

ВІДГУК

офіційного опонента кандидата медичних наук, старшого наукового співробітника Нечая Олександра Павловича про дисертацію Ткачук Ніни Петрівни на тему «Профілактика післяопераційних рецидивів у хворих на вузлові форми зоба», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.014 Буковинського державного медичного університету МОЗ України, що утворена Наказом МОН України № 342 від 19.03.2021 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – медицина (14.01.03 – хірургія), 22 – охорона здоров'я

1. Ступінь актуальності обраної теми. Щороку в нашій державі кількість хворих на вузлові форми зоба зростає практично на 10%. За даними ВООЗ поширеність клінічно безсимптомних вузлів щитоподібної залози у йододефіцитних регіонах світу залежно від тяжкості йододефіциту сягає від 20 до 76% серед популяції, а в районах з достатньою кількістю йоду – 4-7% осіб, при ультразвуковому дослідженні – вузли в щитоподібній залозі виявляються за різними даними у 19-50% і навіть до 75% населення.

Проблема вузлового еутиреоїдного зоба, який сам по собі не є важким захворюванням, за виключенням деяких випадків, викликає цілий ряд невирішених питань щодо його діагностики, лікування та й загального усвідомлення як патології. На сучасному етапі розвитку ендокринної хірургії для успішного лікування вузлових утворень щитоподібної залози насамперед необхідно мати адекватну інформацію про їх морфологічну структуру, адже саме цитологічно підтверджений діагноз є основою для вибору адекватного обсягу операційного втручання.

Основним методом діагностики новоутворень щитоподібної залози вважається тонкоголкова аспіраційна пункцийна біопсія. Проте, незважаючи на високу діагностичну інформативність методу, нажаль ми не можемо отримати повну інформацію стосовно того, як поводитиме себе пунктиване утворення в майбутньому. Тому сучасні методи імуногістохімії дедалі

частіше використовуються для встановлення молекулярно-генетичних механізмів розвитку пухлин ЩЗ та оцінки прогнозу захворювання. Найбільш інформативними діагностичними маркерами для щитоподібної залози вважають Ki-67, p53. Ki-67 – найбільш специфічний маркер клітинної проліферації, а функція p53 полягає у запуску апоптозу. Даний метод діагностики є високоінформативним у диференційній діагностиці між доброкісними та злоякісними новоутвореннями та прогнозом щодо рецидиву останніх. Проте варто відмітити, що весь комплекс сучасної передопераційної діагностики пацієнтів із вузловим зобом, в тому числі тонкоголковааспіраційнапункційна біопсія з цитологічним дослідженням пунктату та імуногістохімічні дослідження, загалом зосереджені на стратифікації онкологічного ризику, у чому на сьогодні досягнуто достатньо високого ступеня точності, в той час коли проблема доброкісних вузлових утворень щитоподібної залози залишається поза увагою. З огляду на те, що основним методом лікування вузлових утворень в щитоподібній залозі є операція, питання встановлення ризику рецидиву при даній нозології є особливо важливим, перш за все враховуючи стійку тенденцію до збільшення її поширеності.

Проблема рецидивного зоба є особливою для ендокринних хірургів, адже найбільша кількість післяопераційних ускладнень, відзначається саме при виконанні повторних операцій на щитоподібній залозі.

Виходячи з наведеного можна констатувати, що актуальність теми дисертаційного дослідження не викликає сумніву, вона є важливою, перспективною та соціально значимою, оскільки профілактика рецидиву вузлових форм зоба дозволить зменшити кількість повторних операційних втручань на щитоподібній залозі та покращити якість життя пацієнтів.

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

Дисертаційна робота Ткачук Ніни Петрівни є фрагментом комплексної теми «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (шифр теми

за зведенним планом НДР 0117U002353) і виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Буковинського державного медичного університету. Дисерантка є співвиконавцем цієї роботи.

3. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна, повнота викладу в опублікованих працях.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, забезпечується репрезентативним обсягом обстеження (96 хворих на вузлові форми зоба, у тому числі 30 пацієнтік із рецидивним зобом, які обстежені у динаміці, 20 практично здорових осіб для дослідження гормональної функції щитоподібної залози і аутопсійний матеріал, отриманий від 20 померлих жінок, які не мали захворювань щитоподібної залози для морфологічних досліджень). Завдяки цьому було ефективно продемонстровано динаміку досліджуваних показників та вивчено їх роль в процесі рецидиву вузлового зоба. Ефективність запропонованого способу лікування було перевірено на 150 хворих на вузловий зоб.

До аналізу залучено достатню кількість сучасної літератури – 313 джерел, переважно іноземних авторів (187), що дало підстави глибоко вивчити тему дисертації, деталізовано написати розділ «Огляд літератури». Автором використано сучасні високоінформативні методи досліджень, обрані відповідно до мети та поставлених завдань. В основі аналізу результатів лежить ретельне статистичне опрацювання даних за допомогою різних статистичних методів та програм. Використані методики є раціональними, відображають сучасний методичний рівень досліджень, що дозволило автору отримати вірогідні результати та дійти до обґрунтованих висновків.

У цілому методологічний підхід та дизайн дослідження є коректними, що дозволило автору сформулювати достатньо аргументовані та доведені висновки.

Порівнюючи результати дисертаційної роботи та відомі, за аналізом літератури дані, можна дійти висновку про наявну наукову новизну роботи,

яка ґрунтуюється на вперше отриманих наукових даних щодо комплексної порівняльної оцінки критеріїв гормонального статусу, даних морфологічних, гістохімічних, цитохімічних, імуногістохімічних та імуноцитохімічних досліджень у хворих на вузловий евтиреоїдний зоб з рецидивним та безрецидивним його перебігом. Автором вперше доведено високу проліферативну активність в тканині рецидивного зоба завдяки імуногістохімічному та імуноцитохімічному дослідженню щодо змін індексу білка Ki-67 у тироцитах. Дисертанткою уточнено наукові дані щодо асоціації між швидкістю росту вузлів в щитоподібній залозі та рівнем тиреотропного гормону, вільних форм тироксину та трийодтироніну, співвідношень між цими показниками, а також рівнем тиреоглобуліну та титром антитиреоїдних антитіл.

Автором вперше запропоновано спосіб прогнозування ризику розвитку рецидиву зоба після операції, шляхом комплексного оцінювання клінічних даних, лабораторних показників, результатів морфологічних і гістохімічних досліджень пунктатів щитоподібної залози в доопераційному періоді, що дозволяє виділяти групи низького і високого ризику. Крім цього вперше запропоновано діагностично-лікувальний алгоритм ведення хворих із вузловим зобом, який базується на розробленій прогностичній шкалі.

Основні положення дисертації викладені у 16 наукових працях, зокрема, у 5 статтях у наукових фахових виданнях України, 1 одноосібної статті в іноземному виданні, індексованому у наукометричній базі даних Scopus, а також тезах доповідей – у матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових конгресів і конференцій. Опубліковані праці свідчать про повноту викладу наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

4. Теоретичне і практичне значення одержаних результатів дослідження.

Отримані в роботі теоретичні дані щодо етіопатогенетичних особливостей рецидивного зоба стали фундаментом для створення науково обґрунтованого комплексного алгоритму лікування хворих на вузловий

евтиреоїдний зоб та нової шкали для оцінювання ймовірності розвитку рецидиву зоба, які мають безумовне практичне значення.

Одержані результати впроваджено дисеранткою в навчальний процес кафедри хірургії №1 та №2 Буковинського державного медичного університету, а також використовуються при наданні допомоги хворим із вузловими формами зоба в Обласному комунальному некомерційному підприємстві «Чернівецька обласна клінічна лікарня», що засвідчено відповідними актами впровадження.

5. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Структура дисертації є традиційною. Основний текст викладено на 147 сторінках комп'ютерного машинопису, робота ілюстрована 28 таблицями та 53 рисунками. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу з матеріалами та методами дослідження, чотирьох розділів власних досліджень з викладом одержаних результатів, розділу аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел (313 посилань, з них 126 кирилицею і 187 латиною).

За структурою дисертаційна робота Ткачук Н.П. відповідає існуючим вимогам МОН України. Назва дисертації відповідає її суті. Анотація написана згідно з вимогами, містить інформацію про основні положення дисертаційної роботи.

Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані.

Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних та висновками відображають важливу і повноцінно викладену дисертаційну роботу. Кожний розділ завершується коротким підсумком, в якому узагальнюється викладений матеріал, а також прикріплюються публікації результатів розділу.

У розділі «Вступ» Ткачук Н.П. наводить аргументи щодо актуальності обраної теми дисертації, чітко формулює мету і завдання дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукову новизну та практичне значення

роботи, вказує апробацію результатів дослідження й інформацію про її об'єм і зміст.

У розділі «Огляд літератури» проведено детальний аналіз сучасного стану проблеми діагностики та лікування вузлового зоба, а також звернено значну увагу на проблему профілактики рецидивного зоба з відображенням не вивчених питань і обґрунтування необхідності подальших досліджень у цьому напрямку. Таким чином, можна підсумувати, що розділ написаний грамотно та відображає високе вміння аналізувати наукові дані, більшість з яких роботи іноземних авторів.

У розділі «Матеріал та методи дослідження» наведено використані у роботі методики та діагностичні процедури, як загальноприйняті, так і сучасні. Цей розділ складається із двох підрозділів. У першому описано клінічну характеристику хворих та дизайн дослідження, а другий присвячений опису використаних методів дослідження. окрему увагу звертає на себе комплексний підхід до обстеження хворих, а також методологічно коректний підхід до обробки матеріалу та аналізу отриманих результатів, що дозволило дисертантці отримати статистично значущі дані.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений особливостям тиреоїдного гомеостазу у хворих на вузловий евтиреоїдний зоб з рецидивним та безрецидивним його перебігом. В першій частині цього розділу наведено порівняльна ретроспективна характеристика динаміки тиреоїдних показників у хворих із рецидивним зобом починаючи із моменту першої до повторної операції. В другій частині цієї глави пошукачем наведений порівняльний аналіз гормональних змін, який дозволив цілком доказуємо підсумувати, що у пацієнтів із рецидивним зобом та із вузловим зобом із швидким ростом відбуваються схожі зміни, а саме активація гіпоталамо-гіпофізарної системи, яка у свою чергу запускає каскад стимуллювальних впливів на тиреоїдну тканину та зумовлює її розростання, а також порушення периферичної активності тиреоїдних гормонів.

Проведений автором аналіз дозволив підсумувати, що найперспективнішими критеріями, які можуть бути включені у шкалу для

прогнозування виникнення рецидивів вузлового зоба є рівень тиреотропного гормону, вільного трийодтироніну, сумарний тиреоїдний індекс, а також ультразвукові критерії, такі як: темп росту щитоподібної залози та вузлових утворень.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений гістопатологічним та цитопатологічним особливостям щитоподібної залози при різних варіантах вузлового зоба. Матеріал цього розділу добре ілюстрований.

Автором описані зміни взаємовідношення між трьома основними тканинними елементами щитоподібної залози – паренхіма (тироцити), строма щитоподібної залози (включно сполучну тканину та кровоносні судини), колоїд (видимий продукт діяльності тироцитів). Крім цього була проведена оцінка змін морфометричних параметрів тиреоїдних фолікулів, зокрема, відсотку фолікулів з колоїдом, середнього діаметру фолікулів, коефіцієнту варіації середнього діаметру фолікулів. Звертає на себе увагу, що у роботі особлива увага надається параметрам, які можливо обрахувати на цитологічному матеріалі, що є особливо актуальним.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячений гістохімічним, цитохімічним, імуноцитохімічним та імуногістохімічним особливостям щитоподібної залози при різних варіантах вузлового зобу, який є надзвичайно важливим та цінним в науковому та практичному аспекті. Розділ також гарно і інформативно ілюстровано. В даному розділі викладено особливості змін показників, які сформували основу розробленого автором діагностично-лікувального алгоритму. Серед таких передусім хотілося б відмітити маркери Ki-67 та p53, визначення яких дозволяє суттєво збільшити об'єктивність оцінювання ризику рецидиву вузлових форм зоба.

Розділ шість важливий в практичному значенні має два підрозділи. Перший виступає своєрідним дослідженням зв'язку змін показників, які було наведено у попередніх розділах з виникненням рецидиву, що дозволило відібрати найінформативніші з них для напрацювання вірогідної прогностичної шкали. В другому підрозділі наводиться запропонована дисертанткою тактика лікування хворих на вузлові форми нетоксичного зоба,

в ньому наводиться алгоритм, який відображає основні принципові етапи діагностично-лікувальних заходів. Його застосування дозволяє диференційовано обирати необхідний обсяг заходів на всіх етапах лікування на основі обґрунтованого виділення груп ризику.

Пошукач відмічає, що застосування напрацьованого методу, окрім суто діагностичного значення, створює передумови для стандартизації, яка дозволила би адекватно вибирати оптимальну тактику лікування, а у випадку наявності показань до операції - обґрунтовано вибирати її обсяг. Діагностична точність шкали перевірена на навчальній вибірці, котру утворили 150 хворих.

В розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» автор проводить підсумкове узагальнення отриманих ним результатів дослідження.

Висновки дисертації науково обґрунтовані, викладені чітко та віддзеркалюють основний зміст одержаних результатів, відповідають поставленим завданням та логічно випливають із результатів проведеної роботи.

Наведений список використаної літератури переважно містить джерела останніх 5-ти років та складений в алфавітному порядку відповідно до існуючих вимог.

6. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці:

Запропонований автором діагностично-лікувальний алгоритм ведення хворих на вузлову патологію щитоподібної залози може бути впроваджений в спеціалізованих хірургічних стаціонарах. Для ендокринологів важливою є рекомендація, щодо доцільності динамічного спостереження за хворими з доброкісними вузлами в щитоподібній залозі та підтримки цільового рівня тиреотропного гормону як для пацієнтів, у кого немає показань до хірургічного лікування, так для тих, хто переніс органозбережні операції на щитоподібній залозі.

7. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача:

У процесі рецензування дисертації принципових зауважень не виникло. У роботі наявні окремі стилістичні неточності, але вони не впливають на сутність отриманих результатів та текстовий виклад матеріалів за темою. Дані зауваження не носять принципового характеру та не позначаються на високій оцінці проведеного Ткачук Н.П. дисертаційного дослідження.

Для продовження наукової дискусії прошу дисертантку дати відповідь на наступні запитання:

1. Чому Ви вирішили досліджувати саме оптичну густину забарвлення на загальний білок у цитоплазмі тироцита та R/B коефіцієнт?
2. В чому полягає різниця між апоптотичним індексом та індексом p53?

8. Відсутність (наявність) порушень академічної добросередності.

Під час рецензування матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій ознак порушення академічної добросередності, а саме академічного plagiatu, самопlagiatu, фабрикування та фальсифікації даних, виявлено не було. Дисертаційна робота є самостійною оригінальною працею та не містить порушень академічної добросередності.

9. Висновок про відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії».

Дисертація Ткачук Н.П. на тему «Профілактика післяопераційних рецидивів у хворих на вузлові форми зоба», виконана під керівництвом д.мед.н., професора Білоокого В.В., є закінченою науково-дослідною роботою, у якій отримані нові, науково обґрунтовані результати, які розв'язують для хірургії конкретне завдання – оптимізація діагностики та лікування вузлових форм зоба з метою профілактики рецидиву.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів та висновків дисертаційна робота

«Профілактика післяопераційних рецидивів у хворих на вузлові форми зоба», повністю відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», які представляються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), та повністю відповідає п.10 «Вимог до рівня наукової кваліфікаційної роботи» «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06.03.2019 року, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, за спеціальністю 222 – Медицина, спеціалізацією 14.01.03 – хірургія, а її автор Ткачук Ніна Петрівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент,

завідувач відділення патології

Українського науково-практичного центру

ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних

органів і тканин МОЗ України,

к.мед.н., старший науковий співробітник

О.П. Нечай

Ліцпес О.П. Нечай застбужу
сторонній інспектор з кадрів  Патронально