

Відгук

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора

Легача Євгена Івановича

на дисертаційну роботу Філоненко Наталії Геннадіївни

«Оптимізація діагностики та лікування вузлової патології щитоподібної залози з урахуванням супутніх проліферативно-гіперпластичних процесів»,

подану до разової спеціалізованої вченої ради ID 5149

при ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії наук України» на здобуття наукового ступеня доктора

філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за

спеціальністю «222 – Медицина»,

(наукова спеціальність «Ендокринологія»)

Науковий керівник: Хазієв Вадим Віталійович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії наук України»

1. Актуальність обраної теми.

Посеред загальної захворюваності і поширеності серед населення України та світу в цілому ендокринна патологія посідає одне з лідируючих місць, а патологія щитоподібної залози, в свою чергу, не полишає провідні місця поміж неї. Збільшується кількість випадків проліферативно-гіперпластичних процесів, автоімунних захворювань, та й, на жаль, папілярної карциноми, частота виникнення якої останні десятиріччя невпинно зростає. При цьому нерідко зустрічається поєднання вказаних нозологій. Співіснування автоімунного тиреоїдиту та папілярної карциноми є актуальною проблемою для наукових досліджень, водночас спричиняє

дискусії патогенез зв'язку патологій між собою та подальший прогноз для пацієнта. Викликають значний інтерес також і самі питання стосовно реальної епідеміологічної ситуації зі злоякісними новоутвореннями досліджуваного органу, остаточно не вирішено всі проблеми щодо диференціальної цитологічної діагностики між аденомами і карциномами, а також лікування хірургічним шляхом (адекватність обсягу хірургічного лікування) та доцільність абляції радіоактивним йодом (RAI) після тотальної тиреоїдектомії.

З огляду на все вище сказане, дисертаційна робота Філоненко Наталії Геннадіївни, яка присвячена вирішенню актуальної проблеми – вивченню патології щитоподібної залози з урахуванням супутніх проліферативно-гіперпластичних процесів, є актуальним та своєчасним дослідженням, як в науковому, так і в практичному значенні.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», є фрагментом НДР «Наукове обґрунтування вибору методів діагностики та комплексного лікування хворих на злоякісні новоутворення у зобнозміненій тканині щитоподібної залози» (номер державної реєстрації № 0117U007185, 2018-2020 рр.).

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Дисертаційна робота Філоненко Н.Г. має високий науково-методологічний рівень, базується на достатньому фактичному матеріалі. Авторка використала сучасні клінічні, сонографічні, гістологічні,

імуногістохімічні, генеалогічні, статистичні методи відповідно до мети та завдань роботи, точність роботи застосованої сучасної апаратури підтверджено відповідним метрологічним контролем. Здобувачка на високому науковому рівні вирішила всі п'ять поставлені завдань роботи. Статистичний аналіз отриманих показників проведений з використанням відповідних достатніх за об'ємом методів дослідження. Проаналізовано велику кількість результатів вітчизняних та іноземних досліджень, що дозволило провести ретельний аналіз власних результатів та сформулювати логічні обґрунтовані висновки, які відповідають завданням дисертації. Таблиці та рисунки вельми полегшують сприйняття матеріалу.

Отже, ступінь обґрунтованості положень та висновків, які сформульовані у роботі Наталії Геннадіївни, не викликає сумнівів.

4. Наукова новизна отриманих результатів

Авторкою проведено дослідження ролі фонові доброякісної патології з урахуванням проліферативно-гіперпластичних процесів у розвитку карциноми щитоподібної залози, встановлено взаємозв'язок раку та «фонових» процесів в онкотиреоїдології, а також розширено представлення про причинно-наслідкові відносини в канцерогенезі. Окрім цього, завдяки визначенню клініко-морфологічних властивостей патології та конкретних груп хворих з високим ризиком малігнізації буде можливо індивідуалізувати підходи до хірургічного лікування, зменшити інвалідизацію населення України, що матиме не тільки соціальну, а й економічну значущість.

Досліджено патоморфологічні особливості тканини органу при папілярному раку щитоподібної залози, автоімунному тиреоїдиті та їх поєднанні за допомогою імуногістохімічного дослідження (маркерів епітеліально-мезенхімальної трансформації: панцитокератину та кератину-7,

віментину, Е-кадгерину). Здобувачкою визначено прогностично сприятливі обставини для перебігу пухлинного процесу, які перешкоджають швидкій місцевій прогресії пухлин та її метастазуванню. Результати ретроспективного дослідження вказують на те, що виконання за певних умов органозберігаючих операцій при папілярній карциномі цитоподібної залози негативно не впливає на можливість рецидиву захворювання.

5. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертаційної роботи Філоненко Наталії Геннадіївни опубліковані у 13 наукових працях, у тому числі 4 статті (4 у співавторстві) у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України та включених до наукометричних баз, 9 робіт у наукових збірниках, матеріалах та тезах конференцій, з'їзду та конгресі, 3 доповіді на конференціях із міжнародною участю.

6. Оцінка змісту дисертації.

Структура, стиль та обсяг дисертації

Дисертаційна робота має типову будову, складається з анотації, списку публікацій здобувача, основної частини (вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, п'ять розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки), практичних рекомендацій, переліку використаних джерел, який налічує 341 наукове джерело вітчизняних та зарубіжних авторів, додатків. Дисертаційна робота викладена на 199 сторінках машинописного тексту, оформлена згідно вимогам, проілюстрована 30 таблицями та 17 рисунками.

Дисертаційна робота відповідає спеціальності «222 – Медицина». Мова дисертаційного дослідження – українська літературна. Стиль та оформлення

дисертації відповідає вимогам, що висуваються до наукових праць на здобуття наукового ступеня доктор філософії. Викладення матеріалу відзначається системністю, послідовністю, обґрунтованістю.

В **Анотації** стисло представлені основні етапи дослідження з отриманими результатами, науковою новизною та практичним значенням. Ключові слова, які обрані авторкою, повністю відповідають меті, змісту проведеного дослідження.

У **Вступі** визначено актуальність вибраного напрямку дослідження, зазначено зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, сформульовано мету та завдання, об'єкт, предмет дослідження, наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дисертації, публікації матеріалів дисертації, структура та обсяг дисертації. Об'єкт та предмет дослідження повністю відповідають меті та завданням роботи.

У розділі **Огляд літератури** відображається структурований аналіз сучасних наукових публікацій стосовно досліджуваної проблеми. Даний розділ складається з трьох підрозділів. У огляді літератури представлені питання щодо сучасного погляду на проблему злоякісних новоутворень у тканині щитоподібної залози з урахуванням проліферативно-гіперпластичних процесів, в тому числі молекулярно-генетичні аспекти; патогенетично обґрунтованої діагностики та її напрямків при злоякісних новоутвореннях у тканині даного ендокринного органу з урахуванням проліферативно-гіперспластичних процесів; сучасних принципів лікування злоякісних новоутворень у зобозміненій тканині щитоподібної залози. Авторка ретельно опрацювала наявну сучасну літературу з тематики дисертаційної роботи, розглядає дискусійні питання, доводить актуальність

та необхідність власного дослідження. Об'єм розділу не перевищує 20 % від основного обсягу дисертації.

Розділ **Матеріали і методи** містить опис етапів дисертаційної роботи, характеристику архівного, клінічного матеріалу з розподілом на групи. Також детально описано клінічні, цитологічні, патоморфологічні, імуногістохімічні, дослідження, методи формальної та молекулярної генетики, статистичний аналіз. Окрім цього наведені опис та класифікації ACR TIRADS, TBSRTC, що використані у роботі. Застосовані авторкою високоінформативні методи дослідження дозволили їй отримати достовірні та науково обґрунтовані висновки.

Результати власних досліджень викладені автором у п'ятьох розділах.

У **третьому розділі** проведено аналіз клінічних особливостей поєднання раку щитоподібної залози та фонових захворювань тиреоїдної паренхіми. Описані ретроспективний аналіз даних щодо клінічних та патоморфологічних особливостей у хворих на папілярний рак щитоподібної залози на тлі проліферативно-гіперпластичних процесів; вивчено функціональну активність щитоподібної залози у хворих на папілярний рак на тлі проліферативно-гіперпластичних процесів після хірургічного лікування.

У **четвертому розділі** представлені особливості спадкової схильності та генетичних факторів розвитку раку у зобозміненій тканині щитоподібної залози. Даний розділ завершує резюме.

У **п'ятому розділі** висвітлено комбіноване застосування класифікацій TIRADS та TBSRTC, інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження для диференційної діагностики папілярного раку у тканині щитоподібної залози з урахуванням супутніх проліферативно-гіперпластичних процесів. Даний розділ має резюме з узагальненням отриманих даних.

У **шостому розділі** представлена діагностична цінність визначення експресії імуногістохімічних маркерів для діагностики папілярного раку щитоподібної залози з урахуванням супутніх проліферативно-гіперпластичних процесів. Даний розділ складається з трьох підрозділів, перший присвячений патоморфологічним особливостям папілярного раку щитоподібної залози без фонової патології органу; другий розділ описує патоморфологічні особливості хронічного автоімунного тиреоїдиту; третій розділ – патоморфологічні особливості папілярної карциноми щитоподібної залози на фоні хронічного автоімунного тиреоїдиту. В кінці розділу є резюме.

Сьомий розділ присвячено вдосконаленню хірургічного лікування папілярного раку у зобозміненій щитоподібній залозі шляхом застосування технології LigaSure. Даний розділ також має резюме з узагальненням отриманих даних.

У розділі **Аналіз та узагальнення результатів дослідження** автор з глибоким розумінням та знанням досліджуваної проблеми, аналізує отримані результати, співставляє власні дані з результатами інших науковців, піднімає дискусійні питання та адекватно їх вирішує. В кінці розділу наведено лікувально-діагностичний алгоритм для пацієнтів з карциномою щитоподібної залози з урахуванням супутніх проліферативно-гіперпластичних процесів.

Висновки роботи є обґрунтованими, розкривають мету роботи, відповідають поставленим завданням та повністю відображають зміст дисертації.

Список використаних джерел оформлений відповідно існуючих вимог та правил. Переважна більшість джерел є сучасними.

У додатках винесено список публікацій автора за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дослідження на науково-практичних конференціях та акти впровадження.

7. Практичне значення отриманих результатів.

Авторкою була розроблена та випробувана нова тактика ведення пацієнтів при комбінованому застосуванні TIRADS/TBSRTC та інтраопераційного експрес-гістологічне дослідження. Доведено, що для ACR TI-RADS прогностична цінність позитивного тесту на рак щитоподібної залози склала 80 % у хворих для монофокальних раків і 74 % – для раку на тлі різнотипних зобних змін органу, тобто ультразвукова стратифікаційна система ACR TI-RADS на 6 % ефективніша при монофокальних раках ЩЗ. Прогностична цінність цитологічного тесту на рак за класифікацією TBSRTC була вищою в порівнянні з ультразвуковим тестом і склала 90,5 % для монофокальних раків і 76,5 % – при раку на тлі різнотипних зобних змін органу, тобто діагностична цінність TBSRTC на 14 % вище також при монофокальних тиреоїдних карциномах. Інтраопераційне експрес-гістологічне дослідження підтвердило найвищу (100 %) діагностичну цінність при монофокальних раках і високу (до 94 %) – при раках з різними типами зобних змін органу.

Апробовано високоефективну та безпечну технологію високочастотного зварювання живих тканин (електрохірургічний блок з комп'ютерним управлінням, торгова назва: LigaSure, Швейцарія) при проведенні хірургічних втручань на щитоподібній залозі. На підставі клінічного досвіду, ретроспективного аналізу результатів хірургічного лікування зі співставленням даних доопераційних та інтраопераційних методів дослідження, вивчення існуючих схем діагностики було

запропоновано проект діагностично-лікувального алгоритму для хворих на карциному щитоподібної залози на тлі фонової патології даного органу.

Результати дослідження запроваджено у діагностично-лікувальну практику клініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків; Очаківську центральну районну лікарню, а також до навчального процесу кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (отримано відповідні акти впровадження).

8. Дані про відсутність текстових запозичень та порушення академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

Наведені в дисертаційній роботі Філоненко Н.Г. матеріали не порушують принципи академічної доброчесності, не мають ознак академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації та фабрикації. При комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та публікацій за її темою через програму «Unicheck» академічного плагіату не виявлено, текст є оригінальним.

9. Зауваження до роботи.

Принципових зауважень до змісту та оформлення не виявлено. Загальна оцінка роботи є позитивною.

У ході ознайомлення з дисертацією виникли наступні дискусійні питання:

1. Для лікування ще яких захворювань щитоподібної залози людини Ви вважаєте перспективним застосування апарата високочастотного зварювання живих тканин блоку з комп'ютерним управлінням?

2. Чим був обумовлений вибір сонографічної класифікації ACR TIRADS, і які переваги вона має перед іншими для стратифікації онкологічного ризику?

10. Загальний висновок та оцінка дисертаційної роботи.

Вважаю, що представлена на здобуття ступеня доктора філософії кваліфікаційна наукова робота Філоненко Наталії Геннадіївни за темою «Оптимізація діагностики та лікування вузлової патології щитоподібної залози з урахуванням супутніх проліферативно-гіперпластичних процесів» за науковим рівнем, актуальністю та новизною, методологічним рівнем виконання, достовірністю, науковою обґрунтованістю та вагомістю отриманих результатів та оформленням відповідає вимогам п. 5-9 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Ендокринологія»).

Офіційний опонент

завідувач відділу кріоендокринології
Інституту проблем кріобіології і
кріомедицини НАН України,
доктор медичних наук, професор

Легач

Євген Іванович Легач

