

АНОТАЦІЯ

Ніколаєв Р. С. Оптимізація ранньої діагностики пухлин гіпофіза з урахуванням гормонально-метаболічних порушень та генетичної складової. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (спеціалізація «Ендокринологія»). – Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена актуальному питанню ендокринології, а саме, поглибленню сучасного наукового уявлення щодо ранньої діагностики гормонально-активних пухлин гіпофіза та встановленню прогностично значущих критеріїв раннього розвитку синдрому акромегалії, що є підставою до оптимізації лікувальної тактики цього контингенту хворих, попередженню маніфестації органних та метаболічних ускладнень, а проведений аналіз родинного накопичення захворювань та спадкової схильності до акромегалії та визначення внеску генетичних та середовищних факторів дозволив встановити особливості успадкування акромегалії у мешканців Східного регіону України.

З урахуванням думки експертів та проведеного порівняльного аналізу між групами хворих на акромегалію та особами з групи ризику було запропоновано анкету, яка складає 11 питань, які характеризують вірогідні фенотипічні ознаки та клінічні прояви, які притаманні хворим з довготривалою гіперсоматотропінемією. Проведений скринінг в групах високого ризику дозволив встановити, що частота гормонально активних пухлин гіпофіза становила 0,15 % на 1000 хворих, що свідчить про ефективність запропонованої методики скринінгу і доцільність його проведення в групах підвищеного ризику.

Інтенсивність пухлинного процесу у хворих на акромегалію, асоційована з віком маніфестації захворювання, що підтверджується зниженням проліферативної і секреторної активності СТГ-секретуючої

аденоми гіпофіза у хворих старшої вікової групи. Клінічний перебіг акромегалії у чоловіків характеризується ранньою маніфестацією захворювання, тривалими донозологічним періодом і активною фазою.

Тривалий донозологічний період обумовлює розвиток макроаденоми у переважної більшості хворих (86,42 %), що призводить до суттєвих метаболічних порушень, а саме розвитку порушень глюкозного гомеостазу та/або цукрового діабету у 38,27 % обстежених. Стан гомеостазу глюкози при акромегалії асоціюється з віком хворого, персистуючою гіперсоматотропінемією, тривалістю активної фази захворювання, а також високою концентрацією інсуліноподібного фактору росту 1 (ІФР-1).

Аналіз родинного накопичення захворювань та спадкової схильності до акромегалії проводився за допомогою генетичного обстеження 30 хворих на акромегалію, середній вік яких складав (41,62±2,71) років, а середній вік початку захворювання складав (35,63±2,46) років, відповідно. Для визначення особливостей її спадкової обтяженості було досліджено розподіл ендокринних захворювань у родинах хворих та розповсюдженість у популяції Харківської області.

Отримані частоти хворих на акромегалію серед родичів першого та другого ступеня споріднення перевищують показники частоти акромегалії в популяції Харківської області, тобто має місце родинне накопичення цього захворювання. Проведений генеалогічний аналіз визначив, що генетична складова схильності до захворювання складає 92,20 %. Факторами ризику розвитку акромегалії є спадкова обтяженість на захворювання опорно-рухового апарату та різні злякисні новоутворення. Існує позитивна спрямованість добору акромегалії, що призводить до зростання в популяції частоти генів схильності до цього захворювання.

В роботі доведено, що проведення генетичного аналізу доцільно у хворих дитячого та молодого віку або у тих, у яких СТГ-секретуючу макро/гігантську 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.

Вперше в Україні розроблено методологічні підходи до опортуністичного скринінгу гормонально-активних пухлин гіпофіза та проведено оцінку інформативності та специфічності запропонованих діагностичних критеріїв; вперше виділено «групи ризику» за розвитком акромегалії і проведено скринінг акромегалії серед цієї когорти населення і встановлено частоту акромегалії серед мешканців Харківської області за даними скринінгу. На підставі вивчення статевих і вікових особливостей, аналізу секреторної і проліферативної активності СТГ-секретуючих аденом гіпофіза, частоти і структури хронічних ускладнень акромегалії розширено сучасне уявлення стосовно клінічного перебігу акромегалії та вперше проведено аналіз родинного накопичення захворювань та спадкової схильності до акромегалії та визначено внесок генетичних і середовищних факторів в розвиток цієї орфанної патології, встановлено існування позитивної спрямованості добору акромегалії, що призводить до зростання в популяції частоти генів схильності до цього захворювання. Отримані дані генетичного аналізу можуть бути використані для виділення груп ризику, які потребують динамічного спостереження, що дозволить зменшити економічні витрати, пов'язані з пізньою діагностикою захворювання, і основою алгоритму діагностики хворих із сімейними аденомами гіпофіза в майбутньому. Вперше в Україні визначено генетичні механізми розвитку спорадичних аденом гіпофізу, що дозволило встановити особливості успадкування акромегалії у мешканців Східного регіону України та рекомендувати проведення генетичного скринінгу для виявлення членів сім'ї хворого на більш ранній стадії захворювання.

До групи ризику за розвитком акромегалії слід віднести осіб віком старше 45 років, які страждають на порушення глюкозного гомеостазу,

артеріальну гіпертензію, остеоартропатії, вузлові форми зобу, поліпоз і дивертикульоз товстого кишківника та злякисні новоутворення різної локалізації.

Розроблена анкета-опитувальник може бути використана лікарями закладів первинної та вторинної ланки надання медичної допомоги для проведення опортуністичного скринінгу в виділених групах ризику за розвитком акромегалії. У хворих на акромегалію старшої вікової групи (> 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 на усунення кардіоваскулярного ризику (центрального (абдомінальний) тип розподілу жиру, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, дисглікемія, захворювання нирок і судин тощо).

Хворим, з маніфестацією захворювання, що відбулася в дитячому або підлітковому віці та з клінічним перебігом СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза, якому притаманна висока секреторна і проліферативна активність, резистентність до лікування і схильність до рецидиву, показано визначення генетичної детермінованості до розвитку СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза та проведення диференційної діагностики синдромів сімейної ізольованої аденоми гіпофіза (FIPA) та синдрому множинної ендокринної неоплазії типу 1 (MEN1) методом секвенції. 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 рецепторів СТГ – пегвісомантом.

Ключові слова: пухлина гіпофіза, СТГ-секретуюча аденома гіпофіза, акромегалія, скринінг, генетичний аналіз, мутація AIP-гена.

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, М. Р. Микитюк, 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 аденом гіпофіза (огляд літератури та власні дослідження) / О. О. Хижняк, М. Р. Микитюк, Н. Є. Барабаш, Р. С. Ніколаєв, К. Г. Манська. *Проблеми ендокринної патології*. 2018. № 4. С. 91-102. DOI: 10. 21856/j-PEP.2018.4.10. (Здобувач провів скринінг, 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, М.А. Гук, Р. С. Ніколаєв, Т. Г. Гогітідзе. *Проблеми ендокринної патології*. 2019. № 2. С. 119-130. DOI: 10.21856/j-PEP.2019.2.17. (Здобувач провів клінічне обстеження груп пацієнтів, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних).
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, їх клінічне обстеження, статистичну обробку, та аналіз отриманих даних).
5. Особливості спадкової схильності до аденом 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, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних).

6. Acromegaly combined with gigantism associated with the AIP-gene mutation: a clinical case / R. Nikolaiev, L. Rostomyan, A. Beckers, V. Tymbaliuk, 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 клінічного обстеження пацієнтів, 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, Н. Є. Барабаш, К. Г. Манська. *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 та узагальнення отриманих даних, підготовку тез до друку).

8. Diurnal Melatonin Profile in Patients With Pituitary Adenomas / O. Khyzhnyak, M. Mykytyuk, D. Kashkalda, 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 та 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. P. 740. (Здобувач провів статистичну обробку та 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. Gavrish. *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 клінічне обстеження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних).

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'ятнадцяті 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 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 статистичну обробку та підготовку тез до друку).*