

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего нейрохирургическим отделением ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Григорьева Андрея Юрьевича о диссертационном исследовании Плетнева Романа Владимировича на тему: «Эндоскопическая трансфеноидальная хирургия СТГ-секретирующих аденом гипофиза», представленном на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия.

Актуальность темы

Актуальность темы диссертационной работы Романа Владимировича Плетнева обусловлена высокой социальной значимостью акромегалии, занимающей второе место по частоте встречаемости среди гормонально-активных аденом гипофиза и составляющей от 9% до 13% всех подобных новообразований. Заболевание характеризуется прогрессирующей инвалидизацией пациентов и сокращением продолжительности жизни, где смертность превышает популяционную в два-три раза преимущественно за счет сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических осложнений, ассоциированных с хронической гиперпродукцией гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1. Существенной проблемой остается значительная задержка диагностики, составляющая в среднем 4,4 года, что приводит к накоплению тяжелой сопутствующей патологии к моменту верификации диагноза и началу специфического лечения.

Несмотря на то, что трансназальное трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза признано методом первой линии, полная клиничко-лабораторная ремиссия достигается не во всех случаях, варьируя по данным литературы от 57% до 89%. Проблема рецидива заболевания остается нерешенной, особенно при инвазивных формах опухоли, прорастающих в кавернозный синус. Существующие прогностические модели редко носят интегральный характер и не объединяют демографические, гормональные, радиологические, интраоперационные и морфологические параметры в единую систему классификации пациентов по степени риска для принятия решений о тактике ведения пациентов. В клинической практике отсутствуют стандартизированные методы интраоперационной оценки макроскопических характеристик опухоли, таких как цвет, консистенция и васкуляризация, которые, по данным предварительных наблюдений, могут иметь прогностическую ценность. Таким образом, сохраняется необходимость в разработке комплексного персонализированного инструмента для прогнозирования исхода на основе комплексной оценки индивидуального риска рецидива, что и определяет цель настоящего исследования.

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

Достоверность полученных результатов и сделанных на их основе выводов обусловлена репрезентативностью клинического материала. В исследовании проанализирована крупная одноцентровая когорта пациентов (n=144) с СТГ-секретирующими аденомами гипофиза, что для столь редкой патологии обеспечивает достаточную статистическую мощность для проведения валидного анализа.

Обоснованность научных положений подтверждается применением современных, стандартизированных и утверждённых в клинической практике методов диагностики, включая магнитно-резонансную визуализацию с использованием классификации Knosp для оценки степени инвазии опухоли в кавернозный синус, стандартизированные гормональные исследования (определение уровней СТГ и ИФР-1) и иммуногистохимическое исследование с оценкой маркера пролиферативной активности Ki-67.

Методологическая обоснованность обеспечивается корректным применением статистических методов обработки данных. Для проверки статистических гипотез использовались параметрические и непараметрические методы в зависимости от типа распределения данных, критерии для качественных признаков (хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера) и методы многомерного анализа, включая бинарную логистическую регрессию для выявления независимых предикторов, что является адекватным для поставленных целей и задач исследования. Во всех случаях статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Теоретическая обоснованность положений диссертации подтверждается их соответствием современным научным представлениям о патогенезе, диагностике и лечении акромегалии, отражённым в анализе отечественной и зарубежной литературы, а также согласованностью полученных данных с результатами крупных международных и российских исследований.

Практическая обоснованность научных положений подтверждается тем, что основные закономерности, выявленные в ходе ретроспективного анализа, верифицированы клиническими наблюдениями и легли в основу разработанного дифференцированного лечебно-диагностического алгоритма, прошедшего апробацию в реальной клинической практике на базе ведущих нейрохирургических отделений Санкт-Петербурга, что свидетельствует об их воспроизводимости, практической значимости и достоверности.

Научная новизна и достоверность представленных результатов.

Научная новизна исследования заключается в комплексном подходе к выявлению предикторов эффективности эндоскопического лечения СТГ-секретирующих аденом гипофиза. На репрезентативной российской выборке пациентов для отечественной практики был выявлен и статистически подтвержден комплекс взаимосвязанных прогностических факторов, включающий биохимические, морфологические и интраоперационные характеристики.

Установлена прогностическая значимость исходного гормонального профиля: статистически значимая корреляция ($p < 0,05$) была выявлена между дооперационным уровнем СТГ и ИФР-1 и вероятностью рецидива заболевания в отдаленном периоде.

Систематизированы критерии иммуногистохимического исследования (индекс Ki-67, степень клеточного полиморфизма и гранулированность цитоплазмы), и установлено наличие связи между этими параметрами и радикальностью удаления, а также долгосрочным прогнозом.

Описаны и классифицированы специфические интраоперационные особенности

соматотропином (цвет солидного компонента, плотность и степень васкуляризации). Установлено, что данные признаки статистически значимо влияют на техническую сложность удаления и его непосредственный результат. Показатели радикальности удаления и частота рецидивов демонстрировали выраженную зависимость от исходного объема опухолевой массы. На основании классификации Knosp уточнены критерии, позволяющие на дооперационном этапе идентифицировать пациентов с высоким риском субтотальной резекции (Knosp 3 и 4). Полученные данные свидетельствуют о статистической значимости предложенных подходов к распределению пациентов по прогностическим группам.

Помимо этого, на основе интегрального анализа разработана и валидирована практическая балльная система стратификации риска рецидива, обладающая высокой прогностической точностью.

Структура и содержание диссертации

Материалы исследования изложены на 121 странице машинописного текста, иллюстрированы 24 таблицами и 24 рисунками. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы и приложения. Список литературы включает 55 русскоязычных и 59 зарубежных источников.

Введение обосновывает актуальность темы, определяет цель, задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, формулирует положения, выносимые на защиту, и характеризует методологию, достоверность результатов и личный вклад автора.

Глава «Литобзор» представляет обзор современных представлений о диагностике и лечении СТГ-секретирующих аденом гипофиза, включая историю изучения акромегалии, эпидемиологию, этиологию, клиническую картину и осложнения, методы диагностики и современные подходы к лечению (хирургический, медикаментозный, лучевой).

Глава «Материалы и методы» описывает материал и методы исследования: дизайн одноцентрового ретроспективно-проспективного исследования, характеристику когорты из 144 пациентов, критерии включения/исключения, методы клинического, лабораторного, нейровизуализационного, гистологического и иммуногистохимического исследования, стандартизированную методику эндоскопической трансфеноидальной аденомэктомии и протоколы статистического анализа.

Глава 3 «Результаты хирургического лечения и анализ прогностических факторов» содержит результаты хирургического лечения и анализ прогностических факторов: влияние демографических параметров, дооперационного гормонального статуса, радиологических характеристик (размер, инвазия по Knosp), раннего послеоперационного уровня СТГ, интраоперационных макроскопических признаков опухоли и морфологических показателей на радикальность удаления и риск рецидива. На основе многофакторного анализа разработана и валидирована интегральная балльная система стратификации риска ($AUC=0,82$).

Глава 4 «Обсуждение результатов исследования» посвящена обсуждению полученных результатов в контексте современных научных данных, интерпретации

выявленных взаимосвязей, обоснованию разработанного дифференцированного лечебно-диагностического алгоритма и анализу методологических ограничений исследования.

Заключение обобщает основные выводы работы, демонстрируя практическую значимость многофакторного анализа риска для оптимизации клинического ведения..

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания работы, полностью соответствуют поставленным задачам, являются обоснованными и имеют несомненную ценность для клинической практики. Каждый вывод диссертации непосредственно отражает решение соответствующей задачи, а совокупность выводов обеспечивает достижение заявленной цели исследования.

Приложение содержит список пациентов, включённых в исследование.

Содержание автореферата

Автореферат написан на 22 печатных листах, имеет классическую структуру, содержит 3 рисунка и 3 таблицы. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

Недостатки работы:

В целом работа правильно структурирована, написана хорошим литературным языком, легко читается. Помимо единичных пунктуационных ошибок, несогласованности падежей следует отметить следующее:

1. Несмотря на стандартизацию критериев, оценка интраоперационных макроскопических характеристик опухоли («триада агрессивности») сохраняет элемент субъективности, так как базируется на визуальном и тактильном заключении оперирующего хирурга. Исследование проведено на базе одного крупного специализированного центра, что может ограничивать экстраполяцию результатов на популяционные группы с иным опытом и оснащённостью. Частично ретроспективный характер сбора данных потенциально мог привести к исключению пациентов с неполным объёмом информации.
2. Имеется опечатки в заголовочных элементах: на титульном листе допущена ошибка в написании «ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ БРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ».
3. В описании результатов сравнительного анализа (раздел 3.1, Таблица 2) указано: «статистически значимых различий между группами по половому составу выявлено не было($p < 0,05$)». При этом значение $p < 0,05$ свидетельствует о статистической значимости различий, что создает смысловое противоречие между текстовым утверждением и приводимым статистическим критерием.
4. Неполнота формулировок в списке сокращений: в перечне условных обозначений указано «ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста», тогда как корректное полное наименование, используемое в тексте, — «инсулиноподобный фактор роста-1».
5. Пунктуационные недочёты: в отдельных сложных предложениях наблюдаются пропуски запятых при однородных членах или придаточных конструкциях, а также

непоследовательное оформление тире и дефисов в диапазонах значений.

6. В списке «Приложение» пациенты под номерами 131 и 132 не имеют инициалов.
7. Ряд позиций в списке литературы не процитированы в тексте.

Тем не менее, изложенные замечания не умаляют научной ценности и значимости диссертационной работы.

Для подведения окончательной черты работы хотелось бы получить ответы на ряд вопросов по основным главам, а именно:

1. Согласно международным консенсусным рекомендациям, уровень СТГ в первые послеоперационные сутки рассматривается как ранний маркер радикальности аденомэктомии. Насколько установленное в исследовании пороговое значение $>3,16$ нг/мл коррелирует с данными мультицентровых когорт, и какова прогностическая ценность данного критерия при оценке риска рецидива в отдалённом периоде?
2. Классификация Knosp широко используется для оценки инвазии в кавернозный синус и прогнозирования радикальности удаления. Как результаты данного исследования соотносятся с данными международных регистров относительно прогностической значимости степеней Knosp 3–4, и обосновано ли включение данного радиологического параметра в комплексную модель оценки риска наряду с гормональными и морфологическими предикторами?
3. Концепция «триады агрессивности» (плотно-эластичная консистенция, багрово-серый цвет, высокая васкуляризация) представляет собой оригинальный подход к интраоперационной стратификации риска. Насколько данные корреляции между макроскопическими характеристиками опухоли и иммуногистохимическими маркерами агрессивности (Ki-67 $>7\%$, редкогранулированный тип) согласуются с представлениями о патофизиологии соматотропином, изложенными в современных зарубежных руководствах?

Ответы на поставленные вопросы заданы в рамках научной дискуссии не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

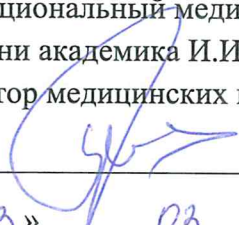
Диссертационное исследование Плетнева Романа Владимировича «Эндоскопическая трансфеноидальная хирургия СТГ-секретирующих аденом гипофиза», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача – улучшение результатов хирургического лечения пациентов с соматотропинами путем разработки и внедрения дифференцированного лечебно-диагностического алгоритма, основанного на комплексной стратификации индивидуального риска рецидива. Работа имеет существенное значение для развития нейрохирургии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная

работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Исследование полностью соответствует заявленной медицинской специальности 3.1.10. Нейрохирургия, а его автор, Плетнев Роман Владимирович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия.

Официальный оппонент:

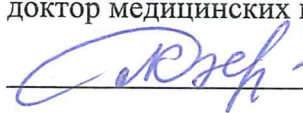
Заведующий нейрохирургическим отделением
Государственного научного центра
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии
имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук

 / А.Ю. Григорьев /

« 13 » 03 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук Григорьева А.Ю. заверяю.

Учёный секретарь
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России
доктор медицинских наук, врач высшей квалификационной категории

 И.К. Дзеранова

Сведения об организации

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России)

Юридический адрес: 117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11

Телефон: 8 (495) 500-00-90 (контакт-центр)

Электронная почта: nmic.endo@endocrincentr.ru

Сетевой адрес (URL) официального сайта: <https://nmic-endocrinology.ru/>

24.03.2026