

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Шидловського Віктора Олександровича на дисертаційну роботу Кобринської Наталії Яремівни «Клініко-морфологічна характеристика та хірургічне лікування мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 - хірургія.

1. Актуальність теми, її зв'язок з державними чи галузевими науковими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки й техніки.

Проблема хірургічного лікування хворих на високодиференційовані форми раку щитоподібної залози, незважаючи на її всебічне вивчення, зберігає свою актуальність. Особливо це стосується випадків з мультифокальним ураженням щитоподібної залози, лікування яких є предметом наукових дискусій та потребують подальшого вирішення.

Багато аспектів хірургічного лікування високодиференційованих тиреоїдних карцином (ВДТК) при мультифокальному характері ураження залишаються актуальними і дискутабельними та привертають увагу дослідників до цього часу. Серед них слід виділити питання мультифокальності і її частоти серед ВДТК, можливості активного епіднадзора за хворими з цією патологією, відмінностей окремих морфологічних підтипів, залежності від радіоактивного навантаження спричиненого аварією на Чорнобильській АЕС, особливостей клінічного перебігу, лікувальної тактики та технології лікування.

Мультифокальність при ВДТК деякими авторами розглядається як самостійний фактор прогнозу клінічного перебігу захворювання і віддалених результатів лікування. Проте є ряд досліджень у яких не знайдено будь-якого зв'язку між підвищеним ризиком захворювання і мультифокальністю. Актуальність і значимість цього питання полягає в тому, що мультифокальні пухлини здебільшого логічно пов'язують із підвищеним ризиком рецидивуючого перебігу захворювання, метастазуванням у лімфатичні

вузли шиї, віддаленими результатами лікування, які, відповідно, потребують, у зв'язку з цим, специфічності лікувальної тактики і методів лікування.

Ці наведені та багато інших не згаданих і ще невирішених питань стосовно мультифокальних ВДТК становлять особливу актуальність і значущість в теоретичному і практичному розділах обговорюваної проблеми.

Визнаючи факт важливості багатофокусного характеру росту МФВДТК, здобувачка цілком обгрунтовано визначає пріоритетним завданням вивчення, розробку нових та вдосконалення існуючих методів оперативних втручань, їх широке впровадження в клініку ендокринної хірургії з урахуванням реального ризику рецидиву та мінімізації післяопераційних ускладнень. У зв'язку з цим авторка розглядає питання доцільності виконання профілактичної середньої дисекції шиї при МФВДТК з урахуванням результатів до та інтраопераційної інструментальної і морфологічної діагностики. Автор на основі аналізу наукової літератури та власного клінічного досвіду виділяє найбільш суттєві питання вирішення диференційованого підходу до лікування МФВДТК. З огляду на вищезазначене, тема дисертаційного дослідження є актуальною, представляє значний науковий і практичний інтерес.

Тема дисертаційної роботи сформульована чітко і лаконічно, поставлена мета відповідає її змісту, конкретні задачі дають можливість повною мірою реалізувати мету та відображають актуальність досліджуваної патології щитоподібної залози на сьогоднішній день. Предмет та об'єкт дослідження сформульовані вірно та відповідають поставленій меті.

Дисертаційна робота Кобринської Н.Я. виконувалась як складова частина планових наукових досліджень Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» та є фрагментом науково-дослідних робіт відділу хірургії ендокринних залоз «Розробка методів хірургічного лікування пухлин залоз внутрішньої секреції» (номер державної реєстрації 0114U002149) і «Розробка індивідуальних алгоритмів хірургічного лікування пухлин щитоподібної залози, надниркових залоз, первинного та вторинного гіперпаратиреозу» номер державної реєстрації 0117U000475).

2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Н. Я. Кобринської виконана на сучасному методичному рівні. Достовірність отриманих у дисертації даних підтверджується достатнім об'ємом фактичного матеріалу. Порівняльний аналіз клініко-морфологічних характеристик, ефективності оперативного лікування та результатів післяопераційного ведення хворих на диференційовану карциному щитоподібної залози здійснено на матеріалі 4387 пацієнтів (3450 з монофокальним та 937 з мультифокальним ураженням). Методи, що застосовувались у роботі, відповідають засадам доказової медицини, є сучасними і загально визнаними щодо оцінки клініко-морфологічних характеристик карцином та результатів лікування. Усі положення та висновки повністю базуються на статистично опрацьованих клінічних даних, які були отримані в результаті ретроспективного аналізу та власних спостережень. Вибір методів статистичного аналізу адекватний та здійснений за допомогою програмних продуктів, які наявні в медичній інформаційній системі TherDep та входять до пакета Microsoft Office Professional 2000 (Excel).

3. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

Дисертант вперше з позицій сучасних патоморфологічних підходів до інтерпретації клінічних, інструментальних та лабораторних даних проведено докладний порівняльний клініко-морфологічний аналіз груп пацієнтів з моно- та мультифокальними тиреоїдними карциномами. Вперше визначено закономірності перебігу МФВДТК. Встановлено, що МФВДТК має виражений агресивний клінічний перебіг у порівнянні з моно фокусним тиреоїдним раком, який не зумовлений впливом радіаційного фактору. Порівняльний аналіз довготривалого спостереження за пацієнтами з моно- та мультифокальними тиреоїдними карциномами, дозволив авторці встановити особливості післяопераційного ведення пацієнтів з МФВДТК.

Науково обґрунтована розроблена методика хірургічного втручання у пацієнтів з МФВДТК, що дало можливість суттєво і достовірно покращити віддалені результати лікування, зменшити відсоток рецидивів раку у

віддаленому післяопераційному періоді.

4. Практичне значення результатів дослідження.

Воно полягає у встановленні особливостей клінічного перебігу і специфічній агресивності МФВДТК, яка не залежить від впливу радіаційного фактору. Практично важливим здобутком проведеного дослідження є розроблена методика хірургічного лікування пацієнтів з МФВДТК, яка ґрунтується на результатах проведеного автором ретроспективного аналізу клініко-морфологічних особливостей, хірургічного лікування та післяопераційного ведення таких пацієнтів. Використання запропонованої методики хірургічного лікування дозволяє достовірно зменшити кількість рецидивів раку у віддаленому післяопераційному періоді.

5. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та основних положень дисертації.

При підготовці рукопису дисертації авторка дотримувалась основних положень "Вимог до оформлення дисертації" затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року. Матеріали дисертації викладено на 179 сторінках компютерного тексту. Дисертація складається з анотації українською та англійською мовами, списку публікацій, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису клінічного матеріалу та методів досліджень, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту складає 149 сторінок друкованого тексту.

У "**Вступі**" здобувачка обґрунтувала вибір теми дослідження, сформулювала мету та визначила завдання, об'єкт та предмет дослідження. Аргументовано обрала методи дослідження, показала наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, зазначила свій особистий внесок, апробацію результатів виконаної наукової роботи, дала короткий аналіз публікацій за темою дисертації та привела дані щодо її обсягу та структури.

Розділ 1 „Сучасний стан діагностики та лікування пацієнтів з високодиференційованими мультифокальними тиреоїдними карциномами (огляд літератури)” складається з 15 підрозділів, де висвітлені основні наукові

положення щодо високодиференційованих карцином та їх мультифокальності, аспектів молекулярного патогенезу мультифокальної папілярної тиреоїдної карциноми, виникнення мультифокальної папілярної карциноми в залежності від спадковості, віку, статі, впливу радіації, розглянуто характер ураження щитоподібної залози (одно- та двобічне) та лімфовузлів шиї, проаналізовано досвід виконання тиреоїдектомій, остаточних тиреоїдектомій та лімфодисекцій шиї. Також розглянуті питання щодо доопераційної діагностики та післяопераційного лікування радіоактивним йодом.

Зауваження по цьому розділу. Виділені підрозділи можна було об'єднати в 3 – 5 основних і, відповідно, скоротити його за об'ємом.

Розділ 2 „Матеріали та методи дослідження” структурно складається з 4 підрозділів, ілюстрованих 3 таблицями, 3 діаграмами, 2 блок-схемами, в яких представлені дизайн дослідження, детальна загальна та клінічна характеристика пацієнтів з оцінкою результатів хірургічного лікування. Розділ засвідчує використання сучасних високоінформативних методів дослідження, адекватний вибір методів статистичного аналізу, що забезпечують об'єктивність та порівнюваність результатів, обґрунтованість висновків.

Розділ 3 „Особливості мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми” за обсягом є найбільшим, складається з 7 підрозділів, у яких представлено детальний та скрупульозний аналіз поширеності мультифокальних тиреоїдних карцином за даними електронного реєстру ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» та власних досліджень, подано статеві та вікові характеристики груп пацієнтів з моно- та МФВДТК, вивчений вплив радіаційного забруднення на частоту виникнення досліджуваної патології. Авторка цілком слушно зауважує, що дані окремого госпітального реєстру не дають повної епідеміологічної картини поширеності МФВДТК, однак, враховуючи той факт, що щороку в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України оперується декілька сот пацієнтів з фолікулярною та папілярною тиреоїдними карциномами з різних регіонів України, отримані результати об'єктивно відображають сучасний стан проблеми загалом.

Підрозділ 3.4 присвячений визначенню особливостей моно- та МФВДТК за класифікацією TNM. Здобувачці вдалося показати суттєві відмінності між моно- та МФВДТК за величиною показника T. Крім цього встановлено, що мультифокальні карциноми частіше супроводжуються регіонарними метастазами. Підрозділ 3.5 присвячений аналізу таких важливих показників агресивного перебігу пухлин щитоподібної залози, як відсутність капсули, розміри та макроскопічна множинність. Результати статистичного аналізу дозволили зробити висновок щодо переважання неінкапсульованих пухлин у випадках їх мультифокального росту. Автором звернута увага на великий відсоток (83,2%) мультифокальних карцином, які на доопераційному етапі за даними УЗД вважались монофокальними. Підрозділ 3.6 присвячений аналізу особливостей хірургічного та радіоїодного лікування хворих на моно- та МФВДТК. Матеріали, представлені в цьому підрозділі свідчать про наукову ерудицію автора і практичний досвід, вміння відділяти головне від другорядного. Результати лікування моно- та МФВДТК представлені в підрозділі 3.7. Унікальність цієї інформації обумовлена наявністю великого масиву даних за тривалий час спостережень (майже 20 років). Автором встановлена менша кількість випадків безрецидивного післяопераційного періоду серед пацієнтів з мультифокальними карциномами порівняно з монофокальними. Водночас, здобувачкою цілком аргументовано вказано на необхідність більш ретельного аналізу та критичного підходу до інтерпретації показників, які характеризують перебіг післяопераційного періоду.

Розділ вдало ілюстрований 35 таблицями та 8 діаграмами, що є цілком аргументованим з огляду на важливість та об'єм проведених статистичних досліджень. Розділ традиційно завершується резюме, яке містить основні статистично підтвержені підсумки надзвичайно скрупульозного багатокomпонентного аналізу наявної унікальної архівної інформації та результатів власних спостережень, що дало змогу отримати нові достовірні дані щодо більш агресивного перебігу мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином та окреслити можливі шляхи удосконалення тактики хірургічного лікування.

Розділ 4 присвячений хірургічному лікуванню хворих на МФВДТК. Обґрунтована, детально описана авторська методика виконання оперативного втручання при мультифокальній ВДТК. Проведений аналіз віддалених результатів лікування за стандартною методикою виконання операції та запропонованою технологією, показав статистично значимі переваги розробленої автором методики виконання хірургічного втручання. Отримані дані дозволили ствердити, що саме така методика здатна забезпечити більшу кількість випадків безрецидивного перебігу післяопераційного періоду.

Свідченням високої хірургічної кваліфікації здобувачки є дискусія щодо критеріїв вибору латерального підходу до виконання тиреоїдектомії, коли щитоподібна залоза виділяється одним блоком, на противагу методиці, яка передбачає розсічення перешийка з наступним виокремленням часток. Розділ ілюстрований 7 таблицями з переконливими результатами статистичного аналізу, 1 діаграмою та 6 рисунками.

Розділ “**Аналіз та узагальнення отриманих результатів**” містить короткий зміст основних положень виконаної роботи, глибокий послідовний аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, які обговорюються у співставленні із даними вітчизняних і зарубіжних авторів.

Висновки по проведених дослідженнях свідчать про вирішення автором поставленої мети і завдань дисертаційної роботи. Вони чітко сформульовані і закономірно впливають із результатів роботи.

Практичні рекомендації чітко визначають особливості тактики лікування та післяопераційного спостереження хворих на МФВДТК.

Список використаних джерел містить 229 посилань, з них 27 кирилицею, 202 латиницею, оформлений відповідно до вимог ДАК України. Більшість джерел датовані останніми 5-7 роками.

6. Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з яких 5 статей у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття в науковому фаховому виданні України, 2 тез

наукових доповідей.

Зміст автореферату відповідає змісту розділів дисертації та відображає отримані результати дослідження.

7. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення. Зауваження стосовно першого розділу дисертації – огляду літератури наведені вище. Стосовно інших розділів зауважень немає. Основні положення дисертації ідентично відображені в авторефераті. До змісту автореферату зауважень немає.

В ході рецензування дисертації виникли декілька зауважень та питань, які в робочому порядку були усунуті. В плані дискусії хотів би почути відповіді дисертанта на такі питання:

1. Чи використовували Ви показники рівнів в сироватці крові тиреоглобуліну та антитіл до тиреоглобуліну в діагностиці високодиференційованого раку щитоподібної залози?

2. У випадках застосуванням апарату Патонмед Ви не відмічали збільшення кількості випадків тимчасових чи постійних парезів гортані?

3. За Вашими даними який відсоток неспівпадінь результатів цитологічної і інтраопераційної морфологічної діагностики раку щитоподібної залози?

4. На підставі яких показників Ви констатували рецидив раку?

8. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Основні напрацювання автора стосовно визначених основних закономірностей клінічного перебігу МФВДТК, розроблені методика операції з приводу мультифокальних раків щитоподібної залози та принципи післяопераційного спостереження і лікування таких пацієнтів заслуговують на широке впровадження в клінічну практику. Це стосується зокрема профільних науково-дослідних інститутів, онкологічних центрів та спеціалізованих хірургічних відділень обласних лікарень. Їх впровадження дозволить суттєво покращити результати лікування хворих на мультифокальний високодиференційований рак щитоподібної залози.

9. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які

пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертаційна робота Кобринської Наталії Яремівни «Клініко-морфологічна характеристика та хірургічне лікування мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином», є завершеною науковою працею в якій вирішується конкретне наукове та практичне завдання вдосконалення тактики хірургічного лікування пацієнтів з мультифокальними високодиференційованими карциномами щитоподібної залози задля зменшення частоти рецидивів в післяопераційному періоді. За обсягом проведеного дослідження, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю і достовірністю висновків та положень дисертаційна робота Кобринської Н. Я. повністю відповідає п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами КМ №656 від 19.08.2015 р. і № 1159 від 30.12.2015 р. і № 567 від 27.07.2016 року), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 - хірургія.

Офіційний опонент

Заслужений лікар України, доктор
медичних наук, професор, професор кафедри
хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною
хірургією ім. проф. Л.Я. Ковальчука
Тернопільського національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського,
лауреат Державної премії

В.О. Шідловський

Особистий підпис

завіряю
Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету



В.О. Шідловський
Л. Гриньова