

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри оториноларингології Дніпровського державного медичного університету Ковтуненка Олександра Васильовича на дисертаційну роботу Гладких Надії Олександрівни на тему «Підвищення ефективності преаналітичного етапу цитологічних технологій у діагностиці новоутворень щитоподібної залози» за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування», спеціалізація «Клінічна лабораторна діагностика» (медичні науки), що подається у спеціалізовану вчену раду ДФ 64.600.045 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України

**Актуальність теми дисертації.** Вузли щитоподібної залози є поширеною клінічною проблемою, яка зустрічається в ендокринній практиці. Станом на сьогодні їх розповсюдженість характеризується невпинним зростанням як у всьому світі, так і в нашій державі. Тимчасом, поглиблене вивчення вищезазначеної проблеми та розробка ефективних методів їх діагностики й лікування є одним із пріоритетних напрямів сучасної ендокринології.

Шляхом своєчасної об'єктивізації діагнозу на доопераційному етапі можливо зменшити кількість зайвих операцій із приводу численних доброякісних та безпечних для здоров'я новоутворень щитоподібної залози. Основною метою діагностичного алгоритму є диференціальна діагностика між доброякісними та злоякісними вузлами, а у випадку злоякісності — вибір оптимального хірургічного методу лікування.

Основним високочутливим та економічно ефективним методом доопераційної діагностики залишається тонкоголова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) під контролем ультразвуку з наступним цитологічним дослідженням. Оптимальним для проведення ТАПБ є залучення лікаря-цитолога для термінової мікроскопічної оцінки отриманого матеріалу. Слід додати, що застосування ультразвукового дослідження дозволяє підвищити діагностичну ефективність ТАПБ (уникати ділянок фіброзу, кальцифікації, кістозної дегенерації). Переваги пункції в її малій інвазивності,

можливості проведення процедури в амбулаторних умовах, швидкості виконання, відсутності ускладнень.

Результат цитологічного дослідження дозволяє визначити тактику ведення пацієнта, а саме: спостерігати, оперувати або лікувати консервативно. Однак метод має обмеження через гіпер чи гіподіагностику, які ґрунтуються на суб'єктивності лікаря-цитолога чи встановлення «невизначених» висновків (особливо стосовно фолікулярних неоплазій). Адже у 15-30 % випадків цитологічний висновок має характер ймовірності та сумнівності.

Слід зазначити, що питання діагностики, лікування та моніторингу вузлів щитоподібної залози мультидисциплінарне й вимагає своєчасного комплексного підходу через певні специфічні особливості патології.

У зв'язку з цим існує нагальна потреба в обґрунтованих комбінаціях методів лабораторного дослідження на етапі передопераційного періоду, що забезпечить удосконалення організації, стандартизації, уніфікації стратегій діагностики вузлових захворювань щитоподібної залози. Наразі збережена актуальність посилення ланки лабораторних інструментів на доопераційному етапі з мінімізацією потенційної шкоди від надмірності лікування у більшості пацієнтів. Розв'язати це питання можливо за допомогою впровадження діагностичного комплексу з метою оцінки прогнозу розвитку патологічного процесу щитоподібної залози для надання можливості клініцисту обрати адекватну тактику ведення пацієнтів з новоутвореннями щитоподібної залози.

На підставі вищезазначеного, тема дисертаційного дослідження Гладких Надії Олександрівни, метою якого було покращення ефективності лабораторного скринінгу новоутворень ЩЗ на основі запропонованого вдосконаленого комплексного підходу є актуальною та перспективною.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету МОЗ України та є фрагментом загальної теми науково-дослідної роботи з проблеми «Теоретичне обґрунтування й удосконалення діагностики та лікування у клініці внутрішніх хвороб з застосуванням лікарських засобів (препаратів) з природної сировини», №0116U004992 держреєстрації.

## **Наукова новизна одержаних результатів.**

Результати представленої дисертаційної роботи містять достатню кількість елементів наукової новизни. Зокрема, авторкою виконана сучасна оцінка чинного обсягу лабораторного обстеження з метою ранньої діагностики новоутворень щитоподібної залози з подальшим визначенням її недоліків та формуванням нагального положення щодо удосконалення відомих методів з одночасним використанням сучасних маркерів.

Дисертанткою впроваджений триетапний принцип комплексної діагностики новоутворень щитоподібної залози, який поєднував сучасні лабораторні дослідження з їх оцінкою, що ініціювало визначення предикторів для кожної цитологічної категорії.

Загалом доповнено наукові дані вивчення факторів ризику новоутворень щитоподібної залози за даними проведеного ROC-аналізу. Виявлена залежність між лабораторними показниками загальноклінічного аналізу крові, тиреоїдного профілю у межах референтних величин та прогнозуванням ризику розвитку новоутворень щитоподібної залози. Надалі лабораторна оцінка гормонів щитоподібної залози була доповнена своєчасною оцінкою тиреоїдних індексів.

Визначена пряма кореляційна характеристика рівня раково-ембріонального антигену у сироватці крові та патологічним процесом у щитоподібній залозі.

Авторкою впроваджена комбінована імуноцитохімічна панель, до складу якої входять дані експресії E-кадгерину, цитокератину-19, тиреоглобуліну, тиреоїдного фактору транскрипції-1 з їх детальною оцінкою.

Запропоновано використання комбінованої моделі в передопераційному періоді, що поєднує широко застосовані в клінічній практиці методи обстеження з уточненими значеннями їх порогових величин та імуноцитохімічної панелі для ранньої діагностики новоутворень щитоподібної залози.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота є завершеною науково-дослідною роботою, виконаною на сучасному методичному рівні. Дизайн дослідження чіткий, логічний, продуманий і не

викликає зауважень. До дослідження включено за результатами ультразвукового методу 60 пацієнтів з EU-TIRADS-4 категорією. Три групи сформульовані згідно з класифікацією Bethesda System. У роботі було використано всі необхідні методи дослідження – проточна цитометрія, імунохемілюмінесцентний, цитологічний, імуноцитохімічний. Методи досліджень, що використані у роботі, є сучасними, інформативними та адекватними до поставлених завдань.

Реалізуючи мету та завдання дисертаційного дослідження, його авторка використовувала цілу низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Здобувачкою була проведена аналітико-синтетична обробка отриманих даних, сформульовані основні положення, висновки, практичні рекомендації, підготовка та оформлення наукових статей, тез, актів впровадження, які відображають основні наукові результати та положення дисертаційної роботи.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно до сучасних вимог із використанням методів кореляційного аналізу за допомогою пакетів програм Libre Office та R, версія 3.6.3, MedCalc v.14.8.1. та Microsoft Excel 2016 (Microsoft).

Все вищезазначене дає підстави вважати, що дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні, а її положення є в достатньому ступені обґрунтованими та перевіреними.

**Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що вносяться на захист.**

Здобувачем Гладких Н.О. з консультативною участю керівника обрано напрям дослідження, сформульовано мету та визначені завдання. Авторка особисто провела інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних джерел щодо сучасного стану проблеми передопераційної діагностики новоутворень щитоподібної залози.

Здобувачка самостійно обрала методи та виконувала лабораторні дослідження, а також провела математико-статистичну обробку отриманих результатів їх аналіз та узагальнення, на основі чого сформульовано висновки та практичні рекомендації. Дисертанткою самостійно написано всі розділи наукової роботи.

### **Аналіз повноти висвітлення результатів дисертації, кількість наукових публікацій.**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, в тому числі 4 статі, з них 1 у наукових фахових виданнях України, 1 у науковому виданні країни, що входить до Європейського Союзу та 2 у виданнях, що входять до наукометричної бази Scopus та 7 публікацій – у матеріалах вітчизняних і міжнародних наукових конгресів, з'їздів та конференцій. Перераховані публікації достатньою мірою відображають основні інновації та запропоновані в роботі теоретичні та практичні рекомендації.

Основні положення дисертації оприлюднені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я» (м. Запоріжжя, 26 – 27 жовтня 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 4 – 6 листопада 2020 р.), міждисциплінарній науково – практичній конференції з міжнародною участю «Science, Education, Innovation: Topical issues and modern Aspects» (Tallinn, Estonia, December 16 – 18, 2020), міжнародно-практичній конференції «Потенціал сучасної науки» (м. Київ, 23 – 24 січня 2021 р.), міжнародній науково-теоретичній конференції «The driving force of science and trends in its development» (January 29, 2021, Coventry, United Kingdom), міжнародній науково-практичній конференції «International Scientific and Practical Conference» (February 2 – 5, 2021, Lisbon, Portugal, 2021).

### **Оцінка змісту і оформлення роботи.**

Дисертаційна робота Гладких Н.О., що викладена літературною українською мовою, налічує 189 сторінки машинописного тексту та складається з анотації, вступу, огляду літератури, загальної характеристики пацієнтів та методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків, списку використаних джерел, що містять 258 джерел, з яких 6 – вітчизняних, 252 – іноземних. Дисертацію збагачено 21 таблицею та проілюстровано 30 рисунками.

Тема дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. Всі розділи наукової роботи за своєю суттю повноцінно відображають об'єм та глибину проведеної роботи та об'єктивність одержаної інформації. Дисертанткою чітко вказано щодо адекватності використаних наукових методів, відображено достойну наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, а також наведено дані про структуру, обсяг дисертації та зв'язок роботи з науковими програмами, висвітлено обсяг апробації результатів дисертаційного дослідження та вагомий особистий внесок здобувача.

У **вступі** дисертаційної роботи чітко сформульовано мету та 6 завдань відповідно до предмета та об'єкта дослідження. Автором добре аргументовано актуальність обраної теми дослідження, а саме поєднання використання сучасних лабораторних досліджень з обґрунтуванням їх доцільності.

**Анотація** викладена двома мовами. У стислому вигляді наведено конкретну інформацію щодо теми, змісту дисертації з висвітленням найважливіших результатів дисертаційного дослідження, як в достатньому обсязі відтворюють матеріали та положення роботи.

У кінці 3 – 5 розділів наведено перелік власних публікацій авторки, де презентовані матеріали відповідного розділу.

У **першому розділі** відображено обґрунтування вибору теми дослідження за результатами опрацювання вітчизняних і зарубіжних джерел в достатній кількості. Огляд літератури засвідчив достатній рівень обізнаності автора із сучасним станом досліджуваної проблеми. Даний розділ показав високий аналітичний потенціал Гладких Н.О., сучасне спрямування мислення дисертантки.

Літературний огляд має 4 підрозділи. Авторка роботи чітко резюмувала ті сторони проблеми, що залишились невирішеними або дискусійними, чітко визначила місце свого наукового дослідження у сучасній науці. Детально проаналізовані сучасні методи передопераційної діагностики новоутворень щитоподібної залози та її шляхи оптимізації упродовж 5 – 10 років. Огляд легко сприймається, оскільки написаний літературною українською мовою.

У **другому розділі** дисертанткою подано дизайн дослідження, висвітлено критерії включення та виключення, схарактеризовано групи хворих, змістовно представлені методи дослідження. Використані методи аналізу даних дозволяють у повному обсязі вирішити поставлену мету та завдання, що були поставлені у дослідженні. Статистичну обробку виконано коректно, сучасними методами із застосуванням критерію Шапіро-Уїлка, однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з апостеріорним порівнянням груп між собою за критерієм Tukey (HSD); в інших випадках – медіану (Me), міжквартильний розмах (25-75 %), непараметричний аналіз Kruskal-Wallis ANOVA (H) з наступним Multiple Comparisons (MC). Порівняння відносних показників проводили за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ) і двостороннім точним критерієм Фішера (Fisher's Exact Test). Наявність взаємозв'язку між факторами визначали за критерієм  $\chi^2$  і коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена (r). Також проводився ROC-аналіз з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) та операційних характеристик (чутливість, специфічність) з 95 % довірчим інтервалом (95 % ДІ).

**Третій розділ** показує повною мірою фактори ризику новоутворень щитоподібної залози та їх прогностичне значення для цитологічного дослідження. Достатньо уваги приділено вагомості використання анкетно-опитувального методу на етапі передопераційної діагностики з детальною характеристикою кожного фактору.

У **четвертому розділі** дисертантка дуже уважно описує отримані результати загальноклінічного аналізу крові, дослідження рівня раково-ембріонального антигену та тиреоїдного профілю для тематичних хворих, які сформовані відповідно до цитологічної категорії Bethesda System. Для кількісних показників сформовані порогові значення. Після детального аналізу тиреоїдного профілю розраховані допоміжні індекси (тиреоїдний індекс та індекс прогресуючої периферичної конверсії), що сформували гіпотези стосовно функціонального стану щитоподібної залози.

У **п'ятому розділі** роботи авторка вказує на результати використання імуноцитохімічного дослідження та розцінює рівень експресії кожного маркеру. Цей розділ підсилений мікрофотографіями, рисунками, таблицями. Обґрунтована значущість використання комбінованої імуноцитохімічної панелі на передопераційному етапі.

Аналіз власних отриманих даних в ході проведення дослідження висвітлюється в розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження». Отримані результати було у порівнянні з результатами інших авторів та дослідників. У цьому розділі здобувач наголошує на власних результатах у порівнянні з даними, отриманими іншими дослідниками, що вивчали дану тему. Дисертантка чітко і лаконічно обґрунтовує причини отриманих розбіжностей у порівнянні з іншими дослідженнями, а також відстоює та обґрунтовує власні результати, демонструючи наукову кваліфікацію та професійну зрілість дисертантки.

**Висновки** у кількості 6-ти обґрунтовані, цілком відповідають отриманим результатам дослідження та поставленій меті та завданням роботи. Вони зроблені на основі фактичного матеріалу з обов'язковим урахуванням статистичної достовірності, а отже не викликають сумнівів.

#### **Практичні рекомендації.**

Дисертанткою було теоретично та практично обґрунтовано необхідність залучення лабораторних досліджень для забезпечення диференційованого підходу до передопераційної діагностики новоутворень щитоподібної залози.

Отримані результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику у міській лікарні № 9, місто Кам'янське та в Комунальному некомерційному підприємстві «Павлоградська центральна районна лікарня» Вербківської сільської ради та використовуються в навчальному процесі на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету МОЗ України.

**Дані про відсутність текстових запозичень і порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).**

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації Гладких Н.О. можна стверджувати, що ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації у даній роботі не виявлено. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням дисертантки, а всі цитовані наукові результати інших науковців супроводжуються посиланням на їх авторів і джерела опублікування.



**Список використаних джерел** оформлений правильно та відповідно до вимог МОН України. Основна частина джерел вітчизняних і зарубіжних авторів сучасні (за останні 5-10 років).

**Зауваження.** Захворювання та новоутворення ЩЗ дуже розповсюджена патологія, та для об'єктивізації результатів не було б складністю включити в групи дослідження більш 60 пацієнтів. Однак зазначене зауваження не знижує загальний високий рівень виконаної роботи.

**Також хочеться поставити ряд запитань, які мають наукове значення та можуть стати напрямком подальшої роботи з даної проблематики:**

1. Вами доведено прогностична вагомість тютюнопаління як шкідливого фактору розвитку злоякісних новоутворень ЩЗ, чи було Вами досліджено залежність терміну тютюнопаління пацієнтів та вірогідність виникнення злоякісних пухлин?
2. Ви обгрунтовуєте кореляційні зв'язки показників загальноклінічного аналізу крові з патологією ЩЗ, як ви при цих висновках враховували багато факторів супутнього стану та патологій що впливають на ці показники?
3. У багатьох дослідженнях доведено зв'язок рівня РЕА з колоректальним раком, ви виявили кореляційні зв'язки з онкологією ЩЗ, чим на Вашу думку це може бути обумовлено?
4. Після проведеного вами оригінального сучасного комплексного дослідження у пацієнтів 2 групи з підозрою на злоякісне новоутворення ЩЗ ви отримуєте відповідь та з'ясовуєте характер утворення. На основі цих результатів ви їх переводите до 1 чи 3 групи? Які це саме результати?

#### **Відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Гладких Надії Олександрівни на тему: «Підвищення ефективності преаналітичного етапу цитологічних технологій у діагностиці новоутворень щитоподібної залози», виконана в Харківському національному медичному університеті під керівництвом д.мед.н., професорки Залобовської О.І., є завершеним науковим дослідженням, у якому отримано нові обгрунтовані результати для розв'язання завдання клінічної лабораторної діагностики.

За своєю актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота «Підвищення ефективності преаналітичного етапу цитологічних технологій у діагностиці новоутворень щитоподібної залози» відповідає вимогам пункту 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою кабінету міністрів України №167 від 6 березня 2019 року, які пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування», спеціалізація «Клінічна лабораторна діагностика» (медичні науки) та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом Міністерства освіти та науки України від 12.01.2017 року №40, та її авторка – Гладких Надія Олександрівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування», спеціалізація «Клінічна лабораторна діагностика» (медичні науки).

**Офіційний опонент:**

завідувач кафедри оториноларингології

Дніпровського державного медичного університету,

д.мед.н, професор

