

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Хазієва Вадима Віталійовича 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.

**Актуальність теми.** На сьогоднішній день проблему мультифокальності при високодиференційованій тиреоїдній карциномі розглядають у тісному зв'язку з підвищеним ризиком рецидивуючого перебігу захворювання та метастазуванням у лімфатичні вузли. Але деякі дослідники заперечують такий зв'язок між підвищеним ризиком і мультифокальністю тиреоїдних карцином. Особливого значення набувають питання розвитку, перебігу та лікування раку щитоподібної залози після аварії на ЧАЕС. Виникає все більше нових невіршених питань щодо діагностики та хірургічного лікування цієї патології, зважаючи на патогістологічні особливості захворювання та можливості високоякісної та адекватної його діагностики.

До честі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», де виконувалась представлена робота, протягом багатьох років проводить лікування, спостереження і дослідження мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином за новими запропонованими оригінальними методами.

Тобто, актуальність проведення цього дослідження зумовлена невіршеними питаннями щодо хірургічного лікування та подальшого ведення мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана дисертаційна робота виконана згідно з планом ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», та є фрагментом науково-дослідних робіт відділу хірургії ендокринних залоз «Розробка методів

хірургічного лікування пухлин залоз внутрішньої секреції», (№ держреєстрації 0114U002149, строки виконання: 2014-2016 рр.) і «Розробка індивідуальних алгоритмів хірургічного лікування пухлин щитоподібної залози, надниркових залоз, первинного та вторинного гіперпаратиреозу» (№ держреєстрації 0117U000475. Строки виконання 2017-2019 рр.). Дисертантка є однією із співвиконавців даних науково-дослідних робіт.

### **Наукова новизна проведеного дослідження та отриманих результатів**

Уперше, за даними госпітального реєстру ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», виявлено особливості перебігу мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми на основі проведення ґрунтовного клініко-морфологічного аналізу в групах пацієнтів із моно- та мультифокальними тиреоїдними карциномами.

Новими є дані щодо більш агресивного перебігу мультифокальної тиреоїдної карциноми. При такій патології статистично значимо частіше виконуються більш об'ємні хірургічні втручання. Отримані дані також свідчать, що мультифокальні високодиференційовані тиреоїдні карциноми статистично значимо частіше мають максимальний розмір вогнищевого утворення (до 31 мм) та метастатичні ураження лімфовузлів. Хворі із мультифокальною високодиференційованою тиреоїдною карциномою належать до більш старшої вікової групи, ніж пацієнти з монофокальними карциномами. Водночас кількість мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином у пацієнтів 1968-1986 років народження (найбільш вразливої групи віком до 18 років на час Чорнобильської катастрофи) статистично значимо не збільшена порівняно з іншими.

Новими є дані про те, що через патогенетичні особливості у хворих із мультифокальними високодиференційованими тиреоїдними карциномами збільшується кількість повторних хірургічних втручань на фоні нечастого виконання остаточних тиреоїдектомій.

Доповнено дані електронного реєстру, проведено довготривале аналітичне спостереження за пацієнтами з моно- та мультифокальними

тиреоїдними карциномами, визначено особливості післяопераційного перебігу і подальшої лікувальної тактики.

Здобувач уперше на основі сучасних методологічних підходів надала комплексну характеристику мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином, обґрунтувала, запропонувала і застосувала нові підходи до лікування, результатом яких, при довготривалому спостереженні, стало зменшення частоти рецидивів злоякісної тиреоїдної патології і збільшення пацієнтів із безрецидивним післяопераційним перебігом.

### **Теоретичне значення результатів дослідження**

Метою роботи було вдосконалення сучасної тактики хірургічного лікування пацієнтів із високодиференційованими мультифокальними карциномами щитоподібної залози задля зменшення частоти рецидивів у післяопераційному періоді.

Теоретичне значення полягає в уточненні патогенетичних механізмів виникнення послідовних змін при високодиференційованих мультифокальних карциномах щитоподібної залози. Отримані результати доповнили існуючі дані про особливості перебігу високодиференційованих мультифокальних карцином щитоподібної залози в пацієнтів різного віку на відміну від монофокальних.

На підставі вивчення вікових та гендерних особливостей, клінічних аспектів розвитку зазначеної патології та шляхів хірургічної корекції виявлених порушень було удосконалено сучасну тактику діагностики та хірургічного лікування пацієнтів із високодиференційованими мультифокальними карциномами щитоподібної залози. Доведено високу ефективність застосування хірургічного лікування пацієнтів запропонованими оригінальними методами, значне поліпшення стану хворих та збільшення відсотка безрецидивного перебігу захворювання.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Виконане дисертаційне дослідження має важливе практичне значення. На підставі проведеного дослідження (ретроспективного аналізу клініко-морфологічних особливостей, результатів хірургічного лікування та післяопераційного перебігу) розроблено алгоритм діагностики та

методологічного підходу до лікування пацієнтів із високодиференційованими мультифокальними карциномами щитоподібної залози. Методика, апробована в клініці, довела високу ефективність хірургічного лікування таких пацієнтів, що підтверджено мінімальними ризиками рецидиву та повторних втручань. Крім того, це сприяло своєчасному виявленню та обмеженню метастазування у лімфатичну систему ший.

Отримані дані можуть застосовуватися в клініці та в навчальному процесі, як у лекційному матеріалі, так і на практичних заняттях на кафедрах ендокринологічного та хірургічного профілю, та бути рекомендовані для поглиблення знань лікарів-спеціалістів – ендокринологів щодо етіологічних факторів і патогенезу високодиференційованих мультифокальних карцином щитоподібної залози.

#### **Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Відповідно до поставлених завдань було проведено ретроспективне вивчення даних електронного реєстру, що працює в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» у режимі реального часу з першого січня 1996 року і налічує понад 300 тисяч записів. У відповідному розділі реєстру представлено обсяг клінічної роботи хірургічного відділу впродовж багатьох десятиліть, що дає можливість використати його для обґрунтованих досліджень лікування та спостереження пацієнтів із тиреоїдними карциномами.

Об'єктом досліджень були особливості перебігу моно- та мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином. Дослідження носили ретроспективний характер на основі медичної карти стаціонарного хворого (статистична форма № 003/О) з протоколами операцій та патогістологічних досліджень. Досліджувались також дані перед- та післяопераційних УЗД, пункційних біопсій, відповідних аналізів, консультативних висновків, результатів радіоїододіагностики та радіоїодтерапії.

Для виконання дослідження було сформовано групу, до якої включалися всі наявні в електронному реєстрі дані пацієнтів, оперованих з приводу високодиференційованих мультифокальних карцином щитоподібної залози за період 2000-2019 рр. за умов наявності даних післяопераційного спостереження (4387 пацієнтів).

При дослідженні дотримувалися міжнародних та вітчизняних директивних документів біоетики: положення належної клінічної практики (*Good Clinical Practice – GCP*), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини», (у редакції наказів МОЗ України № 523 від 12.07.2012 та №639 від 01.10.2015).

Вибір методів дослідження - клінічних, інструментальних, хірургічних, патогістологічних, статистичних відповідає поставленим завданням.

Відповідне визначення об'єму оперативних втручань на щитоподібній залозі здійснювалося за загальноприйнятими принципами: тиреоїдектомія; остаточна (кінцева) тиреоїдектомія; гемітиреоїдектомія; гемітиреоїдектомія та резекція протилежної частки; резекція обох часток щитоподібної залози; субтотальна резекція щитоподібної залози. Окремі елементи зазнали вдосконалення, згідно даних електронного реєстру. Крім операцій на щитоподібній залозі, виконувались дисекції шиї: центральна дисекція; одnobічна дисекція; двобічна дисекція.

У післяопераційному періоді у випадках високодиференційованих карцином здебільшого проводилися один чи кілька курсів радіоїодтерапії  $Na^{131}I$ , переважно в дозі 2000-6000 МБк.

Дисертація документована великою кількістю таблиць (46) і рисунків (23), які вдало і повно ілюструють скрупульозний опис виявлених якісних і кількісних змін.

Значимість і достовірність метричних параметрів підтверджена адекватним статистичним аналізом.

Висновки є обґрунтованими, достовірними і впливають з основних положень, викладених у розділах власних досліджень дисертаційної роботи.

## **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті**

За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з яких 1 стаття в науковому фаховому виданні України, 5 статей у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних, 2 тези в матеріалах науково-практичних конференцій. Вони повністю віддзеркалюють основні положення дисертаційної роботи.

Дисертація пройшла достатню апробацію, її результати оприлюднені на 2 науково-практичних конференціях та симпозіумах.

Автореферат оформлений згідно відповідних вимог за змістом і основними положеннями дисертації.

### **Обсяг та структура дисертації**

Дисертація побудована за традиційною схемою, викладена на 179 сторінках основного тексту, і включає всі передбачені вимогами розділи: вступ, огляд літератури, матеріал і методи дослідження, розділ власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури і додатки.

У **вступі** чітко сформульовано актуальність теми, мету, конкретні завдання роботи та способи їхньої реалізації, адекватно відображено наукову та практичну цінність дисертації, показано особистий внесок здобувача та достатнє оприлюднення результатів дослідження.

**Розділ 1** (огляд літератури) складається з 15 підрозділів, розкриває сучасний стан досліджуваної патології та обґрунтовує актуальність і своєчасність проведеного наукового дослідження

Визначення мети і завдань дослідження органічно впливає з критичного осмислення сучасного стану проблеми. Це дозволило аргументовано сформулювати конкретну наукову задачу, яка має суттєве значення для теоретичної і практичної медицини, та накреслити способи її розв'язання з урахуванням сучасних методичних підходів.

**Розділ 2** ("Матеріал і методи дослідження") містить загальну характеристику обстежених хворих із докладною характеристикою етапів

дослідження, застосованих способів аналізу та статистичної обробки метричних параметрів. Використані методи адекватні меті, дозволяють у повному обсязі реалізувати конкретні завдання вирішення проблеми, окресленої в роботі. Комплексне застосування перелічених методів свідчить про глибоке розуміння автором суті досліджуваних процесів.

**Розділ 3** ("Особливості мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми"). У цьому розділі автор послідовно і логічно викладає результати дослідження поширеності мультифокальних тиреоїдних карцином за даними електронного реєстру та дослідженої групи. Далі подає статевовікову характеристику моно- та мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми. Розподіл часток вікових груп автор наводить згідно з класифікацією ВООЗ.

Окремо здобувач приділяє велику увагу моно- та мультифокальній високодиференційованій тиреоїдній карциномі в пацієнтів із регіонів, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС.

Важливим є висновок автора щодо особливостей моно- та мультифокальної карцином із урахуванням класифікації TNM. Так, у хворих на мультифокальну карциному значно частіше реєструвалися пухлини щитоподібної залози із більшими категоріями «Т» (41,97%), ніж у хворих на монофокальну карциному (35,84%).

Підрозділ 3.5 присвячений особливостям моно- та мультифокальної високодиференційованих мультифокальних карцином щитоподібної залози за інкапсульованістю, розмірами та макроскопічною множинністю патологічних вогнищ. Встановлено, що мультифокальністю, за своєю суттю, передбачає декілька вогнищ, але далеко не завжди вони визначаються макроскопічно. У частині випадків множинність пухлини (мультифокальність) є лише мікроскопічним явищем.

Слід зауважити, що були визначені особливості хірургічного та післяопераційного лікування хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану карциному щитоподібної залози.

**Розділ 4** ("Запропоновані підходи до хірургічного лікування мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином та їх обґрунтування"). Автором встановлено, що розроблена методика виконання оперативного втручання при мультифокальній високодиференційованій карциномі щитоподібної залози має переваги, що доведено статистично значимими розбіжностями. Отримані дані дозволяють стверджувати, що саме така методика здатна забезпечити більшу кількість випадків повністю безрецидивного післяопераційного періоду.

**Розділ 5** ("Аналіз і узагальнення результатів досліджень") містить глибокий аналіз та узагальнення отриманих даних, які ґрунтуються на співставленні результатів власних досліджень із літературними даними. Автор вдало дискутує з іншими авторами, пояснює власні результати з функціональної точки зору, підкреслює пріоритетність власних досліджень. Автор розкриває патогенетичне значення розглянутих в процесі дослідження клінічних проявів високодиференційованих мультифокальних карцином і важливість їхньої комплексної діагностики у пацієнтів різних вікових груп.

Важливо, що автор представив систематизовані морфологічні характеристики щитоподібної залози при високодиференційованій мультифокальній карциномі, що також вказує на пріоритетність дослідження.

Усе це надало можливості створення алгоритму обґрунтованої діагностики й хірургічного лікування, які є високоефективними при врахуванні окремих патогенетичних факторів виникнення й особливостей перебігу при високодиференційованій мультифокальній карциномі щитоподібної залози.

**Висновки (6)** відповідають меті і завданням дослідження, чітко сформульовані і закономірно впливають із результатів роботи.

**Список літератури** містить 229 джерел, з яких 27 - україно- та російськомовних і 202 іноземних.

Робота написана літературною українською мовою з дотриманням вимог МКХ 10, вдало ілюстрована 45 таблицями і 23 рисунком із мікрофотографіями високої якості.



## **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення**

У процесі рецензування дисертаційного дослідження виникли наступні зауваження:

1. У тексті дисертаційної роботи та автореферату наявні окремі граматичні та стилістичні огріхи.
2. На мій погляд у Розділі 1 забагато підрозділів – 15. Окремі з них можна об'єднати.

Проте ці зауваження не носять принципового характеру, не знижують наукової цінності дослідження та його практичного значення.

У плані дискусії вважаю за доцільне поставити наступні запитання:

1. Уточніть, будь-ласка, гендерні особливості перебігу мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином щитоподібної залози?
2. Який термін Ви використовували для довготривалого спостереження у післяопераційному періоді?
3. Які особливості мали мультифокальні форми фолікулярного рака щитоподібної залози у порівнянні із папілярними варіантами?
4. Визначте всі переваги запропонованого Вами способу лікування?

## **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці**

1. Основні результати дисертаційної роботи можуть бути враховані при створенні посібників, монографій та керівництв з ендокринології та внутрішніх хвороб, впроваджені в навчальний процес на відповідних кафедрах.
2. Результати хірургічного лікування мультифокальних тиреоїдних карцином можуть бути використані в клініці ендокринології та онкології.

## **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Кобринської Наталії Яремівни "Клініко-морфологічна характеристика та хірургічне лікування мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином", подана до розгляду в спеціалізовану вчену раду 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", є

завершеним науковим дослідженням, в якому вирішується конкретна наукова задача хірургічного лікування мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином, запропоновано нову методику, доведено її ефективність за результатами довготривалого спостереження, що має значення для клінічної медицини.

За обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю і достовірністю висновків та положень, дисертаційна робота Кобринської Наталії Яремівни "Клініко-морфологічна характеристика та хірургічне лікування мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином", подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – "Хірургія", 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,

завідувач відділення ендокринної хірургії та гінекології

Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України»,

України»,

доктор медичних наук,

старший науковий співробітник



Хазієв В. В.

