

ВІДГУК

офіційного опонента, члена-кореспондента Національної академії медичних наук, доктора медичних наук, професора

ЧУМАКА Анатолія Андрійовича на дисертаційну роботу на здобуття наукового ступеня доктора філософії 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. Неухильне збільшення вузлової патології щитоподібної залози в Україні з відомих та невідомих причин зосереджує увагу лікарської спільноти в аспекті ранньої діагностики, що дозволяє своєчасно обрати тактику лікування або спостереження для пацієнта. Основні завдання для передопераційної діагностики полягають в тому, щоб своєчасно виявити вузли, які потребують негайного хірургічного втручання, та зменшити загальну частоту тиреоїдектомії серед пацієнтів із доброякісним процесом щитоподібної залози.

Ультразвукове дослідження з тонкоголковою аспіраційною пункційною біопсією та цитологічне дослідження – ефективні та надійні інструменти для оцінки вузлів щитоподібної залози, які наразі вважаються «золотим стандартом» передопераційної діагностики. В той самий час вони мають обмеження через зростання серед них числа як хибнонегативних, так і хибнопозитивних результатів, що зумовлює в майбутньому емоційні, соціальні та фінансові ризики для пацієнта. Зазначене не тільки актуалізує проблемність питання поліпшення передопераційної діагностики, але й мотивує до необхідності поглибленого вивчення диференціювання окремих лабораторних показників при новоутвореннях щитоподібної залози.

Одним з перспективних напрямків розв'язання цього питання є розробка та впровадження комбінованого лабораторного підходу до забезпечення моніторингу з метою прогнозування ризику злоякісності в щитоподібній залозі.

Адже саме лабораторна діагностика поєднує в собі стандартизовані методи для оцінки функціонального стану щитоподібної залози та ініціює персоніфікований підхід з мінімізацією потенційної шкоди від надмірності лікування у більшості пацієнтів.

Підеумовуючи вищенаведене, вважаю, що робота є актуальною та має підґрунтя для подальших досліджень. Вищевикладене визначає актуальність і вагомість теми дисертаційної роботи Гладких Надії Олександрівни на тему «Підвищення ефективності преаналітичного етапу цитологічних технологій у діагностиці новоутворень щитоподібної залози».

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

Дисертаційна робота виконана згідно з комплексним планом наукових досліджень Харківського національного медичного університету МОЗ України та є складовою частиною 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 держресстрації.

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

Дисертаційна робота Гладких Надії Олександрівни виконана на сучасному науково-методичному й методологічному рівні з використанням комплексу сучасних імунохімічних, цитологічних, імуноцитохімічних, соціологічних, статистичних методів дослідження.

Мета, завдання дослідження, об'єкт і предмет дослідження визначені конкретно та чітко. Для досягнення мети та вирішення пов'язаних з нею завдань авторка використовувала сучасні методи лабораторної діагностики з застосуванням описового моделювання, структурно-логічного, бібліосемантичного та компаративного аналізу.

Матеріали дисертації ґрунтуються на результатах лабораторного дослідження, проведеного з використанням електрохемілюмінесцентного

методу, проточної цитометрії, імуноцитохімічного дослідження, проведеного за участю 60 пацієнтів з вперше встановленою EU-TIRADS 4 категорією.

Інформативність комплексу методів дослідження, використаного у роботі, а також об'єм отриманого матеріалу є достатніми для обґрунтування наукових положень. Достатня кількість таблиць та рисунків, що представлені у дисертаційній роботі, повною мірою відображають фактичний матеріал лабораторних досліджень та підтверджують, що отримані результати наукового дослідження є перевіреними та обґрунтованими.

Таким чином, вірогідність інтерпретації лабораторних даних на основі використання сучасних методів (електрохемілюмінесцентного, проточної цитометрії) не викликає сумніву. Дизайн наукового дослідження відповідає принципам доказової медицини. Усі положення дисертації є логічним наслідком проведених досліджень згідно з планом роботи, а сформульовані висновки та практичні рекомендації відповідають поставленим завданням.

На підставі проведених функціональних, лабораторно-клінічних досліджень було обґрунтовано та розроблено комбінований метод лабораторної діагностики новоутворень щитоподібної залози та доведена його ефективність на достатній кількості хворих з використанням відповідних методів дослідження.

Наукова повизна одержаних результатів.

У науковій роботі авторкою виконана деталізована оцінка чинного обсягу лабораторного обстеження з метою ранньої діагностики новоутворень щитоподібної залози, а також обґрунтовані її недоліки та сформовані положення в потребі удосконалення відомих методів з одночасним використанням сучасних маркерів.

Крім того, впроваджений триетапний принцип комплексної діагностики новоутворень щитоподібної залози, який поєднував розрахунки прогностичних значень наявних методів з наступним персоніфікованим групуванням. Останні забезпечують точність, малу інвазивність та скорочення термінів процедури.

Дисертанткою розширені наукові дані вивчення факторів ризику новоутворень щитоподібної залози з оцінкою інформативності кожного.

В науковій праці доведена залежність між зміною значень лабораторних показників, відомих в клінічній практиці в межах референтних величин, та прогнозуванням ризику розвитку новоутворень щитоподібної залози.

Визначена пряма кореляційна залежність між рівнем раково-ембріонального антигену у сироватці крові та патологічним процесом у щитоподібній залозі.

Обґрунтована запропонована імуноцитохімічна панель, до складу якої входять дані експресії Е-кадгерину, цитокератину-19, тиреоглобуліну, тиреоїдного фактора транскрипції 1 та доведена їх прогностична значущість.

Детально досліджене використання запропонованої комбінованої моделі в передопераційному періоді, що поєднує широко застосовані в клінічній практиці методи обстеження з уточненими значеннями їх порогових величин та імуноцитохімічної панелі, що разом виконують роль ефективних інструментів з прогностичною складовою для ранньої діагностики новоутворень щитоподібної залози.

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

Напрямок дослідження, мета і завдання сформульовані дисертанткою спільно з науковим керівником д.мед.н., професоркою Залюбовською О.І.

Авторкою сумісно з науковим керівником розроблено триетапний принцип комплексної передопераційної діагностики новоутворень ЩЗ на основі виконання яких забезпечується точність та мінімізуються витрати пацієнта.

Авторкою самостійно проведено інформативно-патентний пошук, проаналізовано вітчизняні та іноземні наукові публікації. Гладких Н.О. особисто підготовлений матеріал для лабораторних досліджень, проведено формування досліджуваних груп пацієнтів. Всі спостереження впродовж виконання дисертаційного дослідження проведено самостійно, з дотриманням протоколу

біомедичного дослідження та підписанням інформованої згоди пацієнта за дизайном, затвердженим біомедичною експертизою.

Авторкою самостійно проведено аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка отриманих результатів, сформульовані висновки та практичні рекомендації, оформлено дисертаційну роботу та анотацію.

Практичне значення отриманих результатів дисертації.

Виконана дисертація, безумовно, має практичне значення, оскільки основні результати роботи мають безпосереднє відношення до практичної діяльності лікарів різних спеціальностей: ендокринних хірургів, ендокринологів, лікарів-лаборантів, лікарів ультразвукової діагностики та спрямовані на підвищення ефективності діагностичних заходів.

Застосування розробленої комплексної триетапної моделі лабораторного обстеження пацієнтів з захворюваннями ЩЗ забезпечує точність, скорочує терміни діагностики та ініціює нові можливості моніторингу за станом пацієнта. Сформовані в межах референту значення загальноклінічних та імунохімічних методів досліджень забезпечують диференційований та персоніфікований підхід до діагностики новоутворень щитоподібної залози.

Показники раково-ембріонального антигену та імуноцитохімічної панелі доцільно використовувати для прогнозування процесу в щитоподібній залозі і забезпечення активного спостереження за ним.

Результати дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету МОЗ України, а також впроваджені в практику міської лікарні № 9 міста Кам'янське та в Комунальному некомерційному підприємстві «Павлоградська центральна районна лікарня» Вербківської сільської ради.

Аналіз повноти висвітлення результатів дисертації, кількість наукових публікацій.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, в тому числі 4 статі, з них 1 у наукових фахових виданнях України, 1 у міжнародних виданнях та 2 в іноземному виданні, що входить до наукометричної бази Scopus та 7 публікацій – у матеріалах вітчизняних і міжнародних наукових конгресів, з'їздів та конференцій.

Основні положення дисертації достатньо оприлюднені на конгресах, з'їздах та конференціях, а саме 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, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.

Дисертація написана українською мовою на 189 сторінках комп'ютерного тексту (з яких 111 сторінок основного тексту), 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 – 3 кирилицею, 255 – латиницею. Отриманні результати дослідження наведені у 21 таблиці, роботу проілюстровано 30 рисунками.

Анотація оформлена згідно з вимогами, написана двома мовами (українською та англійською). В анотації представлені основні положення та результати роботи, наведено перелік публікацій авторки за темою дисертації.

У **вступі** авторка доводить актуальність обраної теми дослідження, висвітлює зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, сформульована мета та завдання дослідження. У вступі показані об'єкт, предмет, методи дослідження, а також визначені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок дисертантки, представлені апробація результатів та публікації за темою дисертації.

Розділ 1 «Сучасний погляд на оцінку передопераційної діагностики новоутворень щитоподібної залози (аналітичний огляд літератури)» складається з 4 підрозділів. У цьому розділі авторкою вивчені й проаналізовані наукові публікації щодо сучасної лабораторної діагностики новоутворень щитоподібної залози, наведено інформацію про значущі фактори ризику новоутворень щитоподібної залози, представлені сучасні відомості про імунцитохімічне та цитологічне дослідження. За даними проведеного аналізу наукових публікацій дисертантка підкреслює необхідність розширення панелі передопераційної діагностики новоутворень щитоподібної залози.

Розділ легко сприймається, побудований послідовно, логічно та на достатній кількості літературних джерел. Проведений авторкою аналіз чинних наукових публікацій щодо обраної теми свідчить про вміння аналізувати й узагальнювати інформацію та критично мислити.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» складається з 4 підрозділів. У цьому розділі надана інформація про послідовність діагностики, представлена загальна характеристика хворих з EU-TIRADS 4 категорією, розподілених на 3 групи відповідно до цитологічних категорій новоутворень щитоподібної залози. Детально описані методи проведення цитологічного, імунцитохімічного та імунохімічного досліджень, проточної цитометрії та статистичної обробки отриманих даних. Усі застосовані методи сучасні та високоінформативні.

Дисертаційна робота побудована на обстеженні достатньої кількості пацієнтів, застосовані у дослідженні методи відповідають меті, поставленим завданням та обраній темі. Використані статистичні методи дослідження адекватні для підтвердження вірогідності отриманих авторкою результатів.

Розділ 3 «Результати другого етапу передопераційної діагностики» присвячений факторам ризику новоутворень щитоподібної залози та їх кореляційним зв'язкам з VI BSRTC категорією. Цей розділ демонструє вагомість використання анкетно-опитувального методу на етапі передопераційної діагностики.

Розділ 4 «Результати другого етапу передопераційної діагностики» складається з трьох підрозділів, в яких розглянуто результати загальноклінічного аналізу крові, дослідження рівня раково-ембріонального антигену та тиреоїдного профілю 1 – ї, 2 – ї, 3 – ї груп, які сформовані відповідно до цитологічної категорії Bethesda System. Додатково розраховані індекси (тиреоїдний індекс та індекс прогресуючої периферичної конверсії), які надали розгорнуту інформацію щодо функціонального стану щитоподібної залози.

Розділ 5 «Результати третього етапу передопераційної діагностики» демонструє результати імуноцитохімічного дослідження з детальним описом експресії кожного маркера. Матеріал збагачений мікрофотографіями, рисунками, таблицями. Доведені переваги використання комбінованої імуноцитохімічної панелі.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» резюмує результати проведеного дослідження. Дисертантка проаналізувала отримані дані власного дослідження у порівнянні з отриманими раніше результатами науковців. У розділі сконцентровані основні, найбільш важливі положення дисертації.

Висновки авторки повністю походять з отриманих даних роботи, викладено стисло та чітко у 6 пунктах. Викладені найбільш важливі наукові та

практичні результати дисертації, що містять формулювання розв'язання конкретного наукового завдання та відповідають задачам роботи.

Практичні рекомендації викладені детально, послідовно, активно впроваджені у роботу закладів охорони здоров'я та надають чіткі алгоритми щодо їх використання у лікарській практиці.

Список використаних джерел представлений відповідно до вимог МОН України, містить першоджерела вітчизняних і зарубіжних авторів. Глибина пошуку 5 -10 років, але зустрічаються поодинокі джерела більшої давнини, які зумовлені потребою викладання матеріалу.

Зауваження та запитання.

В цілому дисертаційна робота Гладких Надії Олександрівни є закінченою науковою працею, яка всебічно охоплює проблему, яка визначалась. Дисертація написана фаховою українською мовою.

Під час ретельного вивчення матеріалів дисертаційного дослідження виникли наступні зауваження:

1. Подекуди трапляються стилістично невдалі фрази та помилки технічного характеру.
2. Хотілося б зазначити, що опис загальновідомих клініко-лабораторних досліджень, представлений в розділі «Матеріали та методи», можна було б викласти більш стисло, пославшись на загальновідомі стандартизовані підходи
3. Розділ 3 «Результати другого етапу передопераційного дослідження» дещо перенавантажений таблицями.

Наведені зауваження не стосуються основної мети дисертаційного дослідження та основних його результатів.

Для кращого сприйняття дисертаційного дослідження і роз'яснення щодо зауважень необхідно отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чому для Вашого дослідження серед досить великого спектру онкомаркерів Ви вибрали саме раково-ембріональний антиген?
2. Чим обґрунтовано використання тиреоїдних індексів у Вашому дослідженні? В чому їх переваги?
3. Чому до дослідження не були включені пацієнти III, IV категорій за Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology?

Принципових зауважень щодо оформлення, подання матеріалу результатів проведеного дослідження немає.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Гладких Надії Олександрівни на тему: «Підвищення ефективності преаналітичного етапу цитологічних технологій у діагностиці новоутворень щитоподібної залози», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування» спеціалізація «Клінічна лабораторна діагностика» (медичні науки) є самостійною завершеною науковою-дослідною роботою.

За своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу 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 заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 224

«Технології медичної діагностики та лікування», спеціалізація «Клінічна лабораторна діагностика» (медичні науки).

Офіційний опонент:

директор Інституту клінічної радіології
ДУ «Національного наукового центру
радіаційної медицини» НАМН України,
член-кореспондент НАМН України,
д-р мед.н, професор



А.А. Чумак

Державна установа
НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ
МЕДИЦИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
Підпис зверхачу, вчений секретар

08 Сидоренко



С.П. Каліткін