

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук главного научного сотрудника, профессора кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук Научно-образовательного центра Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Астафьевой Людмилы Игоревны** на диссертационную работу **Пронина Евгения Вячеславовича «Использование прецизионного подхода для оптимизации медикаментозной терапии пациентов с акромегалией»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки)

Актуальность диссертации

Научная работа Пронина Е.В. посвящена совершенствованию диагностики и лечения акромегалии с использованием прецизионного подхода, новейших методов опухоль-ориентированной диагностики и инновационных лекарственных препаратов. Акромегалия относится к разряду наиболее трудных для курации нейроэндокринных патологий, представляя собой прогрессирующий комплекс гормональных, неврологических, системных и метаболических нарушений, при котором качество и продолжительность жизни пациентов непосредственно зависят от своевременной диагностики и адекватности лечебного пособия. Наиболее актуальной является проблема подбора эффективной медикаментозной терапии, что связано с гетерогенным морфологическим составом ГР-секретирующих опухолей и запоздалой диагностикой заболевания. К сожалению, практикуемая лекарственная терапия пролонгированными аналогами соматостатина 1-й генерации (АС1) позволяет достичь стойкого контроля заболевания только у половины пациентов, что явно недостаточно

для современного уровня развития фармакотерапии и требует подключения повторных радикальных методов лечения с высоким риском инвалидизации.

Основной акцент данной работы сделан на изучении причин недостаточной эффективности традиционной схемы лекарственной терапии АС1 и выделении разноплановых предикторов, идентифицирующих морфофункциональный статус соматотрофных опухолей и прогнозирующих результативность долгосрочного использования лечебных препаратов. В работе использовались результаты длительного клинического наблюдения за большой когортой пациентов, входящих в Московский регистр больных акромегалией и гипофизарным гигантизмом. Для верификации моnogормональных соматотрофных опухолей использовались современные методы иммуногистохимического, радиологического и терапевтического диагностического поиска. Предлагаемое автором использование прецизионного подхода с предварительной стратификацией пациентов, согласно морфологическому диагнозу и рецепторному фенотипу, активно обсуждается в современной научной литературе и является весьма актуальным и своевременным. Клинически важным аспектом работы является разработка оптимальных лечебных схем с применением инновационного препарата пэгвисоманта для курации наиболее сложных пациентов, отличающихся агрессивным течением и рефрактерностью к АС1.

Таким образом, выбранная Прониным Е.В. тема диссертационного исследования, посвященная оптимизации медикаментозного лечения акромегалии с использованием прецизионного подхода, является актуальной, перспективной и практически значимой.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Целью и задачами научной работы Е.В. Пронина является повышение результативности медикаментозной терапии путем расширения предиктивной базы дифференцированного морфологического диагноза и

совершенствования фармакотерапии с учетом особенностей рецепторного фенотипа. Показано, что используемая эмпирическая схема медикаментозной терапии (МТ) методом «проб и ошибок» не позволяет гарантировать достижение контроля акромегалии для всех пациентов, поскольку не учитывает существующего биологического разнообразия гистологических подтипов соматотропином и выраженности рецепторной экспрессии к АС1. Предлагаемая автором оптимизация вторичной и первичной МТ основана на выделении разноплановых предикторов морфофункционального статуса соматотропином, комплексное использование которых обеспечивает надежную внутригрупповую субклассификацию новообразований с последующим определением адекватной лечебной стратегии.

Среди выбранных опухоль-ориентированных методов дифференциальной диагностики соматотрофных опухолей в работе использовались данные гистологического и иммуногистохимического анализа, МР томографии с количественным определением относительной интенсивности опухолевого сигнала (ОИОС) на T2-, T1 и T2-T1-взвешенных изображениях (ВИ), а также результаты фармакотерапевтического тестирования. Прогностическая сила предлагаемых новых радиологических и терапевтических биомаркеров (а также точки отсечения) сравнивались с актуальными иммуногистохимическими характеристиками, что способствовало сопоставлению информационной значимости выбранных предикторов с «золотым эталоном» и выделению приоритетных диагностических показателей для последующего обсуждения и унификации.

Также в ходе выполнения работы была 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.

Методы лабораторно-инструментального и морфологического обследования выполнены с использованием сертифицированного

оборудования. Достоверность результатов исследования подтверждается большим числом участников (496 пациентов), а также статистической значимостью полученных данных с применением современных методов статистического анализа. Таким образом, 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.

Результаты диссертационной работы отражены в 24 научных работах, из которых 21 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ (в том числе 5 статей в научных изданиях, включенных в базу данных SCOPUS). Заимствование материалов без ссылки на автора или источник заимствования в диссертации отсутствуют.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна представленной диссертации заключается в комплексном сравнительном изучении демографических, клинико-лабораторных и морфологических характеристик групп пациентов, достигших или не достигших контроля акромегалии на фоне длительной МТ АС1 с выделением дополнительных дифференциально-диагностических предикторов морфологической стратификации соматотрофных опухолей, а также их чувствительности к АС1.

На основании протоколов морфологического анализа фрагментов удаленной опухоли было проведено сравнительное исследование информативности традиционных и дополнительных биомаркеров, способствующих верификации морфологического диагноза. Сравнительное изучение иммунофенотипического состава «чистых» соматотрофных опухолей позволило субклассифицировать эти новообразования на гистологические подтипы и оценить корреляционные взаимоотношения

между отдельными ультраструктурными показателями, ассоциированными с клиническим течением и лечебным исходом.

Отмечено, что, помимо пропорции клеток с фиброзными тельцами, высокой прогностической значимостью для дифференциальной диагностики между гистологическими подтипами, входящими в семейство моnogормональных соматотрофных опухолей, обладают клеточный состав опухолевой ткани, процент клеток с АТ к ГР, а также выраженность абсолютной (и относительной) экспрессии 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов. Предлагаемое автором расширение предиктивной базы позволяет достичь более точных результатов морфологического и иммуногистохимического анализа, определяющего дальнейшую тактику лечения.

Что касается определения интенсивности опухолевого сигнала, то, согласно международным рекомендациям, данное направление является весьма перспективным, поскольку позволяет при первичном обследовании судить не только о традиционных параметрах масс-эффекта, но и о гистологической структуре новообразования, отражающей особенности биологического поведения и восприимчивость к лечебным препаратам. Автором убедительно показано, что выявление гипо- или гиперинтенсивного опухолевого сигнала свидетельствует о наличии плотно- или редкогранулированной опухолей, отличающихся рецепторным фенотипом, клиническим сценарием и чувствительностью к АС1.

Следует отметить, что данная диагностическая опция может быть полезна и для нейрохирургов, поскольку позволяет на предоперационном этапе судить о структуре опухолевой ткани с оценкой рисков интра- и послеоперационных осложнений, а также продолженного резидуального роста или рецидивирования. Можно только приветствовать, что, благодаря корпоративному сотрудничеству ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ» и ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ», в отечественную клиническую практику

внедрена перспективная технология неинвазивного количественного определения относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-, T1- и (T2-T1)-ВИ МРТ, позволяющая существенно расширить возможности диагностического поиска.

Отдельного упоминания заслуживает способ фармакотерапевтического тестирования, являющийся логическим продолжением диагностических проб с октреотидом короткого действия. Автором показано, что на основании выраженности снижения уровня ИФР-1 через 3-6 месяцев после начала МТ АС1 можно косвенно судить о рецепторном фенотипе опухолевых клеток, интактности пострецепторных механизмов и отдаленной эффективности лечения АС1. Данный способ может оказаться полезным при вынужденном назначении АС1 или при отсутствии результатов иммуногистохимического анализа.

Важной темой, реализующей использование прецизионного подхода, является комплексная оценка разноплановых предикторов морфофункционального статуса соматотрофных опухолей и результативности терапевтического исхода при использовании АС1. Предлагаемые автором пороговые значения приоритетных биомаркеров могут быть использованы в клинической практике для оптимизации дифференциально-диагностического поиска, создания прогностических моделей и управления лечебным процессом.

Клинически важным представляется поиск и апробация фармакологических возможностей курации больных с редкогранулированными соматотрофными опухолями, отличающимися агрессивным течением, склонностью к рецидивированию и рефрактерностью к АС1. Используемая автором схема сочетанного использования АС1 и пэгвисоманта позволила добиться скорого контроля заболевания и профилактики продолженного роста у 73% больных из резистентной группы.

Таким образом, результаты проделанной работы позволили уточнить ведущую причину терапевтических неудач, связанную с гетерогенным

составом ГР-секретирующих опухолей, обосновать и предложить морфологические, радиологические и терапевтические способы дифференциальной диагностики и прогнозирования лечебного исхода, а также подтвердить эффективность сочетанного использования АС1 и пэгвисоманта у больных резистентной группы. Основные положения диссертации могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику, а также для включения в педагогический процесс.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности, замечания по оформлению диссертации

Научная работа Пронина Е.В. изложена в классическом стиле на 172 страницах печатного текста, состоит из введения, 4-х основных глав [обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований (6 разделов), обсуждение полученных результатов], 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. Обзор литературы изложен на 40 страницах и отражает последние научные сведения по теме диссертации. Разделы собственных исследований характеризуются структурированной основой, отражающей цель исследования и раскрывающей поставленные задачи. Выводы и практические рекомендации конкретны, обоснованы и полностью соответствуют изложенному фактическому материалу работы. Список литературы свидетельствует о глубоком подходе автора к теме исследования и преимущественно содержит работы последних лет. Количество выводов соответствует по смыслу и количеству поставленным задачам. Практические рекомендации корректны.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и полностью соответствует основным положениям, изложенным в диссертационной работе. Иллюстрированный материал полный. Содержит рисунки и таблицы.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к диссертации нет. В рамках дискуссии, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

- 1) Как Вы считаете (по Вашим данным или данным литературы), насколько информативной является нейровизуализация гипоталамо-гипофизарной области при послеоперационном МРТ исследовании для прогнозирования рецидива акромегалии?
- 2) Какой срок времени Вы считаете оптимальным для изменении терапии в случае резистентности к аналогам соматостатина? Каковы критерии назначения монотерапии пэгвисомантом или комбинации аналогов соматостатина и пэгвисоманта?
- 3) В случае нормопролактинемии и наличия иммуноэкспрессии дофаминовых рецепторов в опухолевой ткани считаете ли Вы обоснованным назначение агонистов дофамина?

Заключение

Диссертационная работа Пронина Евгения Вячеславовича **«Использование прецизионного подхода для оптимизации медикаментозной терапии пациентов с акромегалией»** является законченным самостоятельным актуальным научным исследованием по проблеме эндокринологии, содержащей научную новизну и имеющей большое практическое значение.

Диссертация соответствует всем требованиям, в т.ч. 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, автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки).

Согласна на обработку моих персональных данных.

Главный научный сотрудник,
профессор кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук
Научно-образовательного центра
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
доктор медицинских наук

Астафьева Людмила Игоревна

«22» апреля 2025 г

Подпись доктора медицинских наук Л.И. Астафьевой заверяю.

Ученый секретарь
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
кандидат медицинских наук

Данилов Глеб Валерьевич

«22» апреля 2025 г

Контактная информация:

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Адрес: 125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская Ямская, д.16
Телефон: +7 (499) 972-86-68
Электронная почта: info@nsi.ru

