного гормона, проба с 1 мг дексаметазона), а также результаты иммуногистохимического исследования операционного материала у пациентов с ремиссией болезни Кушинга и ее отсутствием через год после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии, что позволило выявить предикторы ремиссии гиперкортицизма, а также определить их преимущества, недостатки и особенности определения и интерпретации;

проведена модернизация лечебно-диагностического алгоритма у пациентов с

болезнью Кушинга, которым планируется выполнение трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии, в пред- и послеоперационном периодах.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен в клиническую практику новый подход к прогнозированию ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии, основанный на комплексной оценке результатов предоперационных большого дексаметазонового теста и магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастированием и послеоперационного уровня кортизола сыворотки утром на 2-3 сутки после операции (либо наличия клиники вторичной надпочечниковой недостаточности при невозможности определения данного показателя в связи с инициацией терапии глюкокортикоидами), что подтверждено соответствующими актами внедрения;

определены перспективы для проведения дальнейших исследований по изучению возможностей прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии на основании обследования пациентов в пред- и послеоперационном периодах, в том числе с оценкой влияния предложенного комплекса предикторов на более отдаленный прогноз ремиссии гиперкортицизма, а также поиску маркеров биологического поведения кортикотропином;

созданы практические рекомендации по ведению пациентов с болезнью Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии с использованием комплекса известных и предложенных в работе прогностических факторов развития ремиссии заболевания;

представлено обоснование целесообразности персонализированного подхода к послеоперационному ведению пациентов с болезнью Кушинга в зависимости от прогноза ремиссии заболевания.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на достаточном объеме клинического материала (101 пациент с болезнью Кушинга) с применением комплекса адекватных

современных клинико-лабораторно-инструментальных методов исследования и статистического анализа полученных данных, что способствовало получению достоверных результатов;

теория основывается на известных, проверяемых научных данных и фактах и согласуется с результатами опубликованных исследований по изучаемой теме;

идея исследования базируется на анализе данных современной литературы, собственном клиническом опыте, на практике ведущих специалистов в области эндокринологии, описанной в периодических изданиях и монографиях;

использовано сравнение собственных данных с данными, полученными ранее авторами по изучаемой тематике;

установлена новизна полученных данных при сравнении с результатами отечественных и зарубежных авторов;

использованы современные методы сбора и обобщения, а также статистической обработки полученного материала.

Личный вклад соискателя состоит в:

анализе литературы по изучаемой теме, составлении плана исследования, клиническом обследовании пациентов (сборе анамнеза, непосредственном ведении пациентов в качестве врача-эндокринолога во время их госпитализации, в организации проведения и оценке дополнительных лабораторно-инструментальных методов исследования), составлении базы данных, статистической обработке собранного материала, анализе полученных данных, подготовке публикаций по изучаемой теме. Личное участие автора в получении результатов исследования подтверждено актом проверки первичного материала, актами внедрения результатов диссертации в учебный и лечебный процессы, а также достаточным числом опубликованных печатных работ, докладами основных результатов диссертации на конференциях и конгрессах.

На заседании 18 марта 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Курицыной Н.В. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 7 докторов наук по специальности 14.01.02 – эндокринология,

участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель комиссии

по предварительному рассмотрению диссертации

доктор медицинских наук

Каронова Татьяна Леонидовна

Члены комиссии

по предварительному рассмотрению диссертации:

доктор медицинских наук

Один Виталий Иванович

доктор медицинских наук, профессор

Кельмансон Игорь Александрович

Заместитель председателя

диссертационного совета Д 208.054.03,

доктор медицинских наук

Иванов Дмитрий Олегович

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.054.03,

кандидат медицинских наук

Леонова Ирина Александровна

Ученый секретарь

ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр имени В.А. Алмазова»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



Нелодивин Александр Олегович

18.03.2020