

Как известно, кортикотропин (АКТГ) -секретирующая аденома гипофиза является наиболее частой причиной возникновения эндогенного гиперкортицизма. Высокую медицинскую, а также социально-экономическую значимость болезни Кушинга определяет то, что в большинстве своем пациенты с данным заболеванием являются людьми трудоспособного, детородного возраста. Для данной патологии характерны высокие показатели инвалидизации и летальности вследствие развития тяжелых осложнений гиперкортицизма. Современная медицина значительно шагнула вперед в лечении болезни Кушинга при внедрении в клиническую практику трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии. К сожалению, несмотря на то, что данный метод терапии является методом выбора, он не гарантирует излечения у всех пациентов.

Большое внимание в последнее время уделяется изучению предикторов ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидального удаления кортикотропиномы. Отечественные и зарубежные авторы предлагают различные методы прогнозирования исходов оперативного вмешательства. Однако, вопросы, посвященные данной проблеме, до сих пор дискуссионны. Поиск простых методов прогнозирования исходов оперативного вмешательства, основанных на результатах обследования пациентов в предоперационном и послеоперационном периодах, остается актуальным.

Таким образом, представленная диссертационная работа Курицыной Н.В. является актуальной и своевременной.

**Значимость для науки и практической деятельности результатов,
полученных соискателем**

\

В диссертационной работе получены данные о более благоприятном прогнозе послеоперационного течения болезни Кушинга у пациентов с размером аденомы гипофиза 3 мм и более при отсутствии ее инвазивного

роста. Инвазивный рост аденомы гипофиза по результатам магнитно-резонансной томографии является критерием отсутствия ремиссии болезни.

Автором обоснована целесообразность выполнения большого дексаметазонового теста в предоперационном периоде, как возможного интегрального показателя биологического поведения кортикотропиномы, для прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии. В результате исследования было показано, что подавление кортизола сыворотки крови более, чем на 74% после проведения теста с 8 мг дексаметазона до аденомэктомии является благоприятным прогностическим критерием ремиссии болезни после операции

Продемонстрировано, что оценка показателей кортизола и адренкортикотропного гормона информативна как на 2-3, так и на 12-14 сутки после операции в прогнозировании ремиссии гиперкортицизма через год после операции.

На основании полученных результатов разработан алгоритм ведения пациентов после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии. Определены 3 наиболее важных предиктора ремиссии болезни Кушинга (размеры аденомы гипофиза и результаты большого дексаметазонового теста до операции, кортизол в сыворотке крови на 2-3 сутки после операции или наличие клиники вторичной недостаточности коры надпочечников). При наличии у пациента всех 3 благоприятных прогностических критериев прогноз считается хорошим, при наличии 1 или 2 – прогноз сомнительный, при отсутствии – неблагоприятный, что требует назначения медикаментозной терапии и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы в практической работе эндокринологических и нейрохирургических отделений, в программах додипломного и последипломного образования по специальностям эндокринология и нейрохирургия.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На основании результатов работы автором разработаны критерии для определения прогноза течения и исхода заболевания после выполненного трансфеноидального удаления кортикотропиномы.

Автором доказана взаимосвязь между ремиссией болезни Кушинга и результатами выполненного в предоперационном периоде большого дексаметазонового теста: у пациентов с ремиссией степень подавления кортизола сыворотки крови по данным теста была значимо выше, чем у пациентов с сохраняющимся гиперкортицизмом. Показано значение размера аденомы гипофиза, особенностей ее роста для послеоперационного прогноза и установлено, что наличие инвазии в кавернозный синус, вне зависимости от размера аденомы, является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении течения заболевания. У пациентов с отсутствием инвазивного роста аденомы гипофиза ее размер может быть использован в качестве предиктора ремиссии болезни Кушинга после операции.

Автором определены пороговые значения показателей кортизола и адренкортикотропного гормона в раннем послеоперационном периоде для прогнозирования течения болезни.

Корректная обработка полученных результатов с использованием стандартизированных методик обобщения подтверждает достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность полученных результатов и характеристика работы

В представленном исследовании проведен анализ данных 101 пациента с болезнью Кушинга, перенесших трансфеноидальную эндоскопическую

аденомэктомию. Всем больным проводился подробный клинический осмотр, был выполнен сбор анамнеза, лабораторное обследование и магнитно-резонансная томография гипофиза с контрастированием в предоперационном периоде. В послеоперационном периоде проводилась оценка клинических данных и результатов лабораторных исследований на 2-3 и 12-14 сутки, выполнено иммуногистохимическое исследование операционного материала. Все пациенты были обследованы через год после трансфеноидального эндоскопического удаления кортикотропиномы. На основании этих данных проведено разделение пациентов на группы в зависимости от наличия или отсутствия ремиссии гиперкортицизма

Репрезентативность материала не вызывает сомнения, так как выбран адекватный, в соответствии с целью и задачами, дизайн исследования. В работе использовались клинические, лабораторные, инструментальные, иммуногистохимические, современные статистические методы, проводился анализ и обобщение литературных источников.

Диссертационная работа написана в традиционной форме. Исследование изложено на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 40 таблицами и 18 рисунками. Список литературы содержит 164 источника, из них 24 отечественных и 140 зарубежных.

Во введении автор раскрывает современное состояние проблемы, обосновывает выбор изучаемой темы, формулирует цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе проводится подробный анализ отечественных и зарубежных работ, посвященных проблеме прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной аденомэктомии.

Во второй главе представлена характеристика пациентов, описаны использованные методы обследования (клинические, анамнестические, лабораторные, инструментальные), а также методы статистической обработки полученных данных.

Третья глава посвящена описанию полученных результатов исследования. Проведено сопоставление данных предоперационного и послеоперационного обследования в группах пациентов с ремиссией болезни Кушинга и ее отсутствием через год после хирургического вмешательства. Автором обоснован выбор предикторов ремиссии гиперкортицизма. В конце третьей главы приведены клинические примеры, в которых отражена возможность использования полученного комплекса предикторов ремиссии болезни Кушинга после транссфеноидальной эндоскопической аденомэктомии в практической деятельности.

В четвертой главе представлено детальное обсуждение полученных результатов, проведен их сравнительный анализ с данными других авторов.

Список литературы составлен в соответствии с правилами оформления библиографического списка, содержит значимые работы по изучаемой теме.

Обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, доказана достаточным количеством обследованных пациентов, подтверждена применением современных методов исследования и статистической обработки полученных результатов. Выводы целиком и полностью вытекают из результатов собственных исследований и представляются обоснованными. Это позволяет признать полученные результаты значимыми, а выводы и положения, сформулированные в диссертации, достоверными. Диссертация изложена стилистически и профессионально грамотно, хорошо структурирована. Основные идеи, положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и соответствуют основному содержанию диссертации.

По материалам исследования опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикаций результатов диссертационных исследований, 13 тезисов. Получен патент на изобретение. Публикации в полной мере отражают основные положения диссертации. Значимость исследования подтверждена актами внедрения в практическую работу эндокринологических и нейрохирургических отделений, а также в учебный процесс при подготовке врачей-ординаторов и на курсах повышения квалификации врачей-эндокринологов в ФГБУ «НМИЦ им. В.А Алмазова» Минздрава России. Результаты диссертационного исследования доложены в виде устных и стендовых докладов на ключевых российских и зарубежных конференциях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в ходе исследования результаты могут быть рекомендованы к использованию в практической деятельности эндокринологических и нейрохирургических отделений, а также в научной и педагогической деятельности кафедр медицинских ВУЗов, на циклах повышения квалификации врачей-эндокринологов, в программах обучения в ординатуре.

С учетом научной и практической значимости полученных результатов, целесообразно применение предложенного комплекса предикторов ремиссии болезни Кушинга для уточнения исхода трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии. На основании этого возможно разделение пациентов на группы с благоприятным, сомнительным и неблагоприятным прогнозом, что позволит, с одной стороны, избежать необоснованного хирургического вмешательства у пациентов с возможным отсроченным

развитием ремиссии и выбрать наблюдательную тактику, с другой стороны – начать своевременное лечение у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Принципиальных замечаний по работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Курицыной Натальи Валерьевны на тему: «Предикторы ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология, выполненное под руководством доктора медицинских наук, профессора Гриневой Елены Николаевны, является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое оригинальное решение сложной и актуальной задачи медицины – прогнозирование ремиссии гиперкортицизма после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Кушинга.

Диссертационная работа Курицыной Н.В. по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, выводов и практических рекомендаций соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 г., (с изменениями № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 29.05.2017 г., № 650 от 28.08.2017 г., № 1024 от 01.10.2018 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры эндокринологии им. академика В.Г. Баранова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, протокол № 4 от 04.02.2020г.

Заведующая кафедрой эндокринологии
имени академика В.Г. Баранова
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Н.В.Ворохобина

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова» Минздрава России
Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
Телефон: +7(812)303-50-00; +7(812)303-50-01
e-mail: rectorat@szgmu.ru
Web-сайт: <http://szgmu.ru/>

