

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А. Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Крылова Валерия Васильевича, на диссертационную работу Шеремета Марины Сергеевны на тему «Персонализированная терапия гипертиреоза радиоактивным йодом в различных возрастных группах и условиях коморбидности», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Актуальность темы диссертации

Радиойодтерапия (РЙТ) при гипертиреозе имеет широкое применение во всем мире, как альтернатива хирургическому лечению (тиреоидэктомии). Несмотря на то, что метод известен уже давно, его детали продолжают совершенствоваться. В процессе более глубокого изучения патофизиологии болезни, развития инструментальных и лабораторных методов диагностики, появились возможности для более тонкого понимания особенностей заболевания и подбора персонализированных подходов к лечению.

Эффективность РЙТ представляют в виде отношения числа случаев достижения гипо- и эутиреоидного состояния, к общему числу проведенных процедур РЙТ. Эта цифра по литературным данным составляет от 42,8 до 97,5 % при диффузном токсическом зобе (ДТЗ) и 75–95% при токсических аденомах. Вопрос достижения высокой совокупной эффективности РЙТ при различных формах гипертиреоза с учетом возраста и коморбидности пациентов имеет высокую научную и практическую важность. В этой связи следует отметить, что диссертация Марины Сергеевны Шеремета посвящена актуальной научной проблеме – разработке новых методов и средств персонализации терапия гипертиреоза радиоактивным йодом в различных возрастных группах и условиях коморбидности.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Оценивая новизну представленных в работе результатов, можно выделить следующее:

- проанализированы клинико-anamнестические данные пациентов с болезнью Грейвса (БГ) и узловым/многоузловым токсическим зобом (УТЗ/МТЗ), направленных на РЙТ. И впервые на основании демографических, анамнестических и катамнестических, лабораторных и инструментальных (гормональных показателей, ультрасонографических, сцинтиграфических) данных, расчета индивидуальной терапевтической активности радиофармпрепарата (РФЛП) натрия йодид, ^{131}I (^{131}I) выделены и обоснованы прогностические предикторы эффективности и безопасности РЙТ гипертиреоза у 909 пациентов с БГ с/без эндокринной офтальмопатии (ЭОП) и УТЗ/МТЗ.

- определены критерии персонализации РЙТ с учетом функциональных и топических особенностей ткани щитовидной железы (ЩЖ) и офтальмологической (активности по CAS/тяжести ЭОП по EUGOGO NOSPECS) коморбидности.

- Впервые проанализированы клинико-anamнестические данные пациентов с БГ детского возраста, направленные для проведения РЙТ. На основании клинико-инструментальных, гормональных данных и индивидуального расчета терапевтической активности ^{131}I в разные промежутки времени после РЙТ выявлены предикторы отсутствия эффективности РЙТ.

- Предложены алгоритмы персонализированной РЙТ с учетом групп риска низкой эффективности и необходимости индивидуального расчета терапевтической активности ^{131}I , что позволяет снизить количество рецидивов гипертиреоза и прогрессирования ЭОП.

- На основании данных индивидуальной фармакокинетики РФЛП и критериев достижения клинического эффекта разработаны

персонализированные математические модели расчета индивидуальной терапевтической дозировки ^{131}I при выполнении РЙТ. При расчете индивидуальной дозировки РФЛП спрогнозировано время достижения безопасного уровня содержания ^{131}I в организме пациента с точки зрения безопасности для окружающих лиц..

- разработаны инновационные технические средства регистрации данных фармакокинетики ^{131}I , устройство приготовления индивидуальной дозировки РФЛП для пациентов с УЗ, МУЗ, БГ с/без ЭОП, а также БГ в детском возрасте.

Теоретическая и практическая значимость результатов

Теоретическая и практическая значимость работы подтверждается тем, что диссертантом внедрен способ радиойодтерапии с применением метода дозиметрического планирования, которые на повседневной основе используются в отделении радионуклидной диагностики и терапии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России при проведении РЙТ пациентам с гипертиреозом.

Научная обоснованность и достоверность положений, результатов и выводов диссертации

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций в диссертационной работе подтверждается корректным использованием современных методов статистического анализа. Положения и выводы качественного характера достигнуты с использованием разработанных и проверенных на практике методов, алгоритмов и моделей. Клиническая апробация реализована в рамках лечебно-диагностического процесса в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Полученные результаты не имеют противоречий с ранее известными фактами, доступными в научной литературе.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Шеремета М. С. состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы с представлением результатов собственных исследований, главы с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы, приложений и благодарностей. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 42 рисунками. Список литературы включает 165 источников, в том числе 40 русскоязычных и 125 англоязычных публикаций.

Во введении обоснована актуальность исследования и определена степень разработанности данной проблемы в мире, определены цель и задачи работы, указана научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы, перечислены методы исследования, сформулированы научные положения, выносимые на защиту.

В первой главе проведена оценка современного состояния научных работ в области РЙТ при гипертиреозе. Приведены общие сведения о тиреотоксических заболеваниях, описаны современные подходы к технологиям РЙТ, включая математическое и техническое обеспечение. Отмечено, что в различных клиниках мира используют разные подходы определения индивидуальной дозировки ^{131}I . Выполненный аналитический обзор показал, что, несмотря на многочисленные исследования в области РЙТ, еще остается достаточное поле деятельности для совершенствования этой технологии.

Во второй главе описаны материалы и методы, используемые в диссертационной работе. Подробно представлен протокол дозиметрического планирования и применяемые инструментальные методы обследования пациента.

Третья глава посвящена результатам исследования. Представлен метод определения индивидуальной дозировки ^{131}I , описаны инновационные технические средства, применяемые в работе, даны критерии эффективности

и неэффективности радиоiodтерапии и критерии активации аутоиммунного процесса эндокринной орбитопатии.

В четвертой главе приведено обсуждение и заключение, показывающее связь с клинической практикой и раскрывающее направления дальнейшего исследования по данной теме.

Выводы отражают основные научные и практические результаты исследований, полученные в ходе выполнения диссертационной работы.

Замечания:

1. С точки зрения фармацевтической правильности наименования используемого в работе радиофармпрепарата следовало бы придерживаться названия, данного в регистрационном удостоверении (см. справочники РЛС, VIDAL и др), где написано «Натрия йодид, ^{131}I ». Но это название, действительно, слишком длинное и не очень удобное для восприятия. И его можно в тексте заменить на более короткое и привычное « ^{131}I », но только после указания полного названия.

2. Указано, что в группе пациентов с многоузловым зобом различия между персонализированным методом и фиксированной активностью статистически незначимы. Целесообразно пояснить, что это была небольшая группа пациентов, чтобы не создалось впечатление о нецелесообразности использования индивидуального подхода.

3. На Рис. 5 указаны цифровые границы уровня Т4. Но эти границы норм могут различаться в разных лабораториях. Можно было бы наряду с цифрами предусмотреть указание значений, используя отношение показателей к норме

4. В работе имеются некоторые стилистические неточности. Например, написано «Гипертиреоз является одной из причин тиреотоксикоза». Но с учетом распространенности заболевания бы правильнее, сказать, что это основная его причина. Имеются некоторые стилистические неточности, например: «Впервые разработан новый метод определения индивидуальной дозировки РФЛП...». А разве можно разработать новый метод не первые?

К особенностям стиля можно отнести и то, что некоторые задачи выглядят,

как объединение нескольких задач. Например, в задаче 1 фактически перечислены 3 задачи. Но все эти замечания не касаются сути работы, не влияют на ее значимость, затрагивая лишь форму и стиль изложения.

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, опубликованы главы в монографиях «Персонализированная медицина» и «Эндокринопатии и вспомогательные репродуктивные технологии».

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.

Значительных замечаний к содержанию и оформлению диссертации не имеется.

Заключение

Диссертационная работа Шеремета Марины Сергеевны на тему «Персонализированная терапия гипертиреоза радиоактивным йодом в различных возрастных группах и условиях коморбидности», является самостоятельным законченным трудом, содержащим новое решение актуального вопроса эффективности и безопасности терапии радиоактивным йодом пациентов с гипертиреозом, что имеет существенное практическое и теоретическое значение для эндокринологии.

Указанные выше недостатки не снижают общего уровня диссертационной работы в целом. Исследования проведены самим

диссертантом в значительном объёме, являются самостоятельным законченным трудом

В целом диссертационная работа Шеремета Марины Сергеевны хорошо структурирована и производит благоприятное впечатление. Результаты диссертации докладывались и обсуждались на международных, всероссийских и региональных конференциях, и были опубликованы в журналах из международной наукометрической базы Scopus.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Шеремета Марина Сергеевна показала себя высоко эрудированным специалистом, способным самостоятельно вести научные исследования, направленные на совершенствование методологии выполнения терапии радиоактивным йодом.

Диссертация «Персонализированная терапия гипертиреоза радиоактивным йодом в различных возрастных группах и условиях коморбидности» является законченной, обоснованной научно-квалификационной работой.

Анализ литературы показал наличие проблемы отсутствия эффективных способов повышения эффективности РЙТ у пациентов с гипертиреозом. Решение было достигнуто комплексным анализом клинико-anamnestических, инструментальных, иммунологических характеристик и применения индивидуального расчета терапевтической активности ^{131}I в условиях коморбидности. Полученные автором результаты диссертации достоверны, выводы обоснованы и своевременно опубликованы в открытой печати. Публикации и автореферат диссертации отражают основное содержание диссертации. Материалы диссертации свидетельствуют о высоком уровне теоретической и практической подготовки соискателя и личном вкладе в науку.

Работа соответствует паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология, а полученные результаты диссертационной работы имеют большое значение для практического здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация полностью удовлетворяет критериям ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и пп. 9-14 Положения о присуждения ученых степеней (утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №1539 от 11.09.2021 г.) по докторским диссертациям, а её автор, Шеремета Марина Сергеевна, заслуживает присуждения ей учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки).

Заведующий отделением
радиохирургического лечения открытыми радионуклидами
Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба –
филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр радиологии радиологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

доктор медицинских наук

_____ В.В. Крылов

Согласен на обработку моих персональных данных

«22» ноября 2024 г.

_____ В.В. Крылов

Подпись доктора медицинских наук Крылова Валерия Васильевича, заверяю

Ученый секретарь

Медицинского радиологического научного
Центра имени А.Ф. Цыба - филиала ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский
центр радиологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

Доктор медицинских наук, профессор

_____ В.А. Петров

Контактная информация:

МРНЦ им. А.Ф. Цыба—филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д4.

Сайт: <https://new.nmicr.ru>. Тел.: +7(800)250-87-00. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru