

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.06
на базе Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения дополнительного профессионального
образования «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства здравоохранения
Российской Федерации по диссертационной работе Пронина Евгения
Вячеславовича «Использование прецизионного подхода для
оптимизации медикаментозной терапии пациентов с акромегалией»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности:

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки).

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 14 мая 2025 г., № 6

О присуждении Пронину Евгению Вячеславовичу, гражданину Российской Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: **«Использование прецизионного подхода для оптимизации медикаментозной терапии пациентов с акромегалией»** по специальности: **3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)** принята к защите 11 марта 2025 г., протокол № 4-б диссертационным советом 21.3.054.06 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1 стр.1, приказ № 1269/нк от 15.06.2023г.

Соискатель Пронин Евгений Вячеславович, 1987 года рождения, в 2010 году окончил ММА им. И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело».

С 2010 по 2012 гг. проходил обучение в клинической ординатуре по специальности «Эндокринология» ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

В период подготовки диссертации Пронин Евгений Вячеславович с декабря 2022 г. является соискателем на кафедре эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ от 21 ноября 2022 г. №372-а).

С 2018 г. по настоящее время работает врачом-эндокринологом эндокринологического отделения для взрослых ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ».

Диссертация «Использование прецизионного подхода для оптимизации медикаментозной терапии пациентов с акромегалией» выполнена Прониным Евгением Вячеславовичем на кафедре эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Научный руководитель:

Анциферов Михаил Борисович – д.м.н., профессор, президент ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ».

Оппоненты:

Астафьева Людмила Игоревна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нейрохирургии с курсами нейронаук Научно-образовательного центра, профессор кафедры, главный научный сотрудник.

Дзеранова Лариса Константиновна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии высшего

и дополнительного профессионального образования, профессор кафедры, главный научный сотрудник.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Положительный отзыв составлен руководителем отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского д.м.н., доцентом Иловойской Ирэнной Адольфовной и утвержден заместителем директора по науке и международным связям ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского доктором медицинских наук, профессором Какориной Екатериной Петровной.

По теме диссертации опубликовано 24 научные работы, из которых 21 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований (в том числе 5 статей в научных изданиях, включенных в международную базу данных SCOPUS).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Пронин, Е.В. Международные консенсусные соглашения по диагностике и лечению акромегалии / В.С. Пронин, Е.В. Пронин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. №1 (8). С. 49-62. 14/7 с. ИФ – 0,711.
2. Пронин, Е.В. Использование биомаркеров для определения адекватной лечебной стратегии при акромегалии / А.С. Аметов, В.С. Пронин, Е.В. Пронин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. №3 (8). С. 75-86. 12/4 с. ИФ – 0,711.

3. Пронин, Е.В. Современные схемы медикаментозного лечения акромегалии / В.С. Пронин, Е.В. Пронин // Медицинский совет. 2019. №21. С. 198-205. 8/4 с. ИФ – 0,848.
4. Пронин, Е.В. Предикторы эффективности медикаментозной терапии акромегалии (по данным Московского регистра) / М.Б. Анциферов, Е.В. Пронин, Т.М. Алексеева, В.С. Пронин // Фарматека. 2020. №4 (27). С. 50-56. 7/1,8 с. ИФ – 0,254.
5. Пронин, Е.В. Место пэгвисоманта в современных алгоритмах лечения акромегалии / Е.В. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева // Московская эндокринология сегодня. 2020. №1. С. 3.
6. Пронин, Е.В. Новые возможности вторичной медикаментозной терапии акромегалии / В.С. Пронин, Е.В. Пронин // Медицинский совет. 2020. №7. С. 137-144. 8/4 с. ИФ – 0,848.
7. Пронин, Е.В. Опыт использования пэгвисоманта в комбинированном лечении акромегалии / Е.В. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, В.С. Пронин // Фарматека. 2020. №12 (27). С. 64-72. 9/2,3 с. ИФ – 0,254.
8. Пронин, Е.В. Вклад аналогов соматостатина в реализацию пациентоориентированного подхода к лечению акромегалии / Е.В. Пронин, В.С. Пронин // Фарматека. 2020. №12 (27). С. 99-106. 8/4 с. ИФ – 0,254.
9. Пронин, Е.В. Предикторы клинического течения и эффективности лечения акромегалии (по материалам Московского регистра) / М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, Е.В. Пронин, В.С. Пронин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. №3 (9). С. 26-38. 13/3,3 с. ИФ – 0,711.
10. Пронин, Е.В. Дифференцированный подход к лечению акромегалии / Е.В. Пронин, В.С. Пронин // Поликлиника. 2020. №5. С. 30-37.

11. Пронин, Е.В. Рациональная фармакотерапия акромегалии: фокус на приверженность лечению / Е.В. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, В.С. Пронин // Фарматека. 2021. №4 (28). С. 24-33. 10/2,5 с. ИФ – 0,254.
12. Пронин, Е.В. Современные классификации гипофизарных нейроэндокринных опухолей / В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, Е.В. Пронин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. №2 (10). С. 48-64. 17/4,3 с. ИФ – 0,711.
13. Пронин, Е.В. Использование пэгвисоманта в комплексном лечении акромегалии. Случай из практики / Е.В. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. №2 (10). С. 167-169. 3/1 с. ИФ – 0,711.
14. Пронин, Е.В. Оптимизация медикаментозного лечения акромегалии (клинико-морфологическое сопоставление) / Е.В. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, Л.С. Урусова, А.М. Лапшина, Н.Г. Мокрышева // Фарматека. 2022. №4 (29). С. 44-52. 9/1,5 с. ИФ – 0,254.
15. Пронин, Е.В. Эффективность применения пэгвисоманта для больных акромегалией, резистентных к аналогам соматостатина 1-й генерации / Е.В. Пронин, Т.М. Алексеева, М.Б. Анциферов // Фарматека. 2022. №4 (29). С. 60-68. 9/3 с. ИФ – 0,254.
16. Пронин, Е.В. Таргетное назначение аналогов соматостатина: расширяющиеся горизонты клинической практики / В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, Е.В. Пронин // Альманах клинической медицины. 2022. №3 (50). С. 196-204. 9/2,3 с. ИФ – 0,527.
17. Пронин, Е.В. Современные реалии и перспективы медикаментозного лечения акромегалии / В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, Е.В. Пронин // Эндокринология:

новости, мнения, обучение. 2022. №3 (11). С. 27-36. 10/2,5 с. ИФ – 0,711.

18. Пронин, Е.В. Персонализированный подход к лечению акромегалии / Е.В. Пронин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. №3 (11). С. 121-122. 2/2 с. ИФ – 0,711.
19. Пронин, Е.В. Современные возможности опухолю-ориентированной диагностики и лечения акромегалии / М.Б. Анциферов, А.В. Петряйкин, Т.М. Алексеева, Е.В. Пронин, А.Н. Хоружая, С.М. Тамаева // Фарматека. 2023. №3 (30). С. 78-88. 11/1,8 с. ИФ – 0,254.
20. Пронин, Е.В. Роль магнитно-резонансной томографии в реализации прецизионного подхода к лечению акромегалии / В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, Ю.А. Васильев, А.В. Петряйкин, Т.М. Алексеева, Е.В. Пронин, А.Н. Хоружая, С.М. Тамаева // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. №2 (12). С. 78-94. 17/2,1 с. ИФ – 0,711.
21. Pronin, VS, Antsiferov, MB, Alekseeva, TM, Pronin, EV. Using a Precision Approach to Optimize the Drug Therapy of Patients With Acromegaly. In: Ahmad M, editor. The Pituitary Gland – An Overview of Pathophysiology and Current Management Techniques. London: IntechOpen; 2023. p. 25-44.
22. Пронин, Е.В. Сравнительная оценка количественных показателей относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-взвешенных МР-изображениях у пациентов с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями / Е.В. Пронин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. № 3 (12). С. 73–75. 3/3 с. ИФ – 0,711.
23. Пронин, Е.В. Предикторы морфофункциональных особенностей соматотрофных опухолей и эффективности лечения

аналогами соматостатина 1-й генерации / Е.В. Пронин, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, А.В. Петрайкин, Т.М. Алексеева, А.М. Лапшина, Л.С. Урусова, А.Н. Хоружая, С.М. Тамаева // Медицинский Совет. 2024. № 6 (18). С. 98-111. 14/1,6 с. ИФ – 0,848.

24. **Пронин, Е.В. Место пасиреотида в прецизионном лечении пациентов с акромегалией / Е.В. Пронин, Т.М. Алексеева, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов // Медицинский Совет. 2024. № 16 (18). С. 193-205. 13/3,3 с. ИФ – 0,848.**

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от д.м.н., профессора **Хамнуевой Ларисы Юрьевны**, проректора по учебной работе, заведующего кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии ФГБУ ВО «Иркутского государственного медицинского университета» Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит.
2. Отзыв от д.м.н., профессора **Догадина Сергея Анатольевича**, профессора кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. Профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит.
3. Отзыв от д.м.н. **Моргунова Леонида Юльевича**, заведующего эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», профессора кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими публикации в сфере эндокринологии, а ведущая организация признана

своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **установлено**, что выявленный в неселективной выборке больных акромегалией слабый показатель биохимической ремиссии (51%) на фоне длительной эмпирической медикаментозной терапии аналогами соматостатина 1-го поколения обусловлен гетерогенностью рецепторных фенотипов соматотрофных опухолей и не зависит от характера предшествующего лечения, дозы препарата и длительности фармакотерапии.

- **выявлено**, что наибольшая эффективность аналогов соматостатина 1-го поколения наблюдается у больных с плотногранулированными соматотрофными опухолями, состоящих из эозинофильных клеток и отличающихся поздней манифестацией, малыми размерами, большей экспрессией 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов (СР) и АТ к ГР, меньшей пропорцией клеток с фиброзными тельцами (ФТ). Для резистентной группы, напротив, характерно присутствие редкогранулированных соматотрофных опухолей, образованных из хромофобных клеток и проявляющихся ранним возрастом диагноза, ускоренным экстракеллярным ростом, низкой экспрессией 2-го подтипа СР, а также АТ к ГР, повышенной пропорцией клеток, содержащих ФТ.

- **подтверждена** клиническая значимость количественного определения относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2- и (T2-T1)-взвешенных изображениях МРТ для предикции морфотипа соматотрофных опухолей и чувствительности к аналогам соматостатина 1-го поколения.

- **доказано**, что фармакотерапевтическое тестирование может быть использовано для косвенной оценки рецепторного фенотипа, интактности пострецепторных механизмов и предсказания лечебного исхода. %ΔИФР-1

>55% может служить в качестве предиктора перспективности долгосрочного лечения аналогами соматостатина 1-го поколения.

- **предложено** включение в комплекс предикторов морфофункционального статуса и лечебного исхода клеточного состава опухоли, процента клеток с АТ к ГР, процента клеток, содержащих фиброзные тельца, %ΔИФР-1 через 3 и 6 месяцев лечения, относительную интенсивность опухолевого сигнала на T2-, T1- и (T2-T1)-взвешенных изображениях, суммарное использование которых способствует повышению прогностической силы (AUC до 0,994) и реализации прецизионного подхода к лечению акромегалии.

- **установлено**, что комбинированное использование фармакотерапии аналогами соматостатина 1-го поколения и пэгвисоманта способствует достижению биохимической ремиссии у 73% пациентов резистентной группы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- разработана научная концепция повышения качества медикаментозной терапии с использованием прецизионного подхода для морфофункциональной идентификации соматотрофных опухолей и персонализированного лечения пациентов с акромегалией.

- решена научная задача создания разноплановой предикторной базы для прогнозирования патоморфологического статуса соматотрофных опухолей и отдаленной результативности аналогов соматостатина 1-го поколения.

Практическое значение полученных соискателем результатов исследования подтверждается тем, что:

- **использованы** (впервые в отечественной практике) неинвазивные количественные способы радиологической диагностики соматотрофных опухолей с определением величин относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-, T1- и (T2-T1)-взвешенных изображениях МРТ,

коррелирующих с морфологическим диагнозом и чувствительностью к аналогам соматостатина 1-го поколения.

- **доказана** практическая значимость краткосрочного фармакотерапевтического тестирования (3-6 месяцев использования аналогов соматостатина 1-го поколения) для уточнения рецепторного статуса опухолевых клеток, интактности пострецепторных механизмов и перспективности дальнейшего лечения.

- **предложены** комплексные опухоль-ориентированные биомаркеры, способствующие улучшению внутрисиндромальной диагностики соматотрофных опухолей, прогнозированию результативности фармакотерапии и управлению лечением акромегалии.

- **апробирована** стратегия комбинированной фармакотерапии (аналоги соматостатина 1-го поколения и пэгвисомант), позволившая достичь биохимической ремиссии у 73% пациентов из группы, рефрактерной к эмпирической терапии.

Научная новизна:

- **представлена** сравнительная демографическая и клинко-лабораторная характеристика групп пациентов, достигших или не достигших контроля акромегалии на фоне длительной медикаментозной терапии аналогами соматостатина 1-го поколения (АС1) с выделением клинических, радиологических и морфологических признаков, ассоциированных с лечебным исходом.

- **выделены** дополнительные дифференциально-диагностические признаки принадлежности соматотрофных опухолей (СО) к конкретному морфотипу, а также предикторы и пороговые значения чувствительности или резистентности к АС1.

- **выявлена** прямая корреляционная связь между динамикой снижения уровня ИФР-1 ($\% \Delta \text{ИФР-1}$) через 3-6 мес. использования АС1 и абсолютной (и относительной) экспрессией 2-го п/т соматостатиновых рецепторов,

свидетельствующая о прогностической значимости результатов фармакотерапевтического тестирования для косвенной оценки рецепторного фенотипа, интактности пострецепторных механизмов и рациональности дальнейшего лечения.

- **предложены** и апробированы количественные методы определения относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-, T1- и (T2-T1)-взвешенных изображениях МРТ для проведения дифференциальной диагностики между плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями и прогнозирования перспективности использования АС1.

- **предложены** комплексные опухоль-ориентированные биомаркеры морфофункционального статуса моноклональных СО и терапевтического исхода с включением радиологических, цитологических, иммунофенотипических и терапевтических предикторов, позволяющих верифицировать диагноз и реализовать прецизионный подход к лечению пациентов с акромегалией.

- **подтверждена** эффективность и безопасность комбинированного использования АС1 и пэгвисоманта при наличии рефрактерности к максимальным дозам АС1, что особенно актуально для пациентов с агрессивными редкогранулированными соматотрофными опухолями.

Оценка достоверности результатов исследования: научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, основаны на результатах исследования большого числа участников (496 пациентов), а также статистической значимости полученных данных с применением современных методов статистического анализа. Выводы и практические рекомендации логически верны.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах исследования: поиск и анализ имеющейся литературы; написание литературного обзора; разработка научной концепции, цели, задач, дизайна и протокола исследования; сбор и обработка материала.

Автор представил аргументированные выводы и практические рекомендации, которые согласуются с задачами и целью диссертационной работы. По материалам диссертации опубликованы научные работы, в том числе 21 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Диссертация охватывает поставленные научные задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что обусловлено этапностью исследования, концептуальностью и отсутствием методологических противоречий. В ходе проведенного исследования выполнены все поставленные задачи, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Пронина Евгения Вячеславовича представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой содержится новое решение актуальной задачи – повышение эффективности диагностики и лечения акромегалии, которая соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции Постановления Правительства РФ от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к диссертационным работам, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (Медицинские науки).

На заседании 14 мая 2025 г. за решение актуальной научной задачи по повышению эффективности диагностики и лечения акромегалии, диссертационный совет принял решение присудить Пронину Евгению Вячеславовичу ученую степень кандидата медицинских наук, а также рекомендовал Пронину Евгению Вячеславовичу издать учебно-методическое пособие на основе диссертационного исследования.

13