

ОТЗЫВ

Официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Догадина Сергея Анатольевича
на диссертацию Шеремета Марины Сергеевны на тему
«Персонализированная терапия гипертиреоза радиоактивным йодом в
различных возрастных группах и условиях коморбидности»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальности 3.1.19. эндокринология

Актуальность темы исследования

Заболевания щитовидной железы занимают второе место среди патологии эндокринной системы. Гиперфункция щитовидной железы (гипертиреоз) всегда обращала внимание не только по причине распространённости, но и, порой, отсутствия ожидаемого эффекта от проводимого лечения. Наиболее распространёнными причинами гипертиреоза являются болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб, токсическая аденома. Нередко у пациентов с гипертиреозом имеется сопутствующая патология. Особенно эндокринная офтальмопатия при болезни Грейвса. Что требует особого внимания при выборе методов лечения.

Радикальными подходами к лечению гипертиреоза являются хирургический метод и радиоiodтерапия. В этой дилемме, конечно, выигрывает неинвазивный метод радиоiodтерапии, благодаря своей простоте, низкой себестоимости и возможности проведения в амбулаторных условиях. К тому же в стране он становится доступным.

Накопление клинического опыта работы с изотопом I-131 вместе с эволюцией диагностических процедур и подходов к определению терапевтической активности на протяжении более чем восьмидесяти лет обусловило создание эмпирического метода фиксированных активностей, применение которого в медицинской практике оказывается не всегда

успешным.

Предполагается, что успех радиойодтерапии во многом может зависеть от индивидуальных характеристик пациента (возраст, пол, длительность заболевания, медикаментозного лечения, сопутствующей патологии). Такой индивидуализированный подход позволит увеличить вероятность достижения целей лечения, снизить риск возникновения побочных эффектов.

Поэтому актуальность темы диссертационной работы Марины Сергеевны Шеремета имеющей целью персонализировать терапию гипертиреоза радиоактивным йодом в различных возрастных группах и условиях коморбидности для последующей адаптации стандартных протоколов радиойодтерапии с учетом клинической картины каждого пациента не вызывает сомнения.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые представлен уникальный подход к индивидуализации дозировки радиофармацевтического лекарственного препарата I-131. Создана фармакокинетическая модель распределения данного изотопа в организме пациента в первые 48 часов после введения, а также изучено время, необходимое для достижения безопасного уровня радиоактивного йода I-131 после введения индивидуально рассчитанной дозы. На основе данных фармакокинетических закономерностей и критериев терапевтической эффективности были разработаны частные математические модели, позволяющие определить индивидуальные терапевтические дозы I-131.

Автором впервые использовались современные технические решения для разработки средств регистрации показателей фармакокинетики радиофармпрепарата I-131, устройств приготовления индивидуальных доз для детей и взрослых с гипертиреозом.

Автором впервые проведен детальный анализ клинико-anamнестических данных пациентов с болезнью Грейвса, многоузловым токсическим зобом,

токсической аденомой, прошедших терапию радиоактивным йодом I-131, на основании которых выявлены прогностические факторы (объем щитовидной железы у взрослых, детей, уровень тиреоидных гормонов)- которые непосредственно влияют на эффективность и безопасность радиойодтерапии.

Были определены параметры для персонализации радиойодтерапии, учитывающие характеристики тканей щитовидной железы и сопутствующие заболевания. На основе анализа клинических данных детей с болезнью Грейвса выделены предикторы неэффективности РИТ, предложены алгоритмы персонализированного подхода, что способствовало снижению риска рецидива гипертиреоза до 5-7% и уменьшению ухудшения состояния заболеваний.

Теоретическая и практическая значимость результатов

Исследование Марины Сергеевны Шеремета имеет важное теоретическое значение, поскольку впервые представило модель фармакокинетики радиофармпрепарата 131-I в первые 48 часов после введения в организм человека. Представлен прогноз времени достижения безопасного уровня 131-I в организме человека. Разработана математическая модель расчета индивидуальной терапевтической дозы.

Практическая значимость работы также не вызывает сомнения. Проведенный автором анализ клинико-anamнестических данных пациентов с гипертиреозом, как с эутиреоидной, так и с ухудшенной функцией щитовидной железы, прошедших радиойодтерапию, предоставляет врачам возможность классифицировать пациентов по уровням риска и оптимизировать результаты лечения.

На основании определения предикторов успешности радиойодтерапии у больных гипертиреозом обоснована необходимость индивидуализированного подхода при расчете терапевтической активности 131-I.

Новый метод определения индивидуальной дозы радиоактивного йода и

фармакокинетическая модель для пациентов с гипертиреозом, в том числе для детей, позволяют в течение 48 часов установить рекомендации по дозировке I-131 и прогнозировать сроки госпитализации. Такой подход не только уменьшает лучевую нагрузку, но и оптимизирует оборачиваемость коек в стационаре.

Исследование эффективности радиойодтерапии у подростков с гипертиреозом сопоставляет различные методы лечения с дозиметрическими параметрами. Разработанные формулы расчета активности I-131 способны увеличить безопасность и эффективность радиойодтерапии до 93%.

Использование современных технологии, таких как автоматизированные устройства приготовления капсул и медицинские дозиметры с возможностью выбора наиболее эффективного изотопа, значительно улучшат качество лечения. Алгоритмы персонализированной радиойодтерапии, учитывающие группу риска и индивидуальные расчеты, помогут снизить рецидивы гипертиреоза до 5-7% и уменьшить ухудшение функционального состояния.

Научная обоснованность и достоверность положений, результатов и выводов диссертации

Диссертационная работа Марины Сергеевны Шеремета имеет четко сформулированные цель и задачи исследования и основана на результатах обследования, лечения, динамического наблюдения 909 пациентов взрослых и детей с гипертиреозом, которым проводилась радиойодтерапия. Проведение исследования одобрено ЛЭК ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Исследование продольное, ретроспективное, одноцентровое.

Верификация диагнозов патологии щитовидной железы осуществлялась согласно современным клиническим рекомендациям. Использовались новейшие методы определения гормональных, биохимических,

иммунологических показателей и унифицированные методы инструментальных исследований. Формирование групп было логичным. Персонализированный подбор активности изотопа ^{131}I и контроль эффективности лечения радиоактивным йодом гипертиреоза проводился на базе отделения радионуклидной диагностики и терапии при соблюдении соответствующего режима.

Автором использованы логичные современные методы решения технико-вычислительных задач для расчета характеристик фармакокинетики ^{131}I и современные математические методы статистической обработки полученных данных.

Основные результаты данного исследования были опубликованы в отечественных и зарубежных рецензируемых печатных изданиях, а также представлены диссертантом на всероссийских и международных конференциях. Автором получено четыре патента на изобретение.

Таким образом, четко сформулированные цель и задачи исследования, большая выборка обследованных пациентов, использование современных методов клинико-гормональных, биохимических, иммунологических показателей, унифицированных методов инструментальных исследований, использование современных и адекватных математических методов для решения поставленных задач и статистической обработки, публикации основных результатов работы в рецензируемых журналах, наличие патентов на изобретения достаточны для научной обоснованности и достоверности положений, результатов и выводов диссертации.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Марины Сергеевны Шеремета построена по классическому принципу, изложена на 197 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования; главы, отражающей результаты собственных

исследований; обсуждения и заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа проиллюстрирована 42 рисунками и 23 таблицами. Достаточным является список литературы, который включает в себя 165 источников, из них 40 русскоязычных и 127 иностранных.

Во *введении* автором раскрывается актуальность исследуемой темы и её статус в международной практике, формулируются цели и задачи исследования, подчеркивается научная новизна и практическая значимость работы, приведены данные о внедрении результатов исследования и апробации работы.

В *первой главе* диссертации приведен аналитический обзор литературы, который имеет единую концепцию и план написания, и посвящен всестороннему анализу существующих исследований в области радиойодтерапии с особым акцентом на тиреотоксических заболеваниях и успехах математического моделирования. Кроме того, в этой части диссертации отмечается неоднозначность применения индивидуально рассчитанных доз I^{131} , что может негативно влиять на результаты терапии. Автор акцентирует внимание на нерешенных вопросах и обосновывает актуальности проводимого исследования.

Вторая глава посвящена общей характеристике клинического материала и методов исследования. с подробной характеристикой протоколов дозиметрического планирования и использованных инструментальных методов обследования пациентов. Глава содержательна и достаточна по объему.

Третья глава - основная, посвящена результатам собственных исследований. Приведены результаты оценки эффективности радиойодтерапии в группах: взрослых пациентов с болезнью Грейвса, с болезнью Грейвса и эндокринной офтальмопатией, в группе пациентов детского возраста, в группах с многоузловым токсическим зобом, токсической аденомой. Для каждой группы автором разработан алгоритм назначения индивидуальной дозиметрии. В этой главе представлен метод определения

индивидуальной дозы ^{131}I при проведении радиойодтерапии.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов, включая методы дозировки и характеристики эффективных и неэффективных аспектов терапии, рекомендации и перспективы будущих исследований.

Выводы работы сформулированы четко, соответствуют поставленным задачам и акцентируют внимание на ключевых научных и практических достижениях данной работы. Практические рекомендации имеют конкретную информацию и, несомненно, могут быть использованы в практике здравоохранения.

Работа написана научным языком, охватывает все аспекты поставленной проблемы и свидетельствует о высоком профессиональном уровне знаний и прекрасной ориентированности диссертанта в данной области.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации нет.

Сведения о публикациях по теме диссертации

Всего по теме диссертации опубликовано 43 печатные работы, в том числе 23 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Кроме того, опубликована монография «Персонализированная медицина» с главой автора «Тераностика — бесценный инструмент персонализированной медицины», монография «Эндокринопатии и вспомогательные репродуктивные технологии», «Планирование беременности методами ВРТ при комбинированном лечении ДРЦЖ».

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Шеремета Марины Сергеевны соответствует основным положениям диссертации, отражает актуальность темы, содержит

цели и задачи исследования, научную новизну, выводы и практические рекомендации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний к работе нет. С целью дискуссии предлагаются следующие вопросы:

1. Какова трудоемкость метода определения индивидуальной дозировки радиофармпрепарата ^{131}I при проведении радиойодтерапии
2. Что необходимо для внедрения предложенного автором метода определения индивидуальной дозировки радиофармпрепарата в деятельность отделений радионуклидной терапии.

Заключение

Диссертация Шеремета Марины Сергеевны на тему «Персонализированная терапия гипертиреоза радиоактивным йодом в различных возрастных группах и условиях коморбидности» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема – разработаны эффективные методов улучшения радиойодтерапии у пациентов с гипертиреозом что имеет важное научно-практическое значение для эндокринологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Шеремета Марины Сергеевны на тему «Персонализированная терапия гипертиреоза радиоактивным йодом в различных возрастных группах и условиях коморбидности» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п. 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748,

от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), а её автор, Шеремета Марина Сергеевна достойна присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. эндокринология.

Официальный оппонент

Профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии
с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО
«Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России,
доктор медицинский наук, профессор

 С.А. Догадин

Согласен на обработку моих персональных данн

«04» декабря 2024 г.

 С.А. Догадин

Подпись доктора медицинский наук, профессора Догадина Сергея
Анатольевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России,
доктор медицинский наук, профессор



 Н.Н. Медведева

«04» декабря 2024 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Красноярский государственный
медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд.1
Телефон: +7 (391) 228 – 08 – 76
Электронная почта: rector@krasgmu.ru
Web-сайт: <https://krasgmu.ru>