

ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора биологических наук профессора Зыбиной Натальи Николаевны о диссертационной работе Григоряна Карена «Тактика обследования и ведения больных с инциденталом надпочечников», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы исследования.

На протяжении многих лет не ослабевает интерес эндокринологов к дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников, а также к тактике лечения и ведения пациентов со случайно выявленными опухолями надпочечников. Во многом, это связано с усовершенствованием визуализирующих методов обследования и более частым выявлением инциденталом надпочечников (ИН) за последние 20-25 лет. Для определения тактики ведения больных с ИН необходимо исключить их гормональную активность и злокачественность. Выявление гормональной активности у больных с образованиями надпочечников без манифестных признаков гормональной активности существенно зависит от методов клинической лабораторной диагностики, используемых для данных целей.

Тема рецензируемой работы, безусловно, актуальна, поскольку посвящена выявлению гормональной активности, нарушений адреналового стероидогенеза и метаболизма надпочечниковых стероидов хроматографическими методами лабораторной диагностики у больных со случайно выявленными образованиями надпочечников – инциденталом.

В настоящее время для клинической лабораторной диагностики актуальным является внедрение методов хроматографии, обладающих высокой точностью измерения концентраций веществ и возможностью определить одновременно несколько метаболитов в одной пробе биологической жидкости, что, несомненно, очень важно для диагностики заболеваний надпочечников. В повседневной клинической практике очень мало возможностей для количественного определения большинства кортикостероидов и ферментов их синтеза. Определение кортикостероидов в биологических жидкостях хроматографическими и масс-спектрометрическими методами открывает перспективы для выявления признаков злокачественности у больных с ИН.

Изложенное выше позволяет считать определение кортикостероидов крови и мочи методами хроматографии и масс-спектрометрии актуальными для улучшения тактики

ведения больных с образованиями надпочечников без манифестных клинических признаков гормональной активности.

Степень обоснованности основных положений, выводов и рекомендаций.

В работе приведены данные литературы о встречаемости случайно выявленных образований надпочечников, проблемах определения гормональной активности и признаков злокачественности ИН, преимуществах и недостатках использования различных лабораторных методов обследования для определения кортикостероидов в биологических жидкостях организма человека.

Автором четко сформулированы цели и задачи диссертационной работы. Для выполнения поставленных задач первоначально были обследованы 117 больных с ИН. Затем, были сформированы репрезентативные группы пациентов с ИН как с ожирением, так и без ожирения, с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после пробы с 1 мг дексаметазона и прооперированные больные с аденомой коркового слоя надпочечников как со злокачественным потенциалом, так и без него по данным морфологического анализа послеоперационного материала. В группу сравнения вошли пациенты с ожирением без образований надпочечников и здоровые лица.

Для всех больных был проведен большой объем клинического, инструментального и лабораторного обследования, определены критерии включения и исключения из анализа.

Наряду с методом ВЭЖХ для определения кортикостероидов крови и мочи в исследовании был использован метод газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), позволяющий одномоментно определить суточную экскрецию 64 метаболитов стероидов с мочой.

Анализ полученных результатов проводился с помощью современных статистических методов.

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы основываются на результатах собственного исследования. Полученные в диссертационной работе выводы соответствуют поставленным задачам исследования.

Научная новизна и практическая значимость исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций.

Автором впервые в России было использовано количественное определение экскреции стероидов и их метаболитов с мочой методом ГХ-МС у больных с ИН, что позволило выявить скрытую гормональную активность, дефекты ферментов стероидогенеза и метаболизма надпочечниковых стероидов.

У больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) и ожирением методами хроматографии были выявлены лабораторные признаки нарушения активности некоторых ферментов стероидогенезе, что целесообразно учитывать при прогрессировании эндогенного гиперкортицизма.

Использование методов ВЭЖХ и ГХ-МС позволило выявить повышение уровня предшественника альдостерона – 18-гидроксикортикостерона в сыворотке крови и суточной экскреции метаболитов кортикостерона с мочой, указывающее на усиление минералокортикоидной функции коры надпочечников у больных с ГНА без ожирения. В работе Григоряна К. у больных с образованиями надпочечников и неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазона хроматографическими методами исследования было выявлено повышение уровней предшественников кортизола и альдостерона в сыворотке крови и повышенная экскреция их 5 β -тетрагидрометаболитов с мочой.

Изменения стероидных профилей мочи, полученные методом ГХ-МС, у прооперированных больных с аденомой коркового слоя надпочечников со ЗП 1-3 балла по шкале L.M. Weiss, и отсутствующие у прооперированных больных с аденомой коркового слоя надпочечников без ЗП 1-3 балла по шкале L.M. Weiss по результатам гистологического исследования послеоперационного материала, необходимо учитывать при решении вопроса о хирургическом лечении образований надпочечников

В исследовании Григоряна Карена при использовании методов иммуноанализа признаки повышения гормональной активности были выявлены у 26,3% больных с ИН, а при сочетании методов иммуноанализа с хроматографическими методами признаки гормональной активности были у 65,3% обследованных больных, что указывает на важность применения хроматографических методов определения кортикостероидов в биологических жидкостях.

Полнота изложения результатов в научной печати.

Результаты диссертационного исследования, а также методика определения экскреции кортикостероидов с мочой методом ГХ-МС достаточно полно отражены в научных публикациях. Всего автором опубликована 21 печатная работа, из них 3 статьи – в журналах, рекомендованных в ВАК при Минобрнауки, а одна статья – зарубежная публикация в рецензируемом журнале. Основные положения работы представлены и обсуждены на российских и международных конференциях.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы.

Форма и способ изложения результатов диссертационного исследования Григоряна К. соответствует требованиям ВАК. Структура диссертации традиционна. Работа

изложена на 188 страницах машинописного текста и содержит все разделы, необходимые для описания такого рода исследований: введение, обзор литературы по теме, описание материалов и методов исследования, описание, полученных автором данных, обсуждение результатов работы, выводы, практические рекомендации, список литературы, состоящий из 314 источников, включающих 40 российских и 274 зарубежных публикаций. Работа иллюстрирована 64 таблицами и 5 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформированы цели и задачи, решение которых было необходимо. Раскрыты научная новизна и практическая значимость работы, приведены положения, выносимые на защиту, представлены данные об апробации результатов исследования.

Первая глава диссертационной работы представляет обзор литературы отечественных и зарубежных публикаций. Описаны современные представления о распространенности, патогенезе, диагностике, лечении и наблюдении случайно выявленных образований надпочечников. Приведены история определения кортикостероидов в биологических жидкостях лабораторными методами диагностики и актуальная проблема их измерения. Автором работы проведен глубокий анализ имеющихся в настоящее время работ о выявлении дефектов ферментов стероидогенеза и метаболизма надпочечниковых стероидов лабораторными методами диагностики. В целом обзор литературы написан хорошим языком и вызывает большой интерес.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования. Лабораторные методы исследования представлены подробно с описанием преаналитических условий выполнения анализов, свидетельствующие о достоверности полученных результатов. Также в данной главе достаточно полно отражены методическая часть инструментальной диагностики, условия проведения оперативного вмешательства и методика морфологического обследования послеоперационного материала. Автором подробно описаны статистические методы, которые использовались для обработки результатов. Для улучшения визуализации данных автором применен метод главных компонент.

Третья глава содержит результаты собственных исследований. Детально показан порядок выполнения процедур с целью выявления гормональной активности и признаков злокачественности ИН. Автором представлена клиническая характеристика обследуемых пациентов, даны описание и обоснование разделения пациентов на группы: пациенты с ГНА и ожирением, пациенты с ГНА без ожирения, пациенты с образованием надпочечников с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазона, прооперированные больные с аденомой коры надпочечников со ЗП 1-3

балла по шкале L.M. Weiss, и прооперированные больные с аденомой коры надпочечников без ЗП 1-3 балла по шкале L.M. Weiss, по данным гистологического обследования послеоперационного материала. Были сформированы 2 группы сравнения, состоящие из пациентов с ожирением и здоровых лиц. Автор приводит результаты сравнения групп пациентов с образованиями надпочечников с контрольной группой и между собой. Григорян К. установлено увеличение уровня предшественника альдостерона в сыворотке крови, соотношений кортикостероидов в сыворотке крови и моче, указывающее на частичное снижение активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа у больных с ГНА и ожирением. У больных с ГНА без ожирения автор получил повышение уровня предшественника альдостерона – 18-гидроксикортикостерона в сыворотке крови и повышенную суточную экскрецию метаболитов кортикостерона с мочой, а у пациентов с образованиями надпочечников с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазона – повышение глюкокортикоидной и минералокортикоидной функции коры надпочечников. В работе представлены изменения стероидных профилей мочи у прооперированных больных с аденомой коры надпочечников со ЗП 1-3 балла по шкале L.M. Weiss, отсутствующие у прооперированных больных с аденомой коры надпочечников без ЗП 1-3 балла по шкале L.M. Weiss, по данным гистологического обследования послеоперационного материала. Полученные изменения в обследованных группах необходимо учитывать при решении вопроса об оперативном лечении.

В ходе работы была уставлена важность использования хроматографических методов исследования для определения признаков гормональной активности ИН.

В заключительной главе диссертант анализирует результаты проведенного исследования в соответствии с данными литературы. Полученные результаты в основном согласуются с результатами других работ. Следует отметить, что в литературе отсутствуют публикации о роли повышения соотношения кортикостерона к 11-дегидрокортикостерону в сыворотке крови у больных с ИН.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из результатов работы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Автореферат в полной мере отражает основные положения диссертационного исследования, оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Полученные в работе данные показали высокую значимость хроматографических методов для выявления гормональной активности ИН. Из результатов, полученных в исследовании, следует, что определение кортикостероидов в биологических жидкостях методами хроматографии будет способствовать выявлению особенностей адреналового стероидогенеза и метаболизма надпочечниковых стероидов у больных со случайно обнаруженными образованиями надпочечников.

Полученные автором данные, безусловно, могут быть использованы в качестве базы для дальнейших исследований по этой важной теме, а также внедрены в учебный процесс медицинских образовательных учреждений.

На данный момент результаты диссертационной работы Григоряна К. используются в клиниках ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», при обучении студентов и врачей-слушателей кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Вопросы и замечания.

В качестве замечаний, не снижающих общую положительную оценку диссертационной работы, можно указать следующее:

- очень содержательный обзор литературы не завершается обобщающим заключением с формированием актуальности проведенного исследования;
- результаты лабораторных исследований не проанализированы автором относительно референтных величин, анализ проведен только между сформированными группами. Для целей клинической лабораторной диагностики важным является представление о том, изменяется ли тот или иной показатель в пределах референтного интервала или за его пределами;
- формулировка положений выносимых на защиту больше соответствует выводам, не содержит обобщения полученных результатов, которые могли бы оказать влияние на тактику обследования и ведения больных с инциденталомиями надпочечников.

В ходе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

1. В связи с тем, что представленные группы сравнения не сопоставимы по возрасту хотелось бы услышать мнение автора о возможном влиянии возраста на полученные результаты?;

2. Каким медицинским учреждениям и специалистам адресованы практические рекомендации, какие из них могли бы быть использованы специалистами клинической лабораторной диагностики?

Заключение

Диссертация Григоряна Карена на тему «Тактика обследования и ведения больных с инциденталомиями надпочечников», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Ворохобиной Н.В. и доктора биологических наук профессора Великановой Л.И., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для эндокринологии и клинической лабораторной диагностики – активное внедрение в клиническую практику хроматографических методов для определения кортикостероидов в крови и моче, которые обладают высокой точностью измерения, и существенно расширяют возможности лабораторной диагностики при обследовании больных с инциденталомиями надпочечников.

По своей актуальности, научной новизне, объему, методическому уровню, научной и практической значимости работа 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 г.; № 748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а соискатель Григорян Карен заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 — эндокринология, 14.03.10 — клиническая лабораторная диагностика.

Заведующий отделом лабораторной диагностики
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Всероссийский центр
экстренной и радиационной медицины имени
А.М. Никифорова» МЧС России,
доктор биологических наук профессор

Н.Н. Зыбина

Н.Н. Зыбина

«*25*» *октября* 2018 г.

Подпись д.б.н. профессора Зыбиной Н.Н. удостоверяю
Заместитель директора (по научной и учебной работе)
ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России,
профессор

В.Ю. Рыбников

В.Ю. Рыбников

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.4/2
Телефон: +7 (812) 702 63 47
e-mail: medicine@nrcerm.ru, zybinan@inbox.ru, www.nrcerm.ru

