

**Отзыв доктора медицинских наук Астафьевой Людмилы Игоревны  
на диссертационную работу Курицыной Натальи Валерьевны  
на тему «Предикторы ремиссии болезни Кушинга после  
трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии»,  
представленную на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.02 – эндокринология**

**Актуальность избранной темы исследования**

Болезнь Кушинга (БК) – это тяжелое эндокринное заболевание, в основе которого лежит образование аденомы гипофиза и/или гиперплазии кортикотрофов, секретирующих избыточное количество АКТГ. Клинические проявления БК хорошо известны и разнообразны, включают артериальную гипертензию, повышение гликемии, системный остеопороз, нарушения трофики кожных покровов, иммунодефицит, миопатию, коагулопатию, избыточный вес, нарушения репродуктивной системы и многие другие. Эффективное лечение БК является важной задачей здравоохранения. Однако нередко это является проблемой. В частности, в случае неэффективности трансфеноидальной аденомэктомии, являющейся на сегодня методом «первой линии» в терапии БК. В настоящее время целый ряд научных работ посвящён проблеме изучения прогнозирования результатов трансфеноидальной аденомэктомии. Чаще всего в качестве предикторов используют оценку кортизола и АКТГ в раннем послеоперационном периоде. Традиционно именно низкие показатели кортизола и АКТГ и развитие надпочечниковой недостаточности связывают с благоприятным послеоперационным прогнозом. Однако обращает на себя внимание значительный разброс в пороговых значениях показателей и времени их оценки у разных авторов. Кроме того, является очевидным, что никакой пороговый уровень послеоперационных показателей не способен с абсолютной точностью предсказать прогноз.

Также авторы часто предлагают использование данных МРТ гипофиза с контрастированием в прогнозировании результатов операции у пациентов с БК. Но и в этом случае мнения исследователей расходятся. В одних работах с неблагоприятным прогнозом связано наличие макроаденомы, в других - отсутствие ее визуализации. Некоторые авторы подчеркивают, что на исходы операции влияет не размер и визуализация, а характер роста аденомы (инвазия в кавернозные синус). Наряду с этим, существуют работы, в которых не выявлено связи данных МРТ гипофиза с результатами трансфеноидальной аденомэктомии. Сведения о

возможности использования для прогнозирования ремиссии БК результатов иммуногистохимического исследования операционного материала, послеоперационных проб (с дексаметазоном, десмопрессином, кортикотропин-рилизинг гормоном) также противоречивы и, кроме того, значительно реже встречаются в литературе.

Отсутствие единого мнения о предикторах ремиссии БК и ведении пациентов после операции объясняет актуальность избранной диссертантом темы исследования.

### **Научная новизна**

Новизна основных положений диссертационной работы не вызывает сомнения.

Диссертант в своей работе осуществила тщательный анализ данных предоперационного и послеоперационного обследования пациентов с БК, перенесших трансфеноидальную эндоскопическую аденомэктомию, для выявления предикторов ремиссии заболевания после операции.

Автором впервые предпринята попытка повышения информативности отдельных предикторов путем использования их комплекса, который отражал бы различные аспекты, оказывающие влияние на прогноз: начальную радикальность операции (кортизол сыворотки утром на 2-3 сутки), техническую возможность полного удаления кортикотропиномы (МРТ гипофиза), ее биологическое поведение (проба с 8 мг дексаметазона).

Показано, что комбинация предикторов (предоперационных – подавление кортизола сыворотки  $\geq 74\%$  в ответ на проведение пробы с 8 мг дексаметазона, размер образования гипофиза  $\geq 3$  мм при отсутствии его инвазивного роста по результатам магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастированием, и послеоперационного – кортизол сыворотки утром на 2-3 сутки  $\leq 388$  нмоль/л либо клиника вторичной надпочечниковой недостаточности) наиболее эффективна в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга после операции.

### **Практическая значимость**

Диссертационная работа Курицыной Н.В. является самостоятельным завершенным научным трудом, который успешно демонстрирует преимущества комплексного подхода в решении сложной проблемы - прогнозирования ремиссии БК после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии.

Результаты, полученные автором, могут быть полезны в выявлении пациентов с сомнительным и неблагоприятным прогнозом течения БК после выполненного оперативного вмешательства, что позволит выработать подходы к их дальнейшему наблюдению и лечению.

### **Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность диссертационного исследования не вызывает сомнений, работа выполнена на достаточном количестве пациентов с использованием современных методов исследования и статистического анализа полученных данных. В исследование включен 101 пациент с БК с подтвержденным после трансфеноидального эндоскопического удаления аденомы гипофиза диагнозом, что позволяет провести адекватную статистическую обработку данных. Цель и задачи исследования логично обоснованы, им полностью соответствуют выводы и практические рекомендации. Необходимо отметить целостность диссертационной работы, структурированность изложения материала.

Результаты диссертационной работы достаточно освещены в печати: опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах, содержащихся в перечне ВАК, 13 тезисов, 1 патент на изобретение. Полученные данные были многократно представлены и обсуждены на конгрессах и конференциях.

Результаты исследования используются в практической и научной деятельности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, что подтверждено соответствующими актами внедрения.

### **Структура и содержание диссертационного исследования**

Диссертационная работа Курицыной Н.В. изложена на 148 страницах, иллюстрирована 25 рисунков, содержит 15 таблиц. Работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК.

**Во введении** автор обоснованно и логично характеризует актуальность научного исследования, а также степень разработанности изучаемой проблемы.

Для диссертационной работы Курицыной Н.В. характерна четкая постановка цели и задач исследования. Выносимые на защиту положения, научная новизна и

практическая значимость сформулированы автором на высоком методическом уровне.

**В главе «Обзор литературы»** охвачен достаточный объем литературных источников по теме работы (140 – зарубежных, 24 – отечественных). В конце главы приводится гипотеза о возможности использования предоперационного большого дексаметазонового теста в качестве возможного показателя биологического поведения кортикотропином, которое также может оказывать влияние на послеоперационный прогноз. Обращает на себя внимание логичная структура построения главы «Обзор литературы», которая позволяет автору достаточно полно осветить состояние изучаемой проблемы, а также перспективы дальнейшего развития в данном направлении.

**В «Материалах и методах»** подробно представлена общая характеристика изучаемой популяции пациентов, критерии включения и невключения, описаны используемые автором клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы обследования. Отдельно хотелось бы отметить корректно сформулированный и понятный дизайн исследования.

**Глава «Результаты исследования»** содержит последовательное описание результатов собственного исследования. Автором установлено, что из клинических проявлений БК наличие характерных для гиперкортицизма стрий и гипокалиемия являются неблагоприятными послеоперационными предикторами. Выявлено, что из предоперационных показателей только результаты пробы с 8 мг дексаметазона оказывают влияние на прогноз после операции. Интересной находкой является то, что размер аденомы гипофиза оказывает влияние на частоту ремиссии БК после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии при условии отсутствия инвазии аденомы в кавернозные синусы. В главе подробно изучены послеоперационные показатели секреции кортизола и АКТГ, рассчитаны их пороговые значения в прогнозировании ремиссии БК, а также определены оптимальные сроки их оценки для прогнозирования исходов оперативного вмешательства. В конце главы автор предлагает алгоритм обследования пациентов для прогнозирования ремиссии БК через год после операции.

**В главе «Обсуждение»** автор соотносит полученные им данные с результатами других исследователей. Представляется интересным объяснение автором полученных результатов, в частности, порогового значения размера аденомы гипофиза  $\geq 3$  мм при отсутствии ее инвазии в кавернозные синусы. Кроме того, автор дает исчерпывающее объяснение возможной связи результатов большого

дексаметазонового теста и биологического поведения кортикотропиномы, а также возможную корреляцию этого поведения с USP8 мутациями, и характеризует свое видение дальнейших перспектив в изучении проблемы прогнозирования ремиссии БК после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии. Автор логически объясняет выбор предлагаемого комплекса предикторов ремиссии болезни Кушинга, применение которого позволяет оптимизировать подходы к ведению пациентов с данной патологией.

Выводы и практические рекомендации полностью отражают цель и задачи исследования.

Работа выполнена на высоком уровне, читается легко и с интересом, отвечает современным направлениям в развитии эндокринологии.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и основные ее положения, оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

### **Замечания к диссертационной работе**

При ознакомлении с диссертационным исследованием Курицыной Н.В. не возникло замечаний, которые оказали бы существенное влияние на общее положительное заключение о работе.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Исходя из всего вышесказанного, диссертационная работа Курицыной Натальи Валерьевны на тему «Предикторы ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология, является законченной научной квалификационной работой, в которой предложен способ прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии и алгоритм ведения пациентов после операции в зависимости от прогноза. Совокупность основных положений диссертационной работы можно квалифицировать как решение одной из актуальных задач современной эндокринологии, имеющее важное значение как для фундаментальной науки, так и для практического здравоохранения.

По своей несомненной актуальности, научной новизне, практической значимости, объёму выборки пациентов, продуманному дизайну, достоверности

полученных результатов и логически обоснованным выводам, а также возможности внедрения результатов в практику, диссертационная работа Курицыной Н.В., выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Гринёвой Елены Николаевны, соответствует пункту 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 года №842 (в редакции Постановления Правительства от 21.06.2016 года №335, от 02.08.2016 года №748, от 29.05.2017 года №650, от 28.08.2017 года №1024, от 01.10.2018 года №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация соответствует требованиям, предъявляемым п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), а ее автор, Курицына Наталья Валерьевна, достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

Официальный оппонент  
профессор кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук  
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук



Астафьева Л.И.

Подпись доктора медицинских наук Астафьевой Л.И. заверяю:  
Ученый секретарь  
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России,  
кандидат медицинских наук



Данилов Г.В.

«11» февраля 2020 г.

Контактная информация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 125047, г. Москва, 4-я Тверская-Ямская, дом 16. Телефон: +7 (499) 972-86-68; e-mail: [info@nsi.ru](mailto:info@nsi.ru)