

ВІСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації

Ніколаєва Романа Сергійовича «ОПТИМІЗАЦІЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ПУХЛИН ГІПОФІЗА З УРАХУВАННЯМ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ГЕНЕТИЧНОЇ СКЛАДОВОЇ»

на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація 14.01.14 – «Ендокринологія»)

За рішенням вченої ради ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» від 25.02.2021р. проведено попередню експертизу дисертаційної роботи здобувача відділення вікової ендокринології Ніколаєва Р.С., щодо надання висновку про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Хижняк Оксана Олегівна.

1. Актуальність теми дисертації.

На сьогодні науково доведено, що оптимальною стратегією збереження здоров'я населення є профілактика виникнення хвороб. Саме цей стратегічний напрямок є пріоритетним в більшості розвинених країн світу. Міжнародний досвід показує, що виявлення й цілеспрямований вплив на чинники ризику дозволяють попередити значну кількість захворювань, а у подальшому - їх ускладнення й істотне зниження летальності. На даний час, популяційний скринінг є найефективнішим методом вторинної профілактики, який дозволяє виявити приховану або локальну стадію багатьох досить важких хронічних захворювань. У деяких пацієнтів рання точна діагностика і медичне втручання вірогідно призведуть не тільки до поліпшення довгострокового прогнозу, а й лікування

може бути менш радикальним.

У світовій практиці скринінгові програми реалізуються в основному на рівні лікарів первинної ланки, що в умовах реформування сучасної медичної галузі України, особливо що стосується хвороб ендокринної системи, не завжди виконується задовільно. Між тим, саме рання діагностика та призначення відповідного патогенетичного лікування на етапі відсутності системних та метаболічних ускладнень, є запорукою ефективності лікування, збільшення тривалості та якості життя громадян.

Одним з таких захворювань є акромегалія - важке нейроендокринне захворювання, що виникає внаслідок хронічної гіперпродукції соматропного гормону гіпофіза (СТГ) і інсуліноподібного фактору роста-1 (ІФР-1) у осіб із закінченим фізіологічним ростом. У більшості випадків причиною гіперпродукції СТГ є СТГ-секретуючі аденоми гіпофіза.

У середньому, проміжок часу між маніфестацією захворювання і верифікацією діагнозу становить 7-10 і більше років. Запізніла діагностика вже спочатку погіршує стан здоров'я пацієнтів, оскільки до моменту свого виявлення при цьому захворюванні, як правило, хворі вже мають численні ускладнення, що різко обмежує можливості їх подальшого лікування. Тому при виявленні захворювання лікарям доводиться боротися не тільки з його причиною, але і з множинними системними і обмінними порушеннями, число яких неминуче підвищується в міру збільшення латентного періоду. У подальшому розвиток ускладнень за умов відсутності адекватного лікування призводить до ранньої інвалідизації хворих. Також, на сьогодні в Україні немає статистичних даних відносно реальної поширеності та захворюваності на акромегалію.

Відомо, що більшість ендокринних захворювань може бути генетично детермінованими. Що стосується акромегалії, то на теперішній час досліджень щодо вивчення генетичної складової в патогенезі цієї патології серед української популяції майже немає. Проведення генеалогічного аналізу та генетичного

типування може сприяти більш точній діагностиці акромегалії та прогнозування виникнення цього захворювання у нащадків.

Тому обрана тема дисертаційного дослідження є сучасною та актуальною. Був проведений патентний пошук та аналіз наукової літератури обсягом 193 вітчизняних та іноземних джерел. У дисертаційній роботі запропоноване розв'язання актуальної задачі ендокринології щодо ранньої діагностики гормонально-активних пухлин гіпофіза з урахуванням гормонально-метаболічних порушень та генетичної складової.

2. Наукові положення, розроблені здобувачем та їх наукова новизна.

Вперше в Україні розроблено методологічні підходи до скринінгу гормонально-активних пухлин гіпофіза та проведено валидизацію та оцінку інформативності і специфічності запропонованих діагностичних критеріїв.

Вперше виділено «групи ризику» за розвитком акромегалії і проведено скринінг на наявність гормонально-активних пухлин гіпофіза серед цього контингенту населення Харківської області та встановлено частоту акромегалії серед мешканців регіону за даними скринінгу.

Вперше проведено аналіз родинного накопичення захворювань та спадкової схильності до акромегалії та визначено внесок генетичних і середовищних факторів в розвиток цієї ендокринопатії. Встановлено існування позитивної спрямованості добору акромегалії, що призводить до зростання в популяції частоти генів схильності до цього захворювання. Доведено, що факторами ризику розвитку акромегалії є спадкова обтяженість на захворювання опорно-рухового апарату та різні злоякісні новоутворення. Існує позитивна спрямованість добору акромегалії, що призводить до зростання в популяції частоти генів схильності до цього захворювання. Отримані дані генетичного аналізу в подальшому можуть бути використані для виділення груп ризику, які потребують динамічного спостереження, що дозволить зменшити економічні витрати, пов'язані з пізньою

діагностикою захворювання і можуть бути включені в алгоритм діагностики хворих із сімейними аденомами гіпофіза.

Для визначення генетичної детермінованості до розвитку СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза та диференційної діагностики синдромів сімейної ізольованої аденоми гіпофіза та синдрому множинної ендокринної неоплазії вперше в Україні методом секвенації проведено типування генів P244-C1 (1-6 MEN1gene) та P017-D1 (AIPgene) у 26 хворих, у яких акромегалію було діагностовано в підлітковому або молодому віці, з макро- та гіантською аденомою гіпофіза, відсутністю клініко-гормонального контролю незважаючи на попереднє хірургічне лікування та наступну терапію аналогами соматостатину, у тому числі у трьох хворих гігантізмом у поєднанні з класичними фенотиповими ознаками акромегалії.

Отримані дані дозволили автору стверджувати, що проведення генетичного аналізу доцільно у хворих дитячого та молодого віку або у тих, у яких СТГ-секретуючу макро- або гіантську аденому гіпофіза було діагностовано у молодому віці (до 35 років), незалежно від сімейної обтяженості щодо аденом гіпофіза. У хворих з обтяженою спадковістю генетичний аналіз доцільно проводити у будь якому разі для виявлення сімейної ізольованої аденоми гіпофіза та прогнозування подальшого перебігу захворювання і ефективності довготривалої супресивної терапії.

3. Теоретичне значення отриманих результатів.

Теоретичне значення отриманих результатів дослідження полягає у наукової розробці методології скринінгу серед осіб з груп ризику для цілеспрямованого виявлення хворих на гормонально-активні пухлини гіпофіза, у тому числі на акромегалію, а генетичне обстеження дає можливість проведення диференційної діагностики синдромів сімейної ізольованої аденоми гіпофіза та синдрому множинної ендокринної неоплазії для призначення скорегованого плану лікування в кожному конкретному випадку з метою поліпшення ефективності терапії та

усунення прогресування ускладнень.

4. Практичне значення отриманих результатів.

До групи ризику за розвитком акромегалії слід віднести осіб віком старше 45 років, які страждають на порушення глюкозного гомеостазу, артеріальну гіпертензію (АГ), остеоартропатії, вузлові форми зобу, поліпоз і дивертикульоз товстого кишківника та зложісні новоутворення різної локалізації. Запропонована анкета-опитувальник може бути використана лікарями закладів первинної та вторинної ланки надання медичної допомоги для проведення скринінгу в виділених групах ризику за розвитком акромегалії. У хворих на акромегалію старшої вікової групи (старше 60 років) з високою частотою серцево-судинних ускладнень довгострокова стратегія лікування акромегалії повинна бути скерована не тільки на досягнення адекватного клініко-гормонального контролю, а і усунення кардіоваскулярного ризику (абдомінальний тип розподілу жиру, дисліпідемія, АГ, дисглікемія, захворювання судин тощо). Хворим, з маніфестацією захворювання, що відбулася в дитячому або підлітковому віці та з клінічним перебігом, якому притаманна висока секреторна і проліферативна активність СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза, резистентність до лікування і схильність до рецидиву, показано визначення генетичної детермінованості до розвитку аденоми гіпофіза та проведення диференційної діагностики синдромів сімейної ізольованої аденоми гіпофіза та синдрому множинної ендокринної неоплазії. Хворі на акромегалію у поєднанні із гігантизмом із встановленою генетичною детермінованістю до розвитку СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза потребують проведення комбінованої супресивної терапії синтетичним аналогом соматостатину і антагоністом receptorів СТГ – пегвісомантом.

5. Використання результатів роботи.

Результати наукових досліджень, викладені у дисертаційній роботі. Основні

теоретико-методологічні положення, практичні результати та висновки дисертаційної роботи впроваджено в лікувальний, діагностичний процес та використовуються в клінічній роботі відділення вікової ендокринології та консультативної поліклініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Комунального закладу «Харківська міська поліклініка №1», ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».

6. Повнота викладення матеріалів дисертації в публікаціях та особистий внесок автора.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, у тому числі 6 статей (6 у співавторстві) у фахових періодичних виданнях рекомендованих МОН України та включених до міжнародних наукометричних баз. Матеріали дисертації відображені у 7 тезах наукових конференцій.

Ніколаєв Р.С. брав участь в аналізі клінічних та лабораторних даних за завданням дослідження, проводив статистичну обробку отриманих даних, а також брав участь у підготовці матеріалів до друку.

1. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.

Праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Епідеміологія акромегалії: сучасний стан проблеми (огляд літератури та власні дані) / О. О. Хижняк, Н. Є. Барабаш, Р. С. Ніколаєв, К. Г. Манська, Т. М. Тихонова. *Проблеми ендокринної патології*. 2018. № 3. С. 67-74. DOI: 10.21856/j-PEP.2018.3.08. (Особистий внесок дисертанта складався з отримання основних інформаційних матеріалів та їх аналізу, підготовки висновків дослідження та підготовки статті до друку).

2. Скринінг гормонально-активних адено гіпофіза (огляд літератури та власні дослідження) / О. О. Хижняк, М. Р. Микитюк, Р. С. Ніколаєв, К. Г. Манська. *Проблеми ендокринної патології*. 2018. № 4. С. 91-102. DOI: 10.21856/j-PEP.2018.4.10. (Здобувач провів формування груп пацієнтів, клінічне

обстеження пацієнтів, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, аналіз літературних даних, підготовку статті до друку).

3. Клініко-гормональні особливості акромегалії у пацієнтів за даними українського нейроендокринологічного центру / О. О. Хижняк, М. Р. Микитюк, Р. С. Ніколаєв, Т. Г. Гогітідзе. *Проблеми ендокринної патології*. 2019. № 2. С. 119-130. DOI: 10.21856/j-PEP.2019.2.17. (Здобувач провів формування груп пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, аналіз літературних даних, підготовку статті до друку).

4. Оцінка інформативності й специфічності діагностичних критеріїв для проведення первинного скринінгу на акромегалію / О. О. Хижняк, М. Р. Микитюк, Р. С. Ніколаєв, Н. Є. Барабаш, К. Г. Манська. *Міжнародний ендокринологічний журнал* 2019. № 4. С. 304-310. DOI: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174816. (Здобувач провів формування груп пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, аналіз літературних даних, підготовку статті до друку).

5. Особливості спадкової схильності до аденоамігдалинового гіпофіза за даними українського нейроендокринологічного центру / Р. С. Ніколаєв, С. А. Штандель, О. О. Хижняк, М. Р. Микитюк, К. Г. Манська. *Проблеми ендокринної патології*. 2020. № 3. С. 71-80. DOI: 10.21856/j-PEP.2020.3.09. (Здобувач провів формування груп пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, аналіз літературних даних, підготовку статті до друку).

6. Acromegaly combined with gigantism associated with the AIP-gene mutation: a clinical case / R. Nikolaiev, L. Rostomyan, A. Beckers, V. Tsymbaliuk, O. Khyzhnyak, M. Guk, M. Mykytyuk, Iu. Karachentsev, Y. Sanina. *Проблеми ендокринної патології*. 2021. № 1. С. 43-51. DOI.org/10.21856/j-PEP.2021.1.06. (особистий

внесок дисертанта складався з отримання основних інформаційних матеріалів та їх аналізу, підготовки висновків дослідження та підготовки статті до друку).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Скринінг акромегалії в сучасному світі / О. О. Хижняк, М. Р. Микитюк, Р. С. Ніколаєв, О. Г. Дорош, Т. С. Гавриш, В. П. Варавін. *Ендокринна патологія у віковому аспекті : матеріали XVI наук.-практ. конф. з міжнар. участю*, Харків, 22-23 листоп. 2018 р. Харків, 2018. С. 118-119. (Здобувач провів аналіз літературних даних, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовку тез до друку).

8. Diurnal Melatonin Profile in Patients With Pituitary Adenomas / O. Khyzhnyak, M. Mykytyuk, D. Kashkalfa, T. Gogitidze, N. Barabash, Iu. Karachentsev, K. Manska, R. Nikolaiev. 20th European Congress of Endocrinology : *Endocrine Abstracts*. Barcelona, Spain, 19-22 May 2018. Barcelona, Spain. Vol. 56. P. 817. DOI: 10.1530/endoabs.56.P817. (Здобувач провів аналіз літературних даних, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовку тез до друку).

9. Secretory and proliferative activity of GH-secreting pituitary adenoma / O. Khyzhnyak, M. Mykytyuk, Iu. Karachentsev, R. Nikolaiev. 21st European Congress of Endocrinology: *Endocrine Abstracts*. Lyon, France, 18-21 May 2019. Lyon, France. Vol. 63. P. 740. DOI: 10.1530/endoabs.63.P740. (Здобувач провів аналіз літературних даних, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовку тез до друку).

10. Clinical and hormonal features of acromegaly in patients in a single Ukrainian centre / O. Khyzhnyak, M. Mykytyuk, R. Nikolaiev, T. Gavriish. Пробл. ендокрин. патології : тези доп. IX з'їзду ендокринологів України, що присвяч. 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». 2019. Спец. вип. С. 58-60. (Здобувач провів аналіз літературних даних, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовку тез до друку).

11. Скринінг акромегалії серед хворих на ендокринну та соматичну патологію / О. О. Хижняк, М. Р. Микитюк, Н. Є. Барабаш, Р. С. Ніколаєв, К. Г. Манська. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев'ятнадцяте Данилевські читання) матеріали наук.-практ. конф. з міжнарод. участю, Харків, 27-28 лют. 2020 р. Харків., 2020. С. 129-130. (Здобувач провів аналіз літературних даних, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовку тез до друку).

12. Clinical and hormonal peculiarities of acromegaly patients from Ukrainian centre / O. Khyzhnyak, M. Mykytyuk, R. Nikolaiev, M. Guk, Iu. Karachentsev, T. Gavrych. 22nd European Congress of Endocrinology (Online) : endocrine Abstracts., Praga, Czech Republic, 05-09 Sep 2020. Vol. 70. EP. 290. DOI: 10.1530/endoabs.70.EP290. (Здобувач провів аналіз літературних даних, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовку тез до друку).

Праці, які додатково відбивають наукові результати дисертації:

13. Стан ліпідного обміну у хворих на акромегалію з порушенням екскреції мелатоніну / О. О. Хижняк, М. Р. Микитюк, Н. Є. Барабаш, Д. А. Кашкалда, К. Г. Манська, Т. М. Тихонова, Р. С. Ніколаєв, О. Л. Червенко, Т. І. Воропай. Ендокринна патологія у віковому аспекті : матеріали XV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 23-24 листоп. 2017 р. Харків, 2017. С. 112. (Здобувач провів аналіз літературних даних, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовку тез до друку).

Апробацію дисертації проведено на фаховому семінарі відділу клінічної ендокринології 25.02.2021 р. протокол №1 ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України».

7. Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи представлено в доповідях та обговоренні на міжнародних науково-практичних конференціях: «Ендокринна

патологія у віковому аспекті» (Харків, 2017, 2018); Міжнародних конференціях Європейського Ендокринологічного Суспільства: (м. Барселона, Іспанія, 2018), (Ліон, Франція, 2019), (Прага, Чехія, 2020); «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Дев'ятнадцяті Данилевські читання) (Харків, 2020).

8. Оцінка мови та стилю дисертації.

Матеріали дисертаційної роботи здобувача Ніколаєва Р.С. викладено українською мовою, в науковому стилі та послідовно у формально-логічній спосіб з дотриманням наукового стилю викладення, доступно для сприйняття.

9. Недоліки дисертації щодо їх змісту і оформлення.

Рекомендується докладніше обґрунтувати методи статистичного аналізу отриманих даних, огляд літератури дещо перевантажений іншомовними джерелами, на деяких діаграмах є помилки форматування.

Зауваження щодо дисертаційної роботи Ніколаєва Р.С.- непринципові і некритичні, після доопрацювання та виправлення недоліків вона може бути представлена до офіційного захисту.

10. Відомості про проведення біотичної експертизи дисертаційних досліджень.

Роботу було проведено відповідно до діючого в Україні законодавства, закону України «Про лікарські засоби», 1996 р., ст. 7, 8, 12, принципів ICH GCP (2008 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження Правил проведення клінічних випробувань та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики», зі змінами і доповненнями. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Пацієнти були повністю інформовані про мету та

методи дослідження, лікарські засоби і режим їх застосування, про потенційні користь і ризик, а також можливий дискомфорт при проведенні діагностики і лікування, про що підписали інформовану згоду.

Згідно з висновком комісії з біоетики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім.. В.Я. Данилевського НАМН України» заперечень, щодо подання матеріалів дисертаційної роботи здобувача Ніколаєва Р.С. на здобуття наукового ступеня доктора філософії до захисту у спеціалізованій вченій раді немає (протокол засідання від 09.11.2020 р. № 5).

11. Данні про відсутність текстових запозичень та порушень академічної добросесності (академічного plagiatу, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації здобувача Ніколаєва Р.С. не було виявлено ознак академічного plagiatу, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням здобувача. Всі інші цитовані наукові результати супроводжуються посиланнями на їх авторів та джерела опублікування.

12. Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертації на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» здобувача Ніколаєва Р. С. «Оптимізація ранньої діагностики пухлин гіпофіза з урахуванням гормонально-метаболічних порушень та генетичної складової» є завершеною науковою працею, що виконана здобувачем особисто, має наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться у дисертації, науково обґрунтовані, достовірності, логічно витікають із результатів досліджень. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів

доказової медицини.

За актуальністю, теоретичним і практичним значенням, обсягом проведеного дослідження, методологічним рівнем, науковою новизною дисертаційна робота здобувача повністю відповідає вимогам пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06 березня 2019 року (зі змінами) та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом Міністерства освіти та науки України №40 від 12.01.2017 року, та може бути представлена до захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

Рецензенти:

Доктор медичних наук,
старший науковий співробітник,
вчений секретар Вченої ради Інституту,
Заслужений діяч науки і техніки України.
ДУ «ІПЕП ім. В.Я. Данилевського
НАМН України»

Місюра К.В.

Доктор медичних наук, старший науковий співробітник,
Завідувач відділення ендокринної хірургії
та гінекології ДУ «ІПЕП ім. В.Я. Данилевського
НАМН України»

Хазієв В. В.

