

## РЕЦЕНЗІЯ

**кандидата медичних наук, доцента кафедри патологічної анатомії  
Сумського державного університету**

**Линдіна Миколи Сергійовича**

**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.**

Останні 30 років у більшості країн світу спостерігається швидке зростання рівня захворюваності та відносно стабільний рівень смертності від раку щитоподібної залози. Згідно даних Global Cancer Statistics у 2020 році на дане злоякісне новоутворення захворіло 586000 осіб, що дозволило зайняти дев'яте місце в структурі злоякісних новоутворень.

Папілярний та фолікулярний типи раку щитоподібної залози є найбільш поширеними та складають більше 90% від загальної кількості випадків. На момент встановлення діагнозу метастази в лімфатичних вузлах ший діагностують у 30-80% пацієнтів. Такому контингенту хворих показане виконання терапевтичних лімфатичних дисекцій. Проте, предметом дискусії багатьох вчених є об'єм хірургічного втручання, необхідний для ефективного лікування пацієнтів із субклінічними метастазами у шийний лімфатичний колектор. У проведених дослідженнях було доведено, що ураження лімфатичних вузлів ший з II по V рівні по Роббінсу, великі розміри первинної пухлини та поширення за межі капсули щитоподібної залози є незалежними факторами ризику негативного прогнозу у пацієнтів.

Позиція західних керівництв, зокрема NCCN (Національної загальної онкологічної мережі) та ESMO (Європейського товариства клінічної онкології) [10] дещо відрізняється від східних (JSTS – Японського товариства хірургії щитоподібної залози та JAES – Японського товариства ендокринних хірургів). Відповідно до рекомендацій NCCN та ESMO, дисекція лімфатичних вузлів

проводиться лише у випадках, коли метастази діагностуються клінічно. Профілактична центральна та бічна шийна дисекція не рекомендується. Японське товариство ендокринних хірургів, навпаки; рекомендує виконання тотальної тиреоїдектомії та центральної шийної дисекції, оскільки саме такий об'єм оперативного втручання здатний зменшити ризик регіонарних рецидивів. Інші дослідники застосовують ще більш радикальний підхід та вважають, що необхідно ретельніше обстежувати бічний лімфатичний колектор з метою виявлення субклінічних метастазів та виконувати функціональну бічну лімфатичну дисекцію, що включає рівні від II до V по Роббінсу.

Тому, дане дисертаційне дослідження, що обґрунтовує вибір об'єму лімфодисекції, має вагоме теоретичне та практичне значення.

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

Дисертаційне дослідження виконане згідно з планом наукових досліджень кафедри онкології та радіології Науково-навчального 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 з раком щитоподібної залози.

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

Для дослідження було відібрано 187 хворих на РЩЗ, що достатньо для обґрунтованого статистичного аналізу. Пацієнти були розподілені на дві групи: група А (123 пацієнти, 65,7%), учасники якої не мали макроскопічних метастазів у лімфатичних вузлах ший та підлягали тотальній тиреоїдектомії, центральній та бічній дисекції ший; група Б (64 пацієнти, 34,3%), учасники якої не мали макроскопічних метастазів у лімфатичні вузли ший, підлягали тотальній тиреоїдектомії та центральній дисекції ший. Пацієнти були включені в групи А та Б за критеріями подібності віку та статі. У процесі роботи над

дисертаційним дослідженням оцінювалася ефективність 1% розчину толуїдинового синього у якості блакитного барвника для виконання біопсії сторожових лімфатичних вузлів. Також порівнювалася частота розвитку ускладнень в залежності від виконання різного за об'ємом оперативних втручань.

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 ший, 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.

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.

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.**

За результатами дослідження вперше було оцінено ефективність застосування 1% розчину толуїдинового синього у якості блакитного барвника

для біопсії сторожових лімфатичних вузлів у пацієнтів з раком 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. Вперше розроблений алгоритм визначення об'єму лімфатичної дисекції, спираючись на результати біопсії сторожових лімфатичних вузлів та дані про локалізацію первинної пухлини. Під час проведення дослідження проаналізована частота розвитку ускладнень після виконання різних за об'ємом оперативних втручань. Вперше були досліджені процеси патологічної біомінералізації в лімфатичних вузлах пацієнтів з раком щитоподібної залози, а також елементний та структурно-фазовий склад кальцифікатів.

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

Запропонований метод біопсії сторожових лімфатичних вузлів з використанням толуїдинового синього є точним та доступним. Даний контраст не поступається іншим блакитним барвникам (метиленовому синьому, ізосульфану синьому, Patent Blue V), а навіть навпаки, переважає їх по таким параметрам, як показник виявлення, чутливість, специфічність, частка хибно негативних результатів, алергенність, що є основними показниками ефективності контрасту. Отримані результати дослідження дозволяють нам рекомендувати толуїдиновий синій у рутинній практиці під час виконання оперативних втручань у пацієнтів з раком щитоподібної залози.

Дослідження особливостей регіонарного метастазування, поширеності «стрибаючих» метастазів та визначення залежності процесу метастазування від локалізації первинної пухлини дозволили розробити діагностичний алгоритм для визначення об'єму лімфатичної дисекції у пацієнтів. Об'єм хірургічного втручання пропонується визначати на підставі даних про

локалізацію первинної пухлини та результатів біопсії сторожових лімфатичних вузлів.

Ознаки патологічної біомінералізації можуть бути суттєвим диференціально-діагностичним критерієм пухлин щитоподібної залози під час проведення ультразвукового та патогістологічного дослідження. Особливо це стосується пацієнтів з кальцифікатами лімфатичних вузлів шиї. В даному випадку лікарям потрібно мати онкологічну настороженість, оскільки мікрокальцинати є ознакою метастазування пухлини, зокрема папілярного раку щитоподібної залози. Лікарі-патоморфологи повинні враховувати, що наявність псамомних тілець під час біопсії сторожових лімфатичних вузлів є ознакою регіонарного метастазування.

Результати дослідження можуть бути використані в практичній діяльності онкологів, хірургів, патологоанатомів, ендокринологів, лікарів функціональної діагностики.

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 Науково-навчального Медичного інституту Сумського державного університету, онкології Харківського національного медичного університету. Результати дослідження використовують у лікувальній та діагностичній роботі Сумського обласного клінічного онкологічного центру.

**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.**

У дисертаційній роботі Курочкина Андрія Вікторовича на тему «Обґрунтування об'єму лімфодисекції у хворих на диференційовані форми раку щитоподібної залози» не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел

#### **Структура та зміст дисертації.**

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, відповідно Постанові 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»

Дисертацію викладено 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 автор всебічно обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, вказує новизну і практичне значення, формулює мету та завдання дослідження.

Розділ 1 «Огляд літератури» складається із двох підрозділів.

Перший розділ присвячено толуїдиновому синьому: історії застосування, сучасним трендам та перспективам. Другий висвічує діагностичне значення кальцифікації лімфатичних вузлів у пацієнтів з раком щитоподібної залози: механізм та молекулярну основу процесу. Третій розділ присвячений ознайомленню з особливостями регіонарного метастазування раку щитоподібної залози, його прогностичному значенню, техніці виконання біопсії сторожових лімфатичних вузлів. Огляд літератури закінчується бібліометричним аналізом наукової літератури про біопсію сторожових лімфатичних вузлів у пацієнтів з раком щитоподібної залози.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» автор дає детальний опис використаних методів дослідження та їх характеристику при виконанні експериментального дослідження.

Розділ 3 «Результати власних досліджень» складається із чотирьох підрозділів. Перший підрозділ присвячений аналізу тенденцій захворюваності та смертності від раку щитоподібної залози серед жителів Сумської області.

У другому підрозділі оцінюється значення толуїдинового синього для визначення сторожових лімфатичних вузлів у пацієнтів з раком щитоподібної залози та досліджується частота розвитку ускладнень у пацієнтів, що підлягали різним за об'ємом оперативним втручанням.

У третьому підрозділі вивчалися особливості регіонарного метастазування диференційованих форм раку щитоподібної залози та розроблений алгоритм вибору об'єму лімфодисекції в залежності від результатів біопсії сторожових лімфатичних вузлів та даних про локалізацію первинної пухлини.

У розділі 4 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувач провів ґрунтовний аналіз отриманих результатів дослідження, їх обговорення та порівняння з сучасними даними, отриманими іншими дослідниками.

Сформульовані 7 висновків, які логічно випливають з одержаних результатів, науково обґрунтовані, відповідають завданням дослідження.

Список використаних джерел охоплює 22 сторінки дисертації, який 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.**

До дисертаційної роботи є деякі зауваження, наприклад:

- Потрібно перевірити використання абревіатур. Наприклад рак щитоподібної залози, РЩЗ, рак ЩЗ.
- Висновки мають звучати більш стисло. Висновок 7 виглядає як рекомендація і дублюється у практичних рекомендаціях.
- Нумерація розділів дисертації незрозуміла. Має бути Розділ 3 з підрозділами.
- Обговорення завершується переривисто.
- Власні публікації краще надати після української версії анотації.

У порядку дискусії бажано б почути відповідь на такі питання:

- Чи потрібно у майбутньому робити алергічні проби перед використанням 1 % толуїдинового синього? Чому це не робили під час експерименту, коли не було даних про гіпотетичну алергізацію?
- Чи існують ще якісь локальні патології, в тому числі і в ЩЗ, при яких можуть зустрічатися різні типи кальцифікації у регіонарних лімфатичних вузлах? Чи це виключно унікальне явище, асоційоване з папілярним РЩЗ?
- Чи законно рекомендувати у практичну діяльність цей метод і як юридично буде складатися ситуація при виникненні ускладнень?



Зазначені питання не є принциповими і не зменшують науково-практичну цінність роботи.

**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 РЕЦЕНЗЕНТ:**

к.мед.н, доцент кафедри  
патологічної анатомії  
Сумського державного університету

М. С. Линдін

