

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника отделения нейроэндокринологии и остеопатий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Рожинской Людмилы Яковлевны на диссертацию Курицыной Натальи Валерьевны на тему «Предикторы ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология

**Актуальность исследования.** За последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении болезни Иценко-Кушинга. Трансфеноидальная эндоскопическая аденомэктомия, которая считается методом выбора в лечении данной патологии, является малотравматичным вмешательством с низкой частотой послеоперационных осложнений и летальности, позволяет быстро устранить причину эндогенного гиперкортицизма – кортикотропиному, сохранить перспективу восстановления нормального функционирования гипофизарно-надпочечниковой системы. Несмотря на эти успехи, у части пациентов (до данным разных исследований от 10 до 40%) при выполнении трансфеноидальной аденомэктомии опытными нейрохирургами не удается достичь ремиссии заболевания. Проблема усугубляется тем, что в различных центрах подходы к послеоперационному ведению пациентов с болезнью Кушинга значительно отличаются. В некоторых центрах при сохранении гиперкортицизма в первые дни и недели после операции практикуют радикальное вмешательство (часто в объеме гемигипофизэктомии и гипофизэктомии), в других - придерживаются наблюдательной тактики. Кроме того, необходимо отметить, что многие пациенты не осознают важность регулярного послеоперационного обследования, в связи с этим выявление персистенции болезни Иценко-Кушинга может быть отсроченным, что приводит к прогрессированию тяжелых и порой необратимых осложнений гиперкортицизма. Однако известно, что как надпочечниковая недостаточность не обязательно гарантирует ремиссии болезни Иценко-Кушинга, так и наличие гиперкортицизма в раннем послеоперационном периоде не всегда свидетельствует о неудачном лечении.

В литературе существует множество работ, направленных на изучение проблемы прогнозирования исходов трансфеноидальной аденомэктомии у пациентов с болезнью Кушинга. Однако критерии ремиссии гиперкортицизма после операции до сих пор являются предметом дискуссии, данные авторов зачастую противоречивы и имеют ряд ограничений. Таким образом, поиск новых предикторов ремиссии заболевания после операции, а также путей повышения

прогностической ценности уже выявленных, является важным и актуальным, и позволит более персонализировано определить тактику наблюдения, выработать подходы к их последующему ведению и своевременно диагностировать персистенцию или рецидив гиперкортицизма, обусловленного кортикотропиномой

**Научная новизна результатов исследования.** Выполненное Курицыной Н.В. диссертационное исследование обладает научной новизной. В ходе проведенной работы автором выработаны усовершенствованные подходы к прогнозированию ремиссии болезни Иценко-Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии.

Автором впервые показано, что степень подавления кортизола сыворотки в большом дексаметазоновом тесте значимо выше у пациентов с ремиссией болезни Кушинга через год после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии по сравнению с пациентами с отсутствием ремиссии, таким образом, продемонстрирована возможность использования результатов теста в оценке послеоперационного прогноза.

Получены данные о возможности применения в качестве предиктора ремиссии болезни Кушинга после операции размера аденомы гипофиза при отсутствии ее инвазивного роста и определено с помощью ROC-анализа пороговое значение данного показателя.

Продemonстрировано, что оценка показателей кортизола и адренкортикотропного гормона одинаково информативна как на 2-3, так и на 12-14 сутки после операции, выявлены пороговые значения показателей, определены ограничения в их определении, связанные с особенностями состояния пациентов и послеоперационного течения заболевания.

**Практическая значимость результатов исследования.** Полученные автором результаты исследования являются значимыми как для науки, так и для практической деятельности.

Автором предложен комплекс наиболее оптимальных предикторов ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии, который включил два предоперационных (результаты пробы с 8 мг дексаметазона и МРТ гипофиза с контрастированием) и один послеоперационный критерии прогноза (кортизол сыворотки утром менее выявленного порогового значения 388 нмоль/л либо развитие вторичной надпочечниковой недостаточности и потребности в терапии глюкокортикоидами), а также алгоритм ведения пациентов после операции на основании сочетания предикторов в данном комплексе.

**Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций.** Степень достоверности работы определяется достаточным для формулирования выводов объемом выборки, применением комплекса современных методов исследования, новейших методов статистической обработки материала, тщательно продуманным дизайном, адекватно поставленными в исследовании целью и задачами. Сформулированные в работе выводы и практические рекомендации логически вытекают из системного анализа результатов, полученных в ходе исследования, являются аргументированными и обоснованными.

В диссертационную работу Курицыной Н.В. включено достаточное количество пациентов (101 пациент), которые в зависимости от результатов обследования через год после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии были разделены на две группы: в первую группу включили 63 пациента с ремиссией гиперкортицизма, во вторую – 38 с отсутствием ремиссии. Результаты пред- и послеоперационного обследования были сравнены в обеих группах. Количество пациентов в каждой группе было достаточным для проведения адекватного статистического анализа.

Критерии включения и невключения в исследование, клинические, лабораторные, инструментальные и иммуногистохимические методы, применяемые в исследовании, полностью соответствовали цели и поставленным задачам диссертационной работы.

По материалам диссертации было опубликовано достаточное количество печатных работ: 4 статьи в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» ВАК при Минобрнауки России, 13 тезисов. Получен патент на изобретение. Основные положения диссертации неоднократно были доложены на отечественных и международных конференциях и конгрессах.

**Оценка содержания и оформления диссертационной работы.** Материалы диссертационной работы изложены на 148 страницах печатного текста, содержат 14 таблиц и 25 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций.

В разделе «Введение» обоснована актуальность исследуемой темы, четко сформулирована цель и задачи исследования, определены новизна и научная значимость, а также представлены положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» автор приводит анализ современных литературных данных по проблеме исследования. Разделы литературного обзора посвящены определению, эпидемиологии, этиологии и патогенезу болезни Кушинга. Описаны исторические аспекты становления нейрохирургического лечения болезни Кушинга.

Полноценно представлены современные представления о возможностях прогнозирования ремиссии гиперкортицизма после транссфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга на основании данных предоперационного и послеоперационного их обследования. Автор обращает внимание на отсутствие единых подходов к прогнозированию исходов оперативного вмешательства, а также на противоречивости полученных различными исследователями данных.

В главе «Материалы и методы» приведены критерии включения и невключения в исследование, дизайн, подробно описаны методики, которые были использованы в работе.

Глава «Результаты исследования» содержит полноценное детальное описание собственных полученных результатов с использованием наглядных таблиц и рисунков. Последовательно описаны клинические и анамнестические данные включенных в исследование пациентов, данные предоперационного гормонального обследования и результаты МРТ гипофиза с контрастированием, а также результаты лабораторного и клинического обследования в раннем послеоперационном периоде. Все эти данные сопоставлены в двух группах пациентов - с ремиссией болезни Кушинга и отсутствием ремиссии через год после операции. На основании анализа полученных данных автором выявлены предикторы ремиссии болезни Кушинга после операции и определен наиболее оптимальный их комплекс. Также в третьей главе приведены клинические примеры, которые наглядно демонстрируют возможности использования полученных предикторов.

Глава «Обсуждение» содержит анализ полученных результатов, сравнение их с данными литературы. Анализ выполнен логично и корректно. Выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, полностью соответствуют результатам работы, цели и задачам исследования. Список литературы оформлен корректно, состоит из 164 источников, среди которых ссылки на современные и наиболее значимые исследования и рекомендации по изучаемой теме.

Автореферат отражает основные положения и выводы диссертации, дает представление о ее содержании. Диссертационная работа и автореферат изложены грамотно, хорошим литературным языком, легко и с интересом читаются.

**Замечания и вопросы.** Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. При прочтении диссертации возникли следующие вопросы и комментарии

1. По мнению оппонента завышены пороговые предикторы ремиссии БИК по уровню кортизола утром (388 нмоль/л) и АКТГ (20пг/мл), полученные с

использованием ROC-анализа на 2-3 сутки после ТСА у 50-75% пациентов 1 и соответственно 2 групп, включенных в исследование. При этом медиана кортизола составила 44 нмоль/л, а АКТГ 6,8 в группе ремиссии. В подавляющем большинстве работ эти цифры колеблются в пределах 50-140 для кортизола и 5-10 для АКТГ. В недавней нашей работе, включившей 223 пациента с БИК и прослеженных минимум 3 года, при использовании ROC-анализа для всех 223 пациентов, отрезная точка кортизола составила 123 нмоль/л (чувств. 53%, специф. 83%), для АКТГ 7 пг/мл (чувств. 87%, специф. 48%).

2. Какими позициями Вы руководствовались при планировании работы, проводя до операции двухдневную малую дексаметазоновую пробу, а в послеоперационном периоде ночной дексаметазоновый тест? По всем клиническим рекомендациям отдается предпочтение ночному дексаметазоновому тесту как для малой, так и для большой проб.
3. В русскоязычной медицинской литературе АКТГ-зависимый гиперкортицизм вследствие кортикотропиномы принято называть болезнь Иценко-Кушинга, чем Вы руководствовались, называя эту патологию болезнь Кушинга.
4. Почему вы взяли отрезную точку свободного кортизола в слюне в 23 часа 6,84 нмоль/л, ссылаясь на нашу статью 2011 г. Ведь в этой статье эта точка предлагается для здорового контроля, а для лиц с ожирением и избыточной массой тела для дифференциальной диагностики с гиперкортицизмом предложена точка 9,4 нмоль/л. Эта точка разделения совпадает с 97,5 перцентилем, выбранным для определения верхней границы нормы у здоровых добровольцев.

**Заключение.** Диссертационная работа Курицыной Н.В. на тему «Предикторы ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии», выполненная под руководством д.м.н., профессора Гринева Елены Николаевны, обладает научной и практической новизной и является законченной научно-квалификационной работой, которая направлена на решение одной из проблем современной эндокринологии – поиск предикторов ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объему проведенного исследования, а также степени обоснованности сформулированных автором научных положений, выводов и практических рекомендаций, диссертационная работа Курицыной Н.В. по специальности 14.01.02 –

эндокринология, полностью соответствует требованиям п.9 постановления Правительства Российской Федерации «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013г., № 842 (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335), а соискатель, Курицына Наталья Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии  
и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор

Рожинская Л.Я.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Рожинской Л.Я. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ

«НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

доктор медицинских наук

*14.02.2020*

Дзеранова Л.К.

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

Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; Тел. +7(495)5000090;  
[www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru); электронная почта: [nmic.endo@endocrincentr.ru](mailto:nmic.endo@endocrincentr.ru)