



**МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ**

г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

«16» 10 2018 г. № 4/10/945
На № _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
имени С.М. Кирова
по учебной и научной работе
генерал-майор медицинской службы
доктор медицинских наук профессор
Б. Котив

«16» октября 2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Григоряна Карена на тему «Тактика обследования и ведения больных с инциденталом надпочечников», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность темы исследования

Распространенность случайно выявленных образований надпочечников – инциденталом в общей популяции колеблется от 1,0% до 4,2%. С увеличением возраста частота встречаемости инциденталом надпочечников (ИН) возрастает. Несмотря на преимущественно высокую встречаемость (более 60%) гормонально-неактивных аденом (ГНА) надпочечников среди ИН, у всех больных с ИН необходимо исключать гормональную активность и наличие злокачественного процесса. Определение гормональной активности у больных со случайно выявленными образованиями надпочечников без явных клинических проявлений гиперсекреции гормонов зависит от лабораторных исследований. В настоящее время традиционные лабораторные исследования для определения гормональной активности нередко имеют низкую диагностическую точность, что приводит к увеличению ложноположительных

результатов. Отсутствует возможность определения низких концентраций гормонов в биологических жидкостях. Обычно определяют концентрацию только одного соединения в крови и моче за одну пробоподготовку и анализ, что приводит к увеличению финансовых и временных затрат. Учитывая широкую распространенность ИН в общей популяции и ограничения использования современных лабораторных методик для определения кортикостероидов в крови и моче, представленное диссертационное исследование безусловно актуально, т.к. его результаты могут быть использованы для коррекции тактических решений.

В настоящее время активно осуществляется внедрение в научные исследования и практическую работу методов хроматографии и масс-спектрометрии для определения кортикостероидов в крови и моче. Некоторые авторы (Н. Raff 2015, А.Е. Taylor 2015) сообщают о наступлении «эры определения кортикостероидов в биологических жидкостях методами масс-спектрометрии».

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

В диссертационном исследовании К. Григоряна для выявления особенностей стероидогенеза и метаболизма надпочечниковых стероидов и гормональной активности случайно выявленных опухолей надпочечников впервые в России применен метод газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), позволяющий определять одновременно суточную экскрецию 64 кортикостероидов с мочой.

Проведенное научное исследование у больных с ГНА и ожирением с применением методов высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и ГХ-МС позволило установить признаки частичного дефицита 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа и увеличения активности изофермента цитохром Р₄₅₀ 3A4. Диссертантом определено, что методы хроматографии у пациентов ГНА без ожирения позволили обнаружить повышение предшественника альдостерона – 18 гидроксикортикостерона в сыворотке крови, а также суточной экскреции метаболитов кортикостерона с мочой.

В работе хроматографическими методами было определено повышение предшественников и метаболитов кортизола и альдостерона в сыворотке крови

и суточной моче у пациентов с образованиями надпочечников с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после пробы с 1 мг дексаметазона, что указывает на повышенные глюкокортикоидную и минералокортикоидную функции коры надпочечников. Также, методом ГХ-МС была выявлена пониженная суточная экскреция метаболитов андрогенов с мочой у больных данной группы.

Важным результатом исследования, установленным диссертантом, является факт выявления изменений стероидных профилей мочи у больных прооперированных по поводу аденомы коры надпочечников со злокачественным потенциалом (ЗП) 1-3 балла по шкале L.M. Weiss. Подобные изменения стероидных профилей мочи отсутствовали у пациентов с аденомой коры надпочечников без ЗП 1-3 балла по шкале L.M. Weiss.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается адекватным объемом исследования и использованием современных методов статистической обработки. В работе для решения поставленных задач и целей были обследованы 117 больных с ИН. Пациенты в зависимости от гормональной активности образований надпочечников и наличия ожирения были распределены по группам. В 1-ю группу вошли 33 больных с ГНА и ожирением, во 2-ю – 37 больных с ГНА без ожирения, в 3-ю группу – 25 больных с образованиями надпочечников с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазона. Прооперированные пациенты (25 человек) с аденомой коры надпочечников в зависимости от наличия ЗП 1-3 балла по шкале L.M. Weiss были распределены в 2 группы. В группы сравнения вошли 30 больных ожирением без образований надпочечников и 43 больных с ожирением I ст. и с избыточной массой тела.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития медицинской науки и практики

Результаты и выводы диссертационного исследования имеют теоретическое и практическое значение для развития эндокринологии и эндокринной хирургии.

У пациентов с ГНА и ожирением методом ВЭЖХ были выявлены признаки, характерные для частичного дефицита 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа и увеличения активности изофермента

цитохром Р₄₅₀ 3A4, что в дальнейшем не исключает прогрессирования эндогенного гиперкортицизма. У больных с ГНА без ожирения методами хроматографии было установлено увеличение 18-гидроксикортикостерона в сыворотке крови и повышенная суточная экскреции метаболитов кортикостерона с мочой, что свидетельствует о повышенной минералокортикоидной функции коры надпочечников. У таких пациентов целесообразно определение альдостерон-ренинового соотношения в сыворотке крови при появлении и прогрессировании артериальной гипертензии.

У больных с образованием надпочечников с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазона в сыворотке крови методами хроматографии были установлены повышенная глюкокортикоидная и минералокортикоидная функции коры надпочечников. Методы хроматографии могут быть использованы при обследовании данных больных для подтверждения эндогенного гиперкортицизма, в качестве дополнения к традиционным тестам при их сомнительных результатах.

Изменения стероидных профилей мочи, выявленные методом ГХ-МС у прооперированных больных с аденомой коры надпочечников с ЗП 1-3 балла по шкале L.M. Weiss, целесообразно учитывать при решении вопроса об оперативном лечении.

В работе автором было установлено, что изучение метаболизма кортикостероидов методами хроматографии способствует выявлению гормональной активности у больных с образованиями надпочечников без клинических признаков гиперсекреции кортикостероидов более, чем в 2 раза по сравнению с традиционными методами обследования, что важно для разработки тактики ведения больных.

Оформление работы и ее содержание

Диссертация Григоряна К. изложена на 188 листах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 64 таблицами и 5 рисунками. Список литературы содержит 40 отечественных и 274 зарубежных источника.

Во введении сформулирована цель исследования, поставлены задачи для ее достижения, раскрыта научная новизна и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена обзору литературы, в котором подробно описаны распространенность, патогенез, диагностика ИН, тактика ведения больных. Представлены литературные данные о дефиците ферментов стероидогенеза и метаболизме надпочечниковых стероидов. Обзор литературы содержит сведения о лабораторных методах исследования, используемых для определения кортикостероидов в биологических жидкостях организма человека.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, указан процесс пробоподготовки и анализа используемых в работе лабораторных методов. Автором подробно описан процесс проведения инструментальных методов исследования, оперативного вмешательства и патоморфологического изучения удаленных опухолей надпочечников. В материалах и методах исследования приведены статистические методы, которые были использованы при обработке данных.

Третья глава содержит результаты собственных исследований, которые представлены подробно и наглядно. Четвертая глава посвящена обсуждению полученных автором результатов. Диссертант приводит обоснование полученных результатов, проводит сопоставление собственных данных и данных работ других авторов, представляет возможные объяснения существующим разногласиям. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам и адекватно отражают содержание работы. Основные положения и результаты диссертации полностью отражены в автореферате.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы в практике и учебном процессе

Результаты работы Григоряна К. внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения клиники им. Э.Э. Эйхвальда, отделения нефрологии и эндокринологии клиники им. Петра Великого ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и эндокринологического отделения 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.

Результаты и выводы диссертационной работы могут быть использованы при обследовании и ведении больных с инциденталомиями надпочечников в эндокринологических и терапевтических отделениях, а также в учебном процессе медицинских ВУЗов на кафедрах эндокринологии.

По теме диссертации была опубликована 21 печатная работа, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки для публикации основных результатов диссертационных исследований. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе (г. Москва 25–27 февраля 2015 г.), на 58-м симпозиуме Немецкого сообщества эндокринологов (г. Любек, Германия 18–21 марта 2015 г.), на Юбилейной научной сессии «От трансляционных исследований – к инновациям в медицине» (г. Санкт-Петербург 28–30 октября 2015 г.), на VII Всероссийском конгрессе эндокринологов (г. Москва 02–05 марта 2016 г.), на 4-й научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» (г. Санкт-Петербург 19 апреля 2016 г.), на собрании ассоциаций эндокринологов германоязычных стран «D.A.CH. Tagung 2016» (г. Мюнхен, Германия 28–29 мая 2016 г.), на международной конференции «Applied Chemistry» (г. Хьюстон, США 17–18 октября 2016 г.), на 60-м конгрессе Немецкого сообщества эндокринологов (г. Вюрцбург, Германия 15–17 марта 2017 г.), на 5-й научно-практической конференции молодых ученых специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» (г. Санкт-Петербург 25 апреля 2017 г.).

Замечания к работе

В ходе изучения представленного диссертационного исследования в качестве замечания необходимо отметить:

1. Подробный обзор литературы представляет справочную информацию без анализа спорных и нерешенных вопросов, что не в полной мере позволяет обозначить актуальность диссертационного исследования.

2. В главе 2 (Материалы и методы) отсутствуют критерии включения больных в исследование. Работа основана на данных обследования 117 больных с инциденталомиями надпочечников, а фактически в исследовании «...принимали участие 70 больных с гормонально-неактивной аденомой и 25 больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг

дексаметазона» (стр.84-85).

3. В главе 3 представлены собственные результаты исследования преимущественно в табличном формате без подробного анализа полученных сведений и формулировки заключений, являющихся основанием для формулировки выводов и практических рекомендаций.

4. Данные о количестве выполненных адреналэктомий на страницах диссертации различается: на стр. 83 указано, что «... проведено 49 лапароскопических адреналэктомий и 4 оперативных вмешательства из открытого доступа», а на стр. 126 – « ... 43 лапароскопические адреналэктомии и 3 с использованием открытого доступа».

Имеются стилистические погрешности и опечатки:

стр.78 «Подготовка больного ... бритьё операционного поля (...передняя стенка брюшной полости)...».

стр.78: «альфа-блокаторы» – правильно альфа-адреноблокаторы.

стр.83 и 87: неправильное использование сокращений НП (надпочечник) и Н.П. (нативная плотность) по тексту диссертации.

стр.79: « ... адреналэктомия с открытым доступом...».

Однако указанные замечания не умоляют достоинства и научной значимости представленного диссертационного исследования.

При положительной общей оценке диссертационного исследования, возникли следующие вопросы к диссертанту:

1. Почему диссертационное исследование, посвященное тактике обследования и ведения больных с инциденталоматами надпочечников, сведено к изучению особенностей стероидогенеза и метаболизма только глюкокортикоидов и минералокортикоидов коры надпочечников? Разве случайно выявленные на догоспитальном этапе «немые» феохромоцитомы, исходящие из мозгового слоя надпочечниковых желез, не относятся к инциденталоматам надпочечников?

2. Уточните, сколько больных адренокортикальным раком (опухоль с 4 баллами и выше по шкале L.M.Weiss) из 117 обследованных было в исследовании? Почему у этих больных не изучены особенности стероидогенеза и метаболизма кортикостероидов с использованием хроматографических методов исследования?

3. Комплексное использование методов иммунохимического анализа,

высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хромато-масс-спектрометрии позволило установить в диссертационном исследовании признаки повышения гормональной активности у 62 (65,3%) обследованных больных с инциденталомы коры надпочечников. Выявление гормональной активности у больных инциденталомы является показанием к хирургическому лечению? Какие отдаленные результаты наблюдения за не прооперированными пациентами?

4. Можно ли считать увеличение экскреции дегидроэпиандростерона, 17β -андростендиола, тетрагидро-11-дезоксикортизола, метаболитов прогестинов с мочой, а также выявление неклассических 5-ene-прегненов у больных опухолями коры надпочечников методом газовой хромато-масс-спектрометрии показанием к хирургическому вмешательству по онкологическим показаниям?

Заключение

Диссертация Григоряна Карена на тему «Тактика обследования и ведения больных с инциденталомы надпочечников», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 — эндокринология, 14.03.10. — клиническая лабораторная диагностика, 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 научно-практическое значение для эндокринологии и клинической лабораторной диагностики по комплексной оценке стероидогенеза и метаболизма надпочечниковых стероидов по результатам хроматографических исследований у больных с инциденталомы надпочечников.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных, диссертационная работа Григоряна Карена на тему «Тактика обследования и ведения больных с инциденталомы надпочечников» 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 ее автор Григорян Карен заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 — эндокринология, 14.03.10. — клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр факультетской хирургии им. С.П. Федорова и клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ от «2» октября 2018 г. протокол № 51.

Начальник кафедры факультетской хирургии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
член-корреспондент РАН доктор медицинских наук профессор

Ромашенко Павел Николаевич

Заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
главный лаборант МО РФ
член-корреспондент РАН доктор медицинских наук профессор

Иванов Андрей Михайлович

«16» октября 2018 г.

Подписи д.м.н. профессора П.Н. Ромашенко и д.м.н. профессора А.М. Иванова заверяю.

Начальник отдела кадров

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
подполковник медицинской службы

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
ОТДЕЛА КАДРОВ ВМЕДА
ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ

А. Цыбенко

Гусев Дмитрий Евгеньевич

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Министерства обороны Российской Федерации

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6

Телефон +7 (812) 329-71-36, e-mail: admin@vmeda.ru

