

ВІДГУК

**доктора медичних наук, професора кафедри хірургії та трансплантології
Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
Коваленка Андрія Євгеновича**

**на дисертаційну роботу здобувача ступеня доктора філософії в галузі
знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»
Куручкіна Андрія Вікторовича на тему: «Обґрунтування об'єму
лімфодисекції у хворих на диференційовані форми раку щитоподібної
залози»**

Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Диференційовані форми раку щитоподібної залози загалом мають сприятливий прогноз. Проте, захворюваність залишається досить високою, що дозволяє займати даній локалізації дев'яте місце у структурі злоякісних новоутворень.

Основним методом лікування раку щитоподібної залози є хірургічний. Папілярний та фолікулярний рак досить часто метастазують в регіонарні лімфатичні вузли. Лімфатичні вузли, що виявляються клінічно та за допомогою візуалізаційних методик є показаннями для шийної дисекції. Проте, перед кожним хірургом постає питання вибору об'єму хірургічного втручання у пацієнтів із субклінічними метастазами.

Запорукою ефективного визначення статусу лімфатичного колектору шиї на доопераційному етапі мало б бути ультразвукове дослідження, за результатами якого повинно проводитися оперативне втручання відповідного об'єму. На жаль, у багатьох публікаціях повідомляється, що чутливість цього методу критично низька. Зокрема, чутливість УЗД для визначення метастазів в лімфатичних вузлах шиї складає 22,1%, специфічність 96,0%, точність 69,1%. Отже, спираючись на дані УЗД неможливо визначитися з адекватним об'ємом лімфатичної дисекції. Очікується, що біопсія сторожових лімфатичних вузлів з використанням високоефективного барвника здатна вирішити проблему об'єму лімфатичної дисекції при клінічно не визначених метастазах в регіонарних лімфатичних вузлах.

Зв'язок дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційне дослідження виконане згідно з планом наукових досліджень кафедри онкології та радіології Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету та за фінансової підтримки

гранту Міністерства освіти і науки України № 0112U100471 «Стан мінералізованих тканин при застосуванні нових композитів з наночастинками Ag + та Cu 2+». Відповідно до теми проєкту виконано розділ дослідження про біомінералізацію лімфатичних вузлів у пацієнтів, хворих на рак щитоподібної залози.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Дисертаційну роботу виконано на достатній для обґрунтованого статистичного аналізу групі пацієнтів зі 187 осіб. Пацієнти за критеріями подібності віку та статі були розподілені на дві групи: група А (123 пацієнти), макроскопічно без метастазів у лімфатичних вузлах шиї, проведена тотальна тиреоїдектомія, центральна та бічна дисекція шиї; група Б (64 пацієнти), макроскопічно без метастазів у лімфатичні вузли шиї, проведена тотальна тиреоїдектомія та центральна дисекція шиї. Статистичний аналіз був проведений відповідно до вимог. Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою тесту Шапіро-Вілка. Для аналізу даних із нормальним розподілом застосовували t-критерій Стьюдента. Для непараметричних наборів даних застосовували U-критерій Манна-Уїтні. Результати вважалися статистично значущими з вірогідністю понад 95 % ($P < 0,05$). Статистичний аналіз проводили в програмі Microsoft Office Excel 2016 з аддоном AtteStat (версія 12.0.5). Усі графіки були побудовані в GraphPad Prism 9.

Всі дані були зведені в таблиці. Значення представлені у вигляді середніх величин і відсотків. Для неперервних змінних представлено стандартне відхилення. Рівень хибнонегативних результатів визначався як відсоток метастатичних лімфатичних вузлів шиї, пропущених після використання толуїдинового синього. Чутливістю методу було відношення кількості істинно позитивних результатів до суми істинно позитивних і хибнонегативних результатів. Специфічністю методу було співвідношення кількості істинно негативних результатів до суми істинно негативних і хибнопозитивних результатів. Обробка результатів епідеміологічного дослідження здійснювалася методом середніх величин.

Дисертаційне дослідження Курочкина Андрія Вікторовича виконано на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних методів дослідження. Основні наукові положення та висновки, сформульовані в дисертації, логічно випливають з одержаних результатів та є достатньо обґрунтованими. Вони відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше було оцінено ефективність застосування 1% розчину толуїдинового синього як блакитного барвника для біопсії сторожових лімфатичних вузлів у хворих на рак щитоподібної залози. Встановлено показник виявлення, чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення та негативне прогностичне значення, частоту хибно негативних та хибно позитивних результатів під час його використання.

Досліджені особливості метастазування в регіонарні лімфатичні вузли в залежності від локалізації первинної пухлини та поширеність «стрибаючих» метастазів. Вперше розроблений алгоритм визначення об'єму лімфатичної дисекції, враховуючи результати біопсії сторожових лімфатичних вузлів та дані про локалізацію первинної пухлини.

Вивчена частота розвитку ускладнень після різних за об'ємом оперативних втручань. Вперше досліджені процеси патологічної біомінералізації в лімфатичних вузлах пацієнтів, хворих на рак щитоподібної залози, елементний та структурно-фазовий склад кальцифікатів.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження.

Дійшли висновку, що запропонований метод біопсії сторожових лімфатичних вузлів з використанням толуїдинового синього є доступним та точним. За своєю ефективністю даний барвник не поступається іншим блакитним барвникам (метиленовому синьому, ізосульфану синьому, Patent Blue V), а навпаки, навіть переважає їх по таким параметрам, як показник виявлення, специфічність, частка хибно позитивних результатів, алергенність. Отже, отримані результати дослідження дозволяють рекомендувати толуїдиновий синій при оперативних втручаннях у пацієнтів, хворих на рак щитоподібної залози.

Результати дослідження особливостей регіонарного метастазування, поширеності «стрибаючих» метастазів та визначення залежності метастазування від локалізації первинної пухлини дозволили розробити діагностичний та лікувальний алгоритм для визначення об'єму лімфатичної дисекції. Об'єм хірургічного втручання пропонується визначати на підставі даних про локалізацію первинної пухлини та результатів біопсії сторожових лімфатичних вузлів.

Ознаки патологічної біомінералізації, зокрема кальцифікати лімфатичних вузлів шиї, можуть бути суттєвим диференціально-діагностичним критерієм папілярного раку щитоподібної залози при ультразвуковому та патогістологічному дослідженнях. При виявленні

мікрокальцинатів - ознаки метастазування пухлини, лікарям потрібно мати онкологічну настороженість. Лікарі-патоморфологи повинні враховувати наявність псамомних тілець в сторожових лімфатичних вузлах - це ознака регіонарного метастазування.

Результати дослідження можуть бути використані в практичній роботі онкологів, хірургів, патологоанатомів, ендокринологів.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах онкології, променевої діагностики і терапії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, онкології та радіології Буковинського державного медичного університету, онкології та радіології Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету, онкології Харківського національного медичного університету. Результати дослідження використовують у лікувальній та діагностичній роботі Сумського обласного клінічного онкологічного центру та багатопрофільного медичного центру «Медея».

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць: 4 статті, з яких 3 – у наукових фахових виданнях України, 1 – у закордонному журналі, що індексується наукометричною базою Scopus (Q3), 1 – розділ монографії у закордонному виданні, 4 – матеріали і тези конференцій. Сукупність усіх публікацій відображає викладені в дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам п. 8, 9 вимог до присудження ступеня доктора філософії «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 (зі змінами).

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

За результатами перевірки дисертаційної роботи Курочкина Андрія Вікторовича на тему «Обґрунтування об'єму лімфодисекції у хворих на диференційовані форми раку щитоподібної залози» на наявність ознак академічного плагіату встановлено коректність посилань на першоджерела для текстових та ілюстративних запозичень; навмисних спотворень не виявлено. Звідси можна зробити висновок про відсутність порушень академічної доброчесності.

Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, згідно Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 (зі змінами) «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії»

Дисертація викладена на 139 сторінках українською мовою. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел та додатків. Рукопис містить список цитованої літератури до якого входять 159 найменувань, серед яких 2 кирилицею та 157 латиницею, 23 рисунків і 15 таблиць.

Дисертаційна робота починається з анотації, ключових слів і списку публікацій за темою дисертації, які написані державною та англійською мовами. В анотації стисло представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни і практичного значення.

У вступі автором обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, вказано новизну та практичне значення, сформульовано мету та завдання дослідження.

Розділ 1 «Огляд літератури» має чотири підрозділи.

У першому наводиться актуальність, історія застосування, сучасні тренди та перспективи використання толуїдинового синього.

Другий підрозділ присвячений діагностичному значенню кальцифікації лімфатичних вузлів у пацієнтів, хворих на рак щитоподібної залози та молекулярним основам процесу.

У третьому підрозділі увага приділена особливостям регіонарного метастазування раку щитоподібної залози, його прогностичному значенню, техніці виконання біопсії сторожових лімфатичних вузлів.

У четвертому виконується бібліометричний аналіз наукової літератури про біопсію сторожових лімфатичних вузлів у пацієнтів, хворих на рак щитоподібної залози.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» автор детально описує методи дослідження, що використовувалися для оцінки ефективності блакитного барвника та методу біопсії сторожових лімфатичних вузлів.

Розділ 3 «Результати власних досліджень» присвячений аналізу тенденцій захворюваності та смертності від раку щитоподібної залози серед жителів Сумської області.

Розділ 4 досліджено ефективність застосування толуїдинового синього для біопсії сторожових лімфатичних вузлів у пацієнтів з раком щитоподібної залози.

У розділі 5 висвітлено особливості регіонарного метастазування диференційованих форм раку щитоподібної залози.

Розділ 6 присвячено дослідженню патологічної кальцифікації в лімфатичних вузлах пацієнтів, хворих на рак щитоподібної залози.

У розділі 7 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант провів ґрунтовний аналіз отриманих результатів дослідження, виконав їх обговорення та порівняння з сучасними даними, отриманими іншими дослідниками.

Здобувач сформулював 7 висновків, які логічно випливають з одержаних результатів, мають достатнє наукове обґрунтування, відповідають завданням дослідження.

Список використаних джерел розміщений на 21 сторінках рукопису, сформовано в порядку появи посилань в тексті та оформлених за встановленим стандартом. Рукопис завершується додатками, що містять список опублікованих праць за темою дисертації, апробацію результатів дисертації та 6 актів впровадження.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Критичних недоліків в оформленні дисертації немає. Наявні окремі зауваження, такі як: орфографічні помилки, невдалі стилістичні звороти, близькі повторення тексту, дублювання інформації в таблицях і ілюстраціях, в окремих таблицях багато наведених даних. Зазначені зауваження не мають принципового характеру, не зменшують цінності наукового дослідження, носять формальний характер і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Потребують відповіді наступні дискусійні питання:

1. Якою є Ваша думка про необхідність виконання профілактичної диссекції центрального та бокового лімфатичних колекторів шиї? Чи дозволяє розроблений Вами метод об'єктивізувати показання для таких диссекцій?

2. Чи відзначалися у Ваших спостереженнях повторні операції щодо рецидивів метастазування в лімфатичні вузли шиї?

3. Як впливав обсяг шийних дисекцій на показники безрецидивного виживання в серії Ваших спостережень?

Висновки про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Курочкина Андрія Вікторовича на тему: «Обґрунтування об'єму лімфодисекції у хворих на диференційовані форми раку щитоподібної залози» є завершеною науковою працею, що за актуальністю проблеми, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладу принципів наукових положень, науково-теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. (зі змінами) «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а дисертант, з урахуванням виконання у повному обсязі освітньої складової освітньо-наукової програми та індивідуального плану наукової роботи, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:

професор кафедри хірургії та трансплантології
Національного університету охорони здоров'я
України імені П.Л. Шупика МОЗ України
доктор медичних наук, професор

А. Є. Коваленко



[Handwritten signature]