

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГБУ «Национальный Медицинский
исследовательский центр

Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ

д.м.н., профессор, академик РАН,



В.В.Нероев

«25» июля 2024 года

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ о научно-практической значимости диссертации Ярцева Василия Дмитриевича на тему «Патогенетически обоснованная система профилактики и коррекции вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. офтальмология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Ярцева Василия Дмитриевича посвящена актуальной проблеме, а именно проблеме формирования вторичной облитерации слезоотводящих путей у пациентов, получающих терапию радиоактивным йодом по поводу дифференцированного рака щитовидной железы. В последнее время отмечена тенденция к расширению применения этого способа лечения пациентов, поэтому и абсолютное число случаев

осложнений, связанных с терапией радиоактивным йодом, в частности, офтальмологических, растет.

Первый случай формирования вторичной облитерации слезоотводящих путей в связи с терапией радиоактивным йодом описан в 2002 г., однако офтальмологическая наука испытывала дефицит систематизированных исследований, посвященных этой проблеме, а подавляющее большинство имевшихся работ касались лишь описания отдельных клинических случаев, что не давало возможности обобщения имеющегося опыта. Применявшиеся способы лечения пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей не имели патогенетической основы, отсутствовал дифференцированный подход к лечению пациентов с этим осложнением. Сведений о клинически эффективных способах профилактики этого осложнения нет. Все это негативно влияло на эффективность оперативного лечения в этих случаях.

Поставленная автором цель и сформулированные задачи представляются актуальными и направленными на решение проблемы, имеющей значительное научное и практическое значение.

Научная новизна и практическая значимость полученных результатов

Научная новизна работы, выполненной автором, не вызывает сомнений.

В рамках проведенного исследования был осуществлен эпидемиологический анализ вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом в зависимости от демографических и клинических особенностей пациентов. Автором была предложена оригинальная система оценки степени захвата радиоактивного йода структурами слезоотводящих путей с расчетом индекса накопления радиоактивного йода на основе данных сцинтиграфического исследования. Анализ клинических и генетических факторов риска позволил разработать индивидуальную систему стратификации риска развития вторичной облитерации слезоотводящих

путей. С применением этой системы была впервые подтверждена связь между вероятностью накопления радиоактивного йода в слезоотводящих путях и уровнем слезопродукции. Сравнительное патоморфологическое и биомеханическое исследование слезоотводящих путей у пациентов с первичной и вторичной их облитерацией, включая гистохимический анализ волокнистого компонента стенки носослезного протока, показал принципиальную разность патологического процесса, происходящего в слезоотводящих путях в зависимости от причин, вызвавших облитерацию. Анализ полученных данных показал лучевой характер поражения слезоотводящих путей у пациентов, подвергшихся воздействию радиоактивным йодом, с преимущественным поражением дистальных отделов слезоотводящих путей, в которых отмечена более высокая представленность слизистых желез по сравнению с проксимальными отделами. Молекулярный анализ показал, что в этих отделах слезоотводящих путей экспрессия ответственного за захват йода белка также выше. Топографо-анатомический анализ вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом показал, что в этих случаях облитерация формируется преимущественно дистально, что объясняет низкую клиническую эффективность классических подходов к коррекции такой облитерации.

Практическая значимость работы связана с разработкой и клинической апробацией оригинальных способов профилактики формирования вторичной облитерации слезоотводящих путей у лиц, получающих терапию радиоактивным йодом. Автором также предложен и апробирован оригинальный способ проведения операции у пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом, который продемонстрировал свою высокую клиническую эффективность.

Оригинальность полученных данных подтверждена патентами РФ на изобретения: способ профилактики вторичного сужения и обструкции

слезоотводящих путей при лечении онкологических заболеваний (RU 2712394), способ зондирования слезоотводящих путей при непроходимости устья носослезного протока (RU 2760995), способ лечения сужения слезоотводящих путей (RU 2648874), набор инструментов для интубации слезоотводящих путей и способ интубации слезоотводящих путей (RU 2703977), способ выбора тактики лечения при стенозе слезоотводящих путей (RU 2739414), способ обработки сцинтиграфических изображений головы и шеи для прогнозирования риска возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей у пациентов после проведения радиойодтерапии (RU 2809914).

**Связь с планом научно-исследовательской работы, в рамках которой
выполнена диссертация**

Диссертационная работа на тему «Патогенетически обоснованная система профилактики и коррекции вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом» выполнена в полном соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М. М. Краснова».

Личное участие автора

Автором работы выполнен основной объем исследования, результаты которого изложены в диссертационной работе, включая обзор литературы, разработку методологии исследования и анализ его результатов. Самостоятельно сформулированы вывод работы, практические рекомендации. Автором осуществлено оформление результатов работы в виде публикаций и научных докладов.

**Достоверность полученных результатов, выводов и практических
рекомендаций**

Достоверность результатов осуществленного исследования обусловлена достаточной по объему и репрезентативности выборкой: в рамках исследования анализировано 2622 случая у 1525 пациентов, включая пациентов, получавших терапию радиоактивным йодом, а также контрольные группы. Во всех случаях обследование пациентов, а также мониторинг результатов применения способов профилактики и коррекции облитерации слезоотводящих путей осуществлен с применением современных, корректных и точных методик. Применявшиеся способы патоморфологического и молекулярно-генетического исследования объективны. Результаты исследования анализированы с помощью современных статистических приемов.

Методологически корректно определены цель и задачи исследования, обоснована актуальность, научная новизна и практическая значимость проведенной работы. Материал изложен последовательно и логично. Выводы и практические рекомендации обоснованы и логически следуют из результатов исследования. Они соответствуют поставленной цели и сформулированным задачам.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 317 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 510 источников (89 отечественных и 421 зарубежный). Диссертация содержит иллюстративный материал, включающий 91 рисунок и 29 таблиц.

Во введении автор, анализируя современное состояние проблемы, обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель работы и ставит задачи.

В обзоре литературы приведены общие сведения о метаболизме йода в организме, проанализированы основные исторические этапы развития

терапии радиоактивным йодом, а также определено место этого способа лечения в эндокринологии. Проведен подробный анализ экстракореоидных осложнений терапии радиоактивным йодом, автор подробно останавливается на офтальмологических осложнениях. Проведено обобщение результатов работ, посвященных формированию вторичной облитерации слезоотводящих путей у пациентов, получающих лечение по поводу неоптальмологических онкологических заболеваний, в частности, с применением цитостатических лекарственных средств. Дан обзор современного понимания патогенеза вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом, сформулированы основные проблемы современного уровня знаний.

В главе «Материал и методы» автор подробно описывает методологию всех этапов исследования. Приведены сведения об общепринятых офтальмологических методиках, а также специальных дакриологических и предложенных в настоящей работе методик обследования и лечения больных. В соответствующем разделе приведено подробное описание процесса статистического анализа полученных данных.

В главе «Результаты» подробно описаны результаты собственных исследований. Они изложены в виде текста, а также наглядно в виде таблиц, схем, графиков и фотографий.

В «Заключении» приведено обсуждение результатов исследования, проведено сравнение с имеющимися сведениями, сформулировано представление о патогенезе вторичной облитерации слезоотводящих путей. Предложен алгоритм профилактики и коррекции вторичной облитерации слезоотводящих путей на основании патогенеза этого заболевания.

Итог проведенного исследования подведен в выводах и практических рекомендациях.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Задачи, поставленные автором, решены в ходе выполнения диссертационной работы. Выводы и положения, выносимые на защиту,

логически обоснованы и вытекают из материалов проведенного исследования.

Принципиальных замечаний и возражений по форме и существу диссертации нет.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития соответствующей отрасли науки

Диссертационная работа Ярцева Василия Дмитриевича имеет высокую научную и практическую значимость. Результатами исследования показано, что вторичная облитерация слезоотводящих путей, связанная с терапией радиоактивным йодом, имеет характерные патоморфологические паттерны и специфическую локализацию патологического процесса, отличающего его от процесса, характерного для первичной облитерации слезоотводящих путей, при этом первичным субстратом поражения являются локализованные в дистальных отделах слезоотводящих путей слизистые железы, в которых отмечается высокий уровень экспрессии белка, ответственного за захват йода. Анализ топографо-анатомических особенностей вторичной облитерации слезоотводящих путей выявил преимущественную распространенность дистальных форм облитерации по сравнению с таковой при первичной облитерации слезоотводящих путей. Эта особенность объясняет относительно низкую клиническую эффективность классической дакриоцисториностомии при вторичной облитерации слезоотводящих путей. Автором предложена оригинальная методика операции в этих случаях, подразумевающая наложение контрапертурного соустья, что статистически достоверное повышает эффективность проводимого лечения.

В рамках исследования изучены клинические, демографические и генетические факторы риска развития вторичной облитерации слезоотводящих путей, предложена шкала стратификации риска развития этого осложнения. Разработаны способы профилактики вторичной облитерации слезоотводящих путей, связанные с сокращением времени

транзита радиоактивного йода по слезоотводящим путям. А также временным разобщением конъюнктивальной полости и слезоотводящих путей. Предложен конкретный алгоритм действий, направленный на профилактику вторичной облитерации слезоотводящих путей у лиц, получающих терапию радиоактивным йодом, а также отдельный алгоритм, действий, направленный на лечение пациентов с развившейся вторичной облитерацией слезоотводящих путей.

Результаты исследования внедрены в педагогическую и клиническую практику нескольких научных, лечебно-профилактических и образовательных учреждений.

Рекомендации по использованию результатов и выводов. Приведенных в диссертации

Результаты, полученные в рамках диссертационной работы, могут быть внедрены в практику клиник офтальмологического, эндокринологического, онкологического профиля. Разработанные способы профилактики вторичной облитерации слезоотводящих путей у лиц, получающих терапию радиоактивным йодом, а также способы лечения пациентов с развившимся осложнением такого лечения позволяют обеспечить качественную медицинскую реабилитацию пациентов, страдавших онкологическими заболеваниями.

Печатные работы

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 18 в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, из них 14, входящих в категорию К1 и К2, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук.

Получено 6 патентов Российской Федерации на изобретение.

Диссертационная работа написана доступным литературным языком. Все положения изложены последовательно и логично. Работа отлично иллюстрирована, представлены фото как диагностических исследований, так и этапов оперативного лечения, что значительно улучшает восприятие изложенного материала.

Замечаний по представленной диссертационной работе нет.

В процессе изучения диссертационной работы возник следующий вопрос:

Вызывает ли непроходимость слезоотводящих путей использование только изотопа I-131, или и другие изотопы йода могут вызывать это осложнение?

Данный вопрос вызван интересом к работе и не влияет на общую оценку диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ярцева Василия Дмитриевича «Патогенетически обоснованная система профилактики и коррекции вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена крупная научная проблема: изучен патогенез вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом и разработаны патогенетически обоснованные способы профилактики и коррекции этого состояния, что имеет большое научно-практическое значение для офтальмологии.

По своей актуальности, научной новизне и научно-практической значимости диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно пп. 9 – 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного

Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, а сам автор, Ярцев Василий Дмитриевич, достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. офтальмология (медицинские науки).

Отзыв о научно-практической значимости диссертации заслушан, обсужден и утвержден на заседании Экспертной комиссии Ученого совета ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

Протокол N 5 от 23 июля 2024года.

Начальник отдела пластической хирургии
и глазного протезирования,

Профессор кафедры непрерывного медицинского образования
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ

Доктор медицинских наук, профессор

Филатова И.А.

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России

кандидат медицинских наук

Орлова Е.Н.

«25» июля 2024г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 105062, Москва, ул.Садовая-Черногрозская, д. 14/19

Тел.: 8 (495) 625-87-73

kanc@igb.ru