

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

официального оппонента, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника Междисциплинарного научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Здор Виктории Владимировны на диссертационную работу 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 (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Одним из основных радикальных методов лечения гипертиреоза является терапия радиоактивным йодом (РЙТ), не инвазивная альтернатива хирургическому лечению болезни Грейвса. Отсутствие чётких критериев, учитывающих ответ ткани ЩЖ на облучение, усложняет прогнозирование клинического ответа на РЙТ. Существующие методы определения терапевтической активности ^{131}I не учитывают индивидуальные параметры пациента, что приводит к рецидивам заболевания. Частота достижения эффекта лечения варьируется от 74 до 81%, при этом не менее 20% пациентов нуждаются в повторных сеансах РЙТ. Выделение в диссертации Шеремета М.С. научно-обоснованных значимых критериев эффективности и безопасности, планируемой РЙТ – давно ожидаемое и актуальное событие не только в научном сообществе, но и в практическом здравоохранении. Отмечая при этом актуальность диссертации, необходимо акцентировать на новаторском выполнении задач исследования с применением персонализированного подхода. Таким образом, диссертация Шеремета Марины Сергеевны посвящена актуальной научной проблеме – оценке вероятного риска рецидива гипертиреоза с учётом эффективности и безопасности РЙТ, основанной на научно-обоснованных критериях и в зависимости от персональных характеристик течения заболевания.

Научная новизна исследования, полученных результатов и практических рекомендаций

Научная новизна работы определяется широким спектром современных методик, использованных для выполнения задач исследования. Каждый из представленных в обзоре литературы и в собственном исследовании методов имеет определенные ограничения, поэтому ни одна из известных на сегодняшний день формул не обеспечивает стопроцентного клинического результата. Научная новизна в выполнении задач исследования состояли в выполнении интегрированного сбора клинико-anamnestических, гормональных, иммунологических, ультрасонографических параметров для анализа и оптимального расчёта фармакокинетики радиофармпрепарата при помощи технологий математического моделирования. Основная цель состояла в научном обосновании интегрированного назначения дифференцированной

терапевтической активности РЙТ пациентам с гипертиреозом в рамках новаторской тераностики.

Впервые разработан новый метод определения индивидуальной дозировки РФЛП 131I и модель фармакокинетики РФЛП 131I человека в первые 48 часов после введения в организм человека при проведении РЙТ. Спрогнозировано время достижения безопасных уровней активности 131I в организме человека для населения после введения индивидуальной дозировки РФЛП 131I. На основании данных индивидуальной фармакокинетики РФЛП 131I и критериев достижения эффекта впервые разработаны персонализированные математические модели расчета индивидуальной терапевтической дозировки 131I. Впервые разработаны инновационные технические средства регистрации данных фармакокинетики РФЛП 131I, устройство приготовления индивидуальной дозировки РФЛП 131I для пациентов с УЗ, МУЗ, БГ с/без ЭОП, а также БГ в детском возрасте. Впервые проанализированы клиничко-anamнестические данные пациентов с болезнью Грейвса и УТЗ/МТЗ, направленных на РЙТ. Впервые на основании демографических, анамнестических и катамнестических, лабораторно-инструментальных (гормональных показателей, ультрасонографических, сцинтиграфических) данных и расчета индивидуальной терапевтической активности 131I выделены и обоснованы прогностические предикторы эффективности и безопасности РЙТ гипертиреоза у 909 пациентов с БГ с/без ЭОП и УТЗ/МТЗ. Определены критерии персонализации РЙТ с учетом функциональных и топических особенностей ткани ЩЖ и офтальмологической (активности по CAS/тяжести ЭОП по EUGOGO NOSPECS) коморбидности. Впервые проанализированы клиничко-anamнестические данные пациентов и с болезнью Грейвса детского возраста, направленные для проведения РЙТ. На основании клиничко-инструментальных, гормональных данных и индивидуального расчета терапевтической активности 131I 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 131I, что позволяет снизить количество рецидивов гипертиреоза до 5-7% и частоту ухудшения ЭОП.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Диссертационная работа Шеремета М.С. имеет неоспоримую теоретическую значимость:

1. Проведенный анализ клиничко-anamнестических данных пациентов с БГ с/без ЭОП и УТЗ/МТЗ, направленных на РЙТ, позволит клиницистам стратифицировать пациентов по группам риска и повысить эффективность РЙТ.

2. Результаты проведенного исследования позволили установить предикторы эффективности РЙТ у пациентов разных нозологических групп с гипертиреозом и обосновать необходимость проведения персонализированного расчета терапевтической активности 131I.

3. Разработанный метод определения индивидуальной дозировки РФЛП 131I и модель фармакокинетики РФЛП 131I человека для пациентов с БГ и УТЗ/МТЗ,

включая пациентов детского возраста с БГ, позволяют в течение 48 часов дать рекомендацию лечащему врачу по назначению дозировки РФЛП 131I и спрогнозировать длительность пребывания человека в отделении радионуклидной терапии, снизить необоснованную лучевую нагрузку и увеличить показатели оборота койки в стационаре.

4. Проведенный анализ эффективности РЙТ у пациентов детско-подросткового возраста, страдающих БГ, позволяет стратифицировать выбор РЙТ с использованием дозиметрического подхода.

5. Разработанные формулы индивидуального дозиметрического расчета активности изотопа 131I для пациентов с БГ и УТЗ/МТЗ позволяют повысить эффективность и безопасность РЙТ гипертиреоза человека до 93%.

6. Рекомендованные инновационные технологии для оснащения стационарных отделений радионуклидной диагностики и терапии: устройство автоматизированного приготовления капсул и рабочих растворов 131I, медицинский индивидуальный дозиметр с возможностью выбора наиболее эффективного изотопа, антропоморфный фантом эндокринной системы для моделирования, имитации и прогнозирования распределения 131I в тканях — позволяют проводить лечение максимально эффективно и безопасно.

7. Предложенные алгоритмы персонализированной РЙТ с учетом групп риска низкой эффективности и необходимости индивидуального расчета терапевтической активности 131I позволяют снизить количество рецидивов гипертиреоза до 5-7% и частоту ухудшения ЭОП.

Научная обоснованность и достоверность положений, результатов и выводов диссертации

Поставленная в начале исследования цель была достигнута благодаря хорошо продуманному грамотному дизайну исследования. Обоснованность и достоверность научных положений рецензируемой диссертации не вызывает сомнений. Изложенные в работе выводы и рекомендации основаны на тщательном анализе современной научной литературы, данных предшествующих исследований, а также достаточном объеме клинического материала и адекватности методов исследования. Диссертант лично выполнил все этапы исследования, разработал авторский метод расчёта индивидуальной дозировки РФЛП 131I и моделирования фармакокинетики РФЛП 131I человека, выделил дополнительные критерии оценки эффективности и безопасности РЙТ при разных тиреопатиях, сопровождающихся гипертиреозом и/или ЭО. Автор лично проводил систематизацию и интерпретацию полученных данных с помощью статистического анализа современными математическими методами, оформление их в виде публикаций, научных докладов и текста диссертации. Статистическая обработка материала проведена корректно с использованием современных методов статистической обработки и адекватной интерпретацией результатов. Выводы и практические рекомендации основаны на объективном анализе полученных результатов и соответствуют поставленным целям и задачам.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Шеремета М.С. написана по классическому образцу в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации, изложена на 197 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, отдельных глав: «материалы и методы» исследования, результаты исследования, обсуждения и заключение, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, приложений и благодарности. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 42 рисунками. Список литературы включает 165 источников, содержащий 40 русскоязычных и 125 англоязычных публикаций.

Во введении диссертации аргументированно подтверждается актуальность и обсуждается степень разработанности темы данного исследования, формулируется цель и задачи диссертации, обосновывается научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертации, представлены методы исследования и научные положения, выносимые на защиту, данные по апробации работы и структуре диссертации.

В обзоре литературы автором проанализированы современные научные исследования в области радиойодтерапии заболеваний щитовидной железы. Представлены механизмы развития заболеваний, сопровождающихся тиреотоксикозом, основные методы лечения и действие I-131 на их патогенез, а также современное состояние вопросов математического и технического обеспечения РЙТ. В обзоре развёрнуто представлена эффективность радионуклидной терапии при патологии щитовидной железы, но отмечено, что чётких предпочтений и критериев определения индивидуальной дозировки РФЛП I-131 на сегодняшний день не существует, что может значимо сказываться на эффективности радиойодтерапии. Выполненный обзор литературы по теме исследования доказывает необходимость продолжения разработки научно-обоснованных критериев эффективности и безопасности РЙТ.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования. Представлен дизайн исследования, развернутый протокол дозиметрического планирования и применяемые инструментальные методы обследования пациентов. Систематизация и обработка данных проведена с помощью статистического анализа современными математическими методами.

Третья глава посвящена подробному описанию результатов исследования. Представлен авторский метод определения индивидуальной дозировки РФЛП I-131, инновационные особенности технических средств оснащения, критерии безопасности и эффективности РЙТ, новые дополнительные критерии оценки возможного продолжения аутоиммунных процессов при болезни Грейвса и эндокринной офтальмопатии.

В четвертой главе проводится обсуждение, полностью раскрывающее суть работы в сравнении с результатами исследований других авторов, обосновывается заключение и положения, вынесенные на защиту, приведены возможные направления дальнейших исследований по теме диссертации.

Выводы полностью отражают основные научно-практические результаты исследования, раскрывают возможности их внедрения в практическую медицину.

Сведения о публикациях по теме диссертации и соответствия содержания автореферата основным положениям диссертации

По теме диссертации опубликовано 43 работы, в отечественной литературе — 37, в иностранных журналах — 6 (шесть), в журналах, рецензируемых ВАК РФ, — 23 (двадцать три), опубликована монография «Персонализированная медицина» глава «Гераностика — бесценный инструмент персонализированной 15 медицины», монография «Эндокринопатии и вспомогательные репродуктивные технологии», «Планирование беременности методами ВРТ при комбинированном лечении ДРЦЖ».

Автореферат диссертации Шеремета М.С. соответствует положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна, основные результаты, выводы и практические рекомендации. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации не имеется, отмечаются единичные стилистические ошибки, дублирования, которые не снижают качества данной диссертационной работы.

Замечания по диссертационной работе

Существенных замечаний по выполненной диссертационной работе нет, но в процессе анализа работы возникли вопросы:

1. Автором обозначено значимое изменение содержания в крови ряда цитокинов и растворимых рецепторов (sTNF α -R1, sTNF α -R2, sIL-2R, sIL-6R, TGFbeta1) в качестве предикторов усугубления / развития глазных симптомов в исходе РИТ при БГ, но не приведены данные ROC-анализа данных показателей для более чёткого выделения критических значений.

2. В выводах в качестве предикторов активации аутоиммунного процесса при ЭОП в раннем постлучевом периоде указано изменение (повышение / снижение?) показателей sTNFaR1, TGF β 1, sTNFaR2 и повышение уровня антител к рТТГ; но не приведены точные значения как возможные критерии оценки данных показателей при активации аутоиммунного процесса.

В качестве пожелания для автора в плане дальнейших исследований и для совершенствования алгоритмов индивидуального дозиметрического планирования - продолжить изучение иммунологических предикторов эффективности терапии радиоактивным йодом в различных возрастных группах и проведение исследований с использованием клеточных инновационных технологий.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шеремета Марины Сергеевны на тему: «Персонализированная терапия гипертиреоза радиоактивным йодом в различных возрастных группах и условиях коморбидности», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки), является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение. По своей актуальности, научной

новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Шеремета Марины Сергеевны соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук согласно пунктам 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации 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, от 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690), а ее автор Шеремета Марина Сергеевна достойна присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология.

Официальный оппонент:

Здор Виктория Владимировна

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Междисциплинарного научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; шифр и наименование специальности, по которой защищена докторская диссертация: 14.01.02 – Эндокринология и 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

«26» 11 2024 г.

_____ З В.В. Здор

Контактные данные: Адрес: 690002, Россия, Приморский край г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; Тел: 8 (423) 245-16-50; моб. +79147919625. Адрес электронной почты: zdor,vv@tgmu.ru; zdor.victoria@mail.ru.

Подпись официального оппонента

В.В. Здор

ЗАВЕРЯЮ

Проректор по научно-исследовательской деятельности ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России доктор медицинских наук, профессор

России

_____ Е Е.В. Маркелова

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России). Адрес: 690002, Приморский край, город Владивосток, Проспект Острякова, дом 2. Телефон: 8 (423) 242-97-78. Адреса электронной почты: mail@tgmu.ru, vgmu.buch@gmail.com, nauch@tgmu.ru. Web-сайт: <http://tgmu.ru>.