

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Григоряна Карена на тему «Тактика обследования и ведения больных с инциденталом надпочечников», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.02 – эндокринология, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.

За последние годы значительно возрос интерес к проблеме так называемых «гормонально-неактивных опухолей надпочечников – инциденталом (ИН)», которые выявляются случайно при проведении визуализирующих методов обследования у больных по показаниям, не связанным с патологией надпочечников. У таких больных не наблюдается явной клинической картины гормональной активности данных образований. Вместе с тем более чем в половине случаев ИН выявляются различные отклонения в функциональной активности коры надпочечников, в первую очередь это отражается в изменении стероидогенеза.

Поэтому поиск диагностических и прогностических маркеров, то есть лабораторные методы диагностики играют важнейшую роль в постановке диагноза ИН, в выборе метода лечения и наблюдении за больными с этой патологией. Следует отметить, что в настоящее время не существуют тесты для определения всех гормонов коры надпочечников и их предшественников. Используемые в повседневной клинической практике лабораторные методы диагностики позволяют определить только один анализ в биологической жидкости, что приводит к трудностям выявления автономной гиперсекреции коры надпочечников, активности ферментов стероидогенеза и метаболизма гормонов коры надпочечников.

На сегодняшний день в науке и клинической практике все активнее используют методы хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием для определения гормонов коры надпочечников в крови и моче. Они обладают высокой точностью, позволяют определить целый ряд кортикостероидов в биологической жидкости в одном образце, оценивая при этом андрогенную, глюкокортикоидную и минералокортикоидную функцию коры надпочечников.

Актуальность диссертационной работы Григоряна К. состоит в том, что он использовал методы иммунохимического анализа, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) для определения кортикостероидов и их метаболитов в крови и моче с целью выявления особенностей стероидогенеза у больных с ИН. Это позволило соискателю оценить андрогенную, глюкокортикоидную и минералокортикоидную функции коры надпочечников для решения вопроса тактики лечения таких больных..

В работе соискателя Григоряна К впервые в России использовался метод ГХ-МС для определения суточной экскреции метаболитов кортикостероидов с мочой у больных с ИН.

Исследование Григоряна К. было проспективным и проведено по типу случай-контроль. Автор работы включил в исследование достаточное количество пациентов с ИН. Им были проведены лабораторные, инструментальные методы обследования для выявления признаков гормональной активности и злокачественности образований надпочечников, согласно современным клиническим рекомендациям ведения больных с ИН. Пациентам с признаками гормональной активности и злокачественности по данным стандартных методов обследования была проведена адреналэктомия с последующим

морфологическим обследованием послеоперационного материала и использованием шкалы L.M. Weiss для расчета злокачественного потенциала (ЗП).

В результате обследования и оперативного вмешательства были сформированы следующие группы: 1. больные с ожирением и гормонально-неактивными аденомами (ГНА), 2. больные с ГНА без ожирения, 3. больные с ИН и с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после подавляющего дексаметазонового теста с 1 мг (ПДТ1), 4. прооперированные больные с аденомой коры надпочечников со ЗП 1-3 балла и 5. прооперированные больные без ЗП 1-3 балла. В группы сравнения вошли здоровые лица, больные с ожирением без образований надпочечников и смешанная группа больных с ожирением и здоровых лиц. Для обработки полученных результатов автор использовал современные методы статистического анализа.

В результате проведенной работы у больных с ГНА и ожирением были выявлены: увеличение содержания кортикостерона и уменьшение содержания 11-дегидрокортикостерона в крови и моче, что свидетельствует о некотором снижении активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2; повышение соотношения экскреции 6 β -гидроксикортизола/кортизолу в моче, указывающего на повышенную активность изофермента цитохром P4503A4, который участвует в превращении кортизола в водорастворимый 6 β -гидроксикортизол. Таким пациентам требуется определение уровней кортикостероидов в сыворотке крови и экскреции свободных кортикостероидов с суточной мочой методом ВЭЖХ при прогрессировании эндогенного гиперкортизолизма.

У пациентов с ГНА без ожирения были обнаружена повышенная минералокортикоидная функция кора надпочечников. Таким больным было рекомендовано в дальнейшем определение альдостерон-ренинового соотношения в крови при появлении или прогрессировании артериальной гипертензии.

У больных с сомнительными показателями уровня кортикотропина и кортизола плазмы и свободного кортизола слюны после ПДТ1 была выявлена повышенная секреция предшественников альдостерона, их метаболитов, кортизола, его предшественников и их метаболитов. Изменения, полученные методами хроматографии и масс-спектрометрии, могут быть использованы для подтверждения автономной секреции кортизола.

У прооперированных пациентов с аденомой коры надпочечников со ЗП 1-3 балла была обнаружена повышенная суточная экскреция метаболитов андрогенов, прогестиннов и глюкокортикоидов, и были обнаружены «неклассические» 5-эпепрегнены, отсутствующие у прооперированных пациентов с аденомой коры надпочечников без ЗП 1-3 балла. Изменения, полученные с помощью методов ГХ-МС, необходимо учитывать при решении вопроса об адреналэктомии.

При сочетании методов ГХ-МС и ВЭЖХ с методами иммунохимического анализа обнаружение признаков измененной по сравнению с нормой гормональной активности у больных с ИН существенно увеличилось.

Выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных данных. По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, из них 4 – в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ.

Автореферат в полной мере отражает основные научные факты, выводы диссертационного исследования и положения, выносимые на защиту.

Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Диссертационная работа Григоряна Карена «Тактика обследования и ведения больных с инциденталомиями надпочечников» является законченной научно-

квалификационной работой, имеющей научно-практическое значение для эндокринологии и клинической лабораторной диагностики и 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), а Григорян Карен заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 — эндокринология, 14.03.10. — клиническая лабораторная диагностика.

Главный научный сотрудник
клинико-диагностической лаборатории
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
д.б.н.



/Г.С. Колесникова/

Подпись д.б.н. Г.С. Колесниковой. удостоверяю
Заместитель директора (по научной и учебной работе)
Академик РАН д.м.н.



/Мельниченко Г.А./

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11

Телефон: +7 495 500-00-90

Электронная почта: post@endocrincentr.ru

14.10.2018