

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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)

Актуальность темы диссертационного исследования Пронина Е.В. достаточно очевидна, поскольку оно посвящено совершенствованию предиктивного направления в диагностике и лечении акромегалии. В условиях существующего разнообразия биологических вариантов нейроэндокринных ГР-секретирующих опухолей аденогипофиза, успех медикаментозной терапии (МТ) непосредственно зависит от точности предварительной клинико-морфологической субклассификации курируемых новообразований. Практика доказывает, что игнорирование особенностей рецепторной экспрессии опухолевых клеток приводит к низкому качеству лечения и наиболее демонстративно проявляется при итоговой ревизии долгосрочного использования аналогов соматостатина 1-го поколения (АС1) у пациентов с акромегалией. Как следует из данных Российского регистра, результативность эмпирической фармакотерапии АС1 методом «ex juvantibus» составляет менее 50%, что не отвечает современному уровню развития медицины и указывает на необходимость смены лечебной парадигмы. Решением медицинской проблемы является использование современных моделей здравоохранения (прецизионной и персонализированной медицины), которые, на основании комплексной мультиомической дифференциальной диагностики, позволяют типировать гистологические варианты соматотрофных опухолей (СО) и прогнозировать результативность планируемого лечения. Таким образом, выбранная Прониным Е.В. тема диссертационного исследования, посвященная оптимизации медикаментозного лечения акромегалии с использованием прецизионного подхода, является актуальной, практически значимой и перспективной для дальнейшего развития.

Целью научной работы Е.В. Пронина является оценка эффективности использования прецизионного подхода, комплексных предикторов опухоль-ориентированной диагностики и комбинированных медикаментозных схем для оптимизации фармакотерапии больных акромегалией. Акцент данной научной работы сделан на изучении причин недостаточной эффективности традиционной схемы лекарственной терапии АС1 и создании современного опухоль-ориентированного предикторного «инструментария», позволяющего идентифицировать морфофункциональный статус СО и прогнозировать результативность использования таргетных препаратов. Среди выбранных опухоль-ориентированных методов внутригрупповой дифференциальной диагностики СО в работе использовались данные гистологического и иммуногистохимического анализа, МР томографии с количественным определением относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-, T1 и (T2-T1)-взвешенных изображениях (ВИ), а также результаты фармакотерапевтического тестирования. При этом прогностическая сила предлагаемых биомаркеров сравнивалась с «золотым стандартом» – актуальными иммуногистохимическими характеристиками, морфологическим диагнозом и лечебным исходом.

Как следует из автореферата, представленный материал научной работы, его качество и объем, использованные методы анализа данных являются достаточными для решения обозначенных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов и практических рекомендаций. Следует согласиться с содержанием основных положений диссертации, выносимых на защиту.

Особо следует отметить авторскую попытку системного изучения механизма резистентности к АС1 в его структурном и динамическом измерениях. В результате сравнительного клинико-морфологического анализа чувствительных и резистентных к АС1 пациентов было показано, что результативность лечения не зависит от предшествующей терапии, максимальной дозы препарата и длительности лечения, а прежде всего определяется степенью чувствительности к АС1, обусловленной особенностями рецепторной экспрессии опухолевых клеток. Наибольшая эффективность АС1 (72-80%) наблюдается у пациентов с плотногранулированными соматотрофными опухолями (ПСО), образованными из эозинофильных клеток и отличаю-

щимися высокой экспрессией 2-го п/т соматостатиновых рецепторов (СР), АТ к ГР и отсутствием фиброзных телец (ФТ). Напротив, наличие редкогранулированной соматотрофной опухоли (РСО), состоящей из хромофобных клеток с низкой экспрессией 2-го п/т СР в сочетании с высокой ($\geq 70\%$) пропорцией клеток, содержащих ФТ, является предиктором рефрактерности к АС1.

Представляет бесспорный интерес исследование автором информативности количественных способов определения интенсивности опухолевого сигнала на T2-, T1- и (T2-T1)-ВИ МРТ, коррелирующей с морфологическим диагнозом, а также практической значимости краткосрочного фармакотерапевтического тестирования для уточнения рецепторного статуса опухолевых клеток и перспективности долгосрочной МТ АС1. По итогам исследования автором были предложены комплексные опухоль-ориентированные биомаркеры (а также пороговые значения), способствующие улучшению дифференциальной диагностики СО, прогнозированию результативности фармакотерапии и управлению лечением акромегалии. Также в ходе выполнения работы подтверждены эффективность и безопасность комбинированного использования АС1 и пэгвисоманта при наличии рефрактерности к максимальным дозам АС1, что особенно актуально для пациентов с агрессивными редкогранулированными СО. Таким образом, в ходе проведенного исследования была разработана научная концепция повышения качества МТ с использованием прецизионного подхода для морфофункциональной идентификации СО и персонализированного лечения пациентов с акромегалией.

Полученные выводы основаны на статистически достоверных данных, которые наглядно представлены в виде иллюстраций, и соответствуют поставленным целям и задачам. Результаты диссертационной работы отражены в 24 научных работах, из которых 21 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и полностью соответствует основным положениям, изложенным в диссертационной работе. Материал хорошо иллюстрирован, содержит рисунки и таблицы. Принципиальных замечаний по тексту и содержанию автореферата нет. Выводы и практические реко-

мендации могут быть использованы в учебно-педагогическом процессе и практической деятельности врачей.

Содержание автореферата позволяет сделать вывод о том, что диссертационная работа Пронина Евгения Вячеславовича **«Использование прецизионного подхода для оптимизации медикаментозной терапии пациентов с акромегалией»** является актуальным, самостоятельным, обоснованным и завершенным научно-квалификационным исследованием по проблеме эндокринологии, содержащим научную новизну и имеющим большое практическое значение. Автореферат отвечает требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления на настоящее время), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки).

Заведующий эндокринологическим отделением

ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ»,

профессор кафедры госпитальной терапии

с курсами эндокринологии, гематологии

и клинической лабораторной диагностики

ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»,

доктор медицинский наук



Моргунов Леонид Юльевич

Подпись д.м.н. профессора Моргунова Л. Ю. заверяю.

Начальник отдела кадров ГБУЗ «ГКБ имени А. К. Ерамишанцева ДЗМ»




О. В. Мосолова

« 07» апреля 2025

Контактная информация:

Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ»)

Почтовый адрес: 129327, г. Москва, ул. Ленская, д. 15

Телефон: 8(499)940-04-30

Электронная почта: gkb-eramishantseva@zdrav.mos.ru