

«УТВЕРЖДАЮ»

Зам. директора по науке и

международным связям ГБУЗ МО

МСНИКИ им. М.Ф. Владимирского,

д.м.н., профессор

Какорина Е.П.



Е.П. Какорина
31 марта 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Пронина Евгения Вячеславовича на тему: «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

Диссертационная работа посвящена актуальной клинической теме – оптимизации способов дифференцированной диагностики и лечения нейроэндокринных ГР-секретирующих опухолей. Акромегалия относится к разряду наиболее трудных для курации нейроэндокринных патологий, представляя собой комплекс прогрессирующих гормональных, неврологических, системных и метаболических нарушений, при котором качество и продолжительность жизни пациентов непосредственно зависят от своевременной диагностики и адекватности лечебного пособия. В настоящее время выделяют 7 гистологических подтипов (п/т) соматотрофных опухолей (СО), различающихся между собой по степени видовой дифференцировки, клиническому сценарию и рецепторному фенотипу. Около 80% СО приходится на моnogормональные плотно- и редкогранулированные морфотипы (ПСО и РСО) с доминирующей экспрессией 2-го или 5-го п/т соматостатиновых рецепторов (СР). В связи с гетерогенным гистологическим

составом соматотрофных опухолей аденогипофиза, наиболее актуальной является проблема подбора эффективной фармакотерапии избирательного действия с учетом особенностей рецепторного фенотипа опухолевых клеток. К сожалению, в настоящее время практикуется эмпирическая (неселективная) схема фармакотерапии акромегалии с приоритетным использованием аналогов соматостатина 1-го поколения (АС1), успешность которой составляет около 40-50%, что связано с преимущественным воздействием препарата на 2-й п/т СР. В итоге РСО с доминирующей экспрессией 5-го п/т остаются вне медицинского контроля, продолжая негативное воздействие на организм.

С учетом множественного характера соматотрофных опухолей решение терапевтической проблемы связано с реализацией прецизионного подхода путем предварительной стратификации пациентов, согласно рецепторному фенотипу опухолевых клеток и степени чувствительности к АС1. Совершенствование фармакотерапии акромегалии включает выделение и согласование приоритетных предикторов морфофункционального статуса опухоли, унификацию диагностических и лечебных протоколов, а также расширение линейки инновационных лекарственных препаратов. Таким образом, выбранная автором тема и поставленные целевые задачи использования прецизионного подхода для оптимизации медикаментозного лечения акромегалии с внедрением наиболее информативных предикторов (и валидных точек отсечения) морфологического статуса и лечебного исхода являются весьма актуальными и важными для клинической практики.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе проведено комплексное сравнительное клинико-морфологическое исследование большой когорты пациентов, достигших или не достигших контроля акромегалии на фоне длительной медикаментозной терапии (МТ) АС1, в ходе которого были выделены и систематизированы дополнительные морфологические, радиологические и терапевтические

дифференциально-диагностические признаки принадлежности моногормональных СО к ПСО или РСО, а также предикторы и пороговые значения чувствительности или резистентности к АС1. Впервые апробированы количественные способы определения интенсивности опухолевого сигнала на T2-, T1- и (T2-T1)-взвешенных изображениях (ВИ) МРТ для предсказания морфологического диагноза и прогнозирования перспективности МТ АС1. Доказана диагностическая значимость краткосрочного фармакотерапевтического тестирования для косвенной оценки рецепторного фенотипа, интактности пострецепторных механизмов и рациональности дальнейшего лечения АС1. Предложены комплексные биомаркеры морфофункционального статуса 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.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

По результатам работы проведен комплексный анализ причин избирательной чувствительности (рефрактерности) к АС1; изучена и сопоставлена диагностическая значимость современных опухолю-ориентированных методов диагностики (морфологическое типирование, оценка интенсивности опухолевого сигнала на T2-, T1-ВИ, фармакотерапевтическое тестирование). Расширена и формализована дифференцированная предиктивная база морфологического диагноза и лечебного исхода, подтверждена эффективность комбинированного приема АС1 и пэгвисоманта у больных резистентной группы. Итоговые результаты разноплановых изысканий с предложением конкретных точек отсечения могут служить исходным «инструментарием» для будущего создания

прогностических диагностических моделей и разработки лечебных алгоритмов. Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы». Основные положения диссертации включены в педагогический процесс для ординаторов, аспирантов и врачей, проходящих курсы повышения квалификации по специальности «эндокринология».

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность сформулированных в диссертации положений, выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным количеством включенных в исследование пациентов (496), использованием современных методов исследования, передовых технологий и инновационных препаратов, а также применением адекватных методов статистического анализа. По теме диссертации сделано 40 докладов на семинарах, конференциях, международных и российских съездах.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в поиске и анализе имеющейся литературы, написании обзора литературы, разработке научной концепции, цели, задач, дизайна и протокола исследования, сборе и обработке материала. Автор представил аргументированные выводы и практические рекомендации, которые согласуются с задачами и целью диссертационной работы. Автор принимал непосредственное участие на всех этапах выполнения данного исследования.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации опубликовано 24 научные работы, из которых 21 – в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования

Российской Федерации. Опубликованные работы полностью отображают основные результаты исследования.

Оценка содержания диссертации и её завершенности

Научная работа Пронина Е.В. изложена в классическом стиле на 172 страницах печатного текста, состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 209 источников, из них 18 отечественных и 191 – зарубежный. Работа иллюстрирована 37 рисунками, 50 таблицами.

Введение и литературный обзор отражают актуальность темы, остроту клинической проблемы, а также современные сведения по теме диссертации.

На основании литературных данных автором сформулированы цель и задачи, научная новизна и практическая значимость работы.

В главе «Материалы и методы» подробно изложены общий дизайн работы, критерии включения и невключения, а также методики комплексного обследования пациентов. Как следует из описания, в работе использованы высокотехнологичные методы диагностического поиска, соответствующие современным стандартам. Статистическая обработка данных выполнена корректно и не вызывает дополнительных вопросов.

Разделы с результатами собственных исследований представлены последовательно согласно поставленным задачам. Использованные наглядные материалы органично иллюстрируют установленные изменения и их взаимосвязь. В главе «Обсуждение» автором проведено сопоставление полученных данных с ранее опубликованными работами по данной теме. По итогам обсуждения, сделано заключение, что реализация прецизионного подхода с использованием опухоль-ориентированных предикторов способствует оптимизации диагностического поиска и МТ акромегалии. Представлена сравнительная шкала прогностической значимости

приоритетных предикторов морфологического диагноза и терапевтического исхода, которые могут быть включены в алгоритмы лечебной практики.

Выводы и практические рекомендации органично следуют из полученных результатов, соответствуют поставленным целям и задачам и отражают научную и практическую значимость данной работы. Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в практической работе эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики при ведении пациентов с акромегалией.

Основные положения, результаты, выводы диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе профессионального и дополнительного образования по специальности «эндокринология».

Заключение

Таким образом, диссертация Пронина Евгения Вячеславовича «Использование прецизионного подхода для оптимизации медикаментозной терапии пациентов с акромегалией» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи – повышение эффективности диагностики и лечения акромегалии, – имеющей существенное значение для эндокринологии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и объему выполненных исследований диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в действующей

редакции), а её автор Пронин Е.В. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки).

Отзыв обсужден на совместной научной конференции сотрудников отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии и кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол №3 от «28» марта 2025 года.

Руководитель отделения
нейроэндокринных заболеваний
отдела общей эндокринологии
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, доцент



Иловайская И.А.

Подпись д.м.н., доцента Иловайской И.А. заверяю.

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор



Берестень Н.Ф.

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

Почтовый адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2

Тел.: +7 (495) 681 – 55 – 85; e-mail: moniki@monikiweb.ru