

## ВІДГУК

доктора медичних наук, професора кафедри онкології Харківського національного медичного університету, МОЗ України

Старікова Володимира Івановича

на дисертаційну роботу здобувача ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Курочкіна Андрія Вікторовича на тему: «Обґрунтування об'єму лімфодисекції у хворих на диференційовані форми раку щитоподібної залози»

### Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Рак щитоподібної залози входить в перелік десяти найбільш поширених злоякісних новоутворень. Згідно даних Global Cancer Statistics у 2020 році на дане злоякісне новоутворення захворіло 586000 осіб.

Запорукою гарного прогнозу для пацієнтів є радикально проведене хірургічне лікування. Проте, перед хірургами постає дилема вибору об'єму хірургічного втручання. Наявність метастазів у лімфатичних вузлах шийі, що визначаються клінічно або за допомогою УЗД, є показанням до шийної лімфатичної дисекції. Інша справа – наявність субклінічних метастазів, які неможливо визначити за допомогою існуючих візуалізаційних методик. Вважається, що ураження лімфатичних вузлів шийі з II по V рівні по Роббіну є незалежним фактором ризику негативного прогнозу у пацієнтів.

Позиція західних керівництв, зокрема NCCN (Національної загальної онкологічної мережі) та ESMO (Європейського товариства клінічної онкології) дещо відрізняється від східних (JSTS – Японського товариства хірургії щитоподібної залози та JAES – Японського товариства ендокринних хірургів). Відповідно до рекомендацій західних керівництв, дисекція лімфатичних вузлів проводиться лише у випадках, коли метастази діагностуються клінічно. Профілактична центральна та бічна шийна дисекція не рекомендується. Східні керівництва, навпаки, рекомендують виконання тотальної тиреоїдектомії та центральної шийної дисекції та навіть функціональної бічної лімфатичної дисекції, оскільки це зменшує ризик локорегіонарного рецидиву.

**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, які були розділені на 2 групи. 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 Стюдента. 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 шийі, 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 Курочкіна 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.**

За результатами дослідження 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, поширеність «стрибаючих» метастазів. 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. Знайшло подальшого розвитку дослідження процесів патологічної біомінералізації в лімфатичних вузлах пацієнтів, хворих на рак щитоподібної залози, елементний та структурно-фазовий склад кальцифікатів.

### **Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження.**

Запропонований метод біопсії сторожових лімфатичних вузлів з використанням толуїдинового синього доступний та точний. 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. 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 ший, 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.

**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.

«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.**

Принципових зауважень до дисертації немає. Але слід відзначити, що в розділ «Огляд літератури» було б логічно почати з актуальності проблеми місцевих рецивів раку щитоподібної залози та їх профілактики, а не з дослідження лімфатичних вузлів з тулуїдиновим синім. У тексті дисертації зустрічаються окремі невдалі словосполучення та стилістичні помилки. Зазначені недоліки не впливають на загальне позитивне оцінювання роботи і не знижують її наукової цінності.

У межах наукової дискусії хотілось би поставити наступні запитання:

1. Яке діагностичне або прогностичне значення має патологічна біомінералізація у вигляді псамомних тілець?
2. Які переваги та недоліки має, запропонований вами, метод дослідження лімфатичних вузлів з тулуїдиновим синім перед радіоізотопним методом дослідження лімфовузлів?
3. Чим обумовлений такий великий відсоток (30%) знайдених метастатичних лімфовузлів після гістологічного дослідження у обстежених хворих, в той час як до операції їх не діагностували?


### **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. «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».

**ОФЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:**

професор кафедри онкології Харківського національного медичного університету, МОЗ України, доктор медичних наук, професор

  
Ірина Балабайченко  
В. І. Старіков