

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры хирургических болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Александрова Юрия Константиновича на диссертационную работу Сумеди Ильи Рамоновича «Хирургическое лечение пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.058.08 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

### Актуальность темы диссертационного исследования

Вопросы диагностики и лечения больных с узлами щитовидной железы (ЩЖ) по-прежнему являются значимой медико-социальной проблемой. Причинами роста патологии ЩЖ являются экологическая ситуация, изменения условий жизни и питания людей, а также активные диагностические программы. Их применение привело к бурному росту выявления больных с узловым зобом и опухолями ЩЖ, формируя пессимистичные прогнозы.

Дифференциальная диагностика узловых образований ЩЖ является сегодня приоритетной задачей, поскольку от нее зависит выбор дальнейшей лечебной тактики. В мире ежегодно публикуется несколько методических национальных руководств, предлагающих новые решения проблемы узловых образований ЩЖ. В итоге сформировалось мнение о «временности» и непостоянности последних руководств по тактике при узловом зобе. К числу технологий и методик, широко используемых при диагностике узлов ЩЖ, относятся УЗИ, цитологическое исследование, сцинтиграфия, гормональные и молекулярно-генетические исследования. Расширение спектра диагностических методов связано с недостаточной эффективностью существующего набора

методик. И поэтому разработки новых технологий и новых методов диагностики закономерны и оправданы.

Одним из наиболее активно развивающихся направлений современной хирургии является хирургия ЩЖ. Разработки новых вариантов доступов, новой техники операций, роботизация обеспечили прогресс данного направления медицины. Наряду с этими высокотехнологичными, но затратными методами продолжает развиваться также высокотехнологичная, но малоинвазивная хирургия ЩЖ: склеротерапия, лазерная абляция, фокусированный ультразвук, радиочастотная абляция. Если ранее к этим технологиям отношение было скептическим, то сегодня склеротерапия и лазерная абляция рассматриваются Международными ассоциациями эндокринологов как альтернативные методы лечения узлового зоба и доброкачественных опухолей ЩЖ. Вместе с тем сохраняется негативное отношение к малоинвазивным методам из-за их не радикальности и сложного прогнозирования результатов лечения. Сегодня в России специалисты не пришли к единому мнению и не приняли безоговорочно ни один из малоинвазивных методов. Сводная информация о применении этих методов в работе лечебных учреждений России отсутствует. Вместе с тем, малоинвазивность, безопасность и экономичность делают эти вмешательства перспективными. С учетом социальной значимости проблемы диагностики и лечения узловых заболеваний ЩЖ есть необходимость в четком методически обоснованном подходе, основанном на анализе клинических случаев, позволяющем дать объективную оценку методам и заложить основу для создания отечественного алгоритма хирургического лечения пациентов с узловым коллоидным зобом и опухолями ЩЖ. Таким образом, вопросы диагностики и лечения пациентов с узлами ЩЖ являются актуальными. Изучению этих вопросов посвящена диссертационная работа И.Р. Сумеди «Хирургическое лечение пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы».

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Предпосылки для выполнения исследования, теоретические положения и выводы работы построены с учетом современных отечественных и зарубежных научных разработок и рекомендаций. Теоретической основой исследования стали материалы более 300 современных статей и монографий отечественных и зарубежных ученых, посвященных вопросам диагностики и хирургического лечения заболеваний ЦЖ. Методология исследования, в соответствии с которой сформулированы задачи исследования и выстроен дизайн, обеспечила автору выполнение поставленной цели. Научные положения диссертации И.Р. Сумеди обоснованы, базируются на результатах проведенного автором исследования и анализа с применением медицинской статистики. Объем исследований и статистический анализ полученных данных позволили автору получить достоверные выводы и разработать практические рекомендации. Выводы обобщают фактический клинический материал, логично вытекают из изложения работы. По числу они соответствуют поставленным задачам и в полной мере отвечают на них. Практические рекомендации - итог самостоятельного исследования, они имеют несомненное практическое значение. Представляется целесообразным их дальнейшая разработка и применение на практике. Полученные автором результаты не противоречат современным оценкам в опубликованных ранее исследованиях, но имеет отличия по итоговым расчетным показателям и заключениям, а также существенно дополняют и расширяют представления о новых методах диагностики и применения малоинвазивных методик в лечении узлового зоба.

## **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Тема диссертации, ее цель и задачи соответствуют специальности 3.1.9 Хирургия (медицинские науки). Работа выполнена по плану основных направлений научной деятельности ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России на кафедре общей хирургии лечебного факультета.

Достоверность результатов работы обеспечена выполнением разнопланового исследования у больных с узловыми образованиями ЩЖ, а также применением современных методов диагностики, лечения и медицинской статистики. Дизайн исследования логичен и реалистичен. Исследование проспективное клиническое открытое когортное нерандомизированное. Основной объем исследования (отбор материала и анализ) автор выполнил самостоятельно. Методы, использованные автором в работе, современные, информативны, ранее опробованы большим числом исследователей и позволяют решить поставленные задачи. Исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании. В работе использованы проверенные современные инструментальные и лабораторные диагностические методы, используемые во многих научных центрах и лечебных учреждениях.

Научная ценность работы, представленной И.Р. Сумеди, заключается в объективной оценке существующих методов дооперационной диагностики узлового зоба и новообразований ЩЖ. Новизной представленной работы является то, что впервые в России предложен метод улучшения точности дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ, основанный на определении активности протеасом. Впервые установлены различия между активностью протеасом в центре узла ЩЖ и активностью в отдаленной ткани ЩЖ при злокачественных и доброкачественных заболеваниях ЩЖ. На основании разработок запатентован способ интраоперационной диагностики рака ЩЖ (патент на изобретение № 2521239 от 27.06.2014 года). Автором впервые проведен углубленный анализ применения различных склерозантов при лечении доброкачественных узловых образований ЩЖ, в том числе рецидивного узлового зоба. Убедительно доказано, что по эффективности, переносимости, безопасности наиболее эффективным препаратом является полидоканол. Склеротерапия полидоканолом позволяет добиться достоверного регресса узловых образований и полного излечения функциональной автономии, поэтому ее можно рекомендовать в качестве изначального (пробного) метода лечения доброкачественных узлов ЩЖ. Также автором доказана ограниченность

применение лазерной абляции узловых образований ЩЖ. Автором предложен оригинальный лечебный алгоритм, включающий в себя наряду с традиционными различные малоинвазивные методы. Автор показал, что его внедрение позитивно влияет на качество и результативность работы специалистов.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Работа имеет несомненное практическое значение. Исследование показало, что в диагностике очаговой патологии ЩЖ имеются перспективы в совершенствовании технологий, направленных на выявление неоплазий ЩЖ. Доказана необходимость комплексной оценки различных диагностических методик, ввиду отсутствия единственного экспертного метода. Автором даны конкретные оценки ХТП-активности протеасом в узлах ЩЖ. Также предложен алгоритм, который автор применил при диагностике узлов ЩЖ различного морфологического строения. Результаты исследования могут быть использованы в практической деятельности лечебно-профилактических учреждений, занимающихся диагностикой патологии ЩЖ, а также в обучении студентов на кафедрах медицинских университетов. Работа представляет интерес для врачей-лаборантов, онкологов, хирургов и эндокринологов.

Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику хирургических отделений Государственных бюджетных учреждений здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы» и «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы».

Результаты диссертационной работы используются в материалах для обучения студентов, ординаторов и аспирантов кафедры общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения и полученные в исследовании результаты прошли апробацию и обсуждение на научно-практической конференции поликлинических хирургов Москвы и московской области «Проблемы амбулаторной хирургии» в 2008 года, на 8-й конференции по фундаментальной

онкологии «Петровские чтения – 2012» в Санкт-Петербурге 20 апреля 2012 года, на I Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи в Москве 27–29 мая 2013 года, 10-й конференции по фундаментальной онкологии «Петровские чтения – 2014» в Санкт-Петербурге 25 апреля 2014 года.

На совместном совещании общей хирургии лечебного факультета РНИМУ и сотрудников хирургической службы ГБУЗ ГKB № 24 ДЗМ и ГKB № 13 ДЗМ 21 декабря 2022 года проведена апробация диссертации, что подтверждено протоколом №4.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом,  
замечания по оформлению диссертации.**

Диссертация изложена на 225 страницах машинописного текста. Работа содержит разделы: введение, обзор литературы, 7 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Для иллюстрации работы автор использовал 64 таблицы и 83 рисунка, что облегчает восприятие материала.

Во введении автор доказывает актуальность изучаемой проблемы, подчеркивая недостаточную эффективность существующих методов диагностики узловых заболеваний ЩЖ и отсутствие единых подходов и оценок эффективности их хирургического лечения.

Целью исследования являлось улучшение результатов лечения пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы путем повышения точности дифференциальной диагностики и создания алгоритма применения малоинвазивных хирургических методик. Для достижения цели соискатель планировал решить 6 задач. Задачи соответствуют уровню диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Вторая, третья и четвертая задачи близки по смыслу и с учетом объема клинического материала могут быть объединены. Положений, выносимых на защиту шесть, по ним замечаний нет.

Обзор литературы значителен по объему (38 страниц), основывается на использовании 310 публикациях (включая 128 работ отечественных и 182 -

зарубежных авторов), обращает на себя внимание, малое число работ за последние 10 лет. В обзоре автор дает оценку распространенности патологии, этиологии и патогенезе узловых заболеваний ЩЖ. Автор подчеркивает, что значительная часть пациентов поздно обращается к специалистам. Описывая спектр лабораторных и инструментальных диагностических методик, автор подчеркивает их положительные стороны и ограничения применения. Ведущим методом дифференциальной диагностики доброкачественных заболеваний и рака ЩЖ по мнению соискателя является цитологическое исследование. Автор считает, что хорошей чувствительностью и специфичностью не обладает ни один из методов, хотя от диагностики зависит объем операции и результаты лечения. К сожалению, методике определения химотрипсинподобной (ХТП) активности протеасом посвящена лишь незначительная часть обзора, что не позволяет понять ее место в современной науке.

Анализируя статьи, посвященные лечению узлового зоба, соискатель отмечает противоречивость подходов и рекомендаций, что приводит к отсутствию единого мнения по данному вопросу. Приоритетный оперативный метод лечения имеет важные преимущества, но его недостатки (осложнения и ограничения у отдельных групп пациентов) очень серьезны. Альтернативой являются миниинвазивные чрезкожные вмешательства. Значительный раздел обзора посвящен методикам склеротерапии и лазерной термической абляции. Подводя итог обзору, автор пишет, что доказательные данные о преимуществах каждого из миниинвазивных методов лечения в конкретных клинических ситуациях отсутствуют, с чем сложно согласиться ввиду большого числа публикаций и диссертаций по этой тематике.

Из главы «Материалы и методы» становится понятно, что группы больных репрезентативны, ранжирование проведено корректно, что явилось гарантией получения достоверных результатов. Использование в работе современных и объективных лабораторных и инструментальных методов исследования, использование медицинской статистики позволяют говорить о том, что работа достоверна с позиции доказательной медицины.

В следующей главе (12 страниц) автор дает оценку возможностям методов дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ. Автор считает, что использование стандартных методов при узловом зобе часто не позволяет установить до операции точный диагноз, но позволяет выявить случаи, в которых нельзя исключить злокачественность узла ЩЖ. По результатам УЗИ и ТАПБ в 38% случаев имела место гипердиагностика рака ЩЖ, а в 31% случаев диагноз был не ясен. Правильный диагноз до операции при раке ЩЖ ставился чаще (95%). Поскольку УЗИ и цитологическое исследование – субъективные методики, этот факт говорит об уровне специалистов (врачей УЗИ, цитологов). Общая частота ошибок при цитологии составила 14%, сомнительных результатов - 21%, соответственно при УЗИ – 20% и 16%. Это достаточно высокие показатели.

Одним из решений данной проблемы является определение ХТП-активность протеасом в центре узла ЩЖ и в отдаленных тканях ЩЖ. При доброкачественных узлах ХТП-активность составила  $229 \pm 59$  у.е., при раке ЩЖ -  $563 \pm 98$  у.е., в отдаленных участках соответственно -  $49 \pm 21$  у.е. и  $86 \pm 8$  у.е. При расчетах отношения этих величин ( $\lambda$ ) соискатель получил достоверные отличия (при доброкачественных узлах ЩЖ  $1,55 \pm 0,20$ , при раке ЩЖ –  $7,34 \pm 1,22$  ( $P < 0,0001$ )). Автор считает, что значение  $\lambda$  более 3 является показателем рака ЩЖ. Точность данной методики составила 97%. Это очень позитивные результаты.

Наибольшее внимание в своей работе соискатель посвятил оценке применения малоинвазивных методик лечения узлов ЩЖ. В главе 4 (11 страниц) автор проводит оценку эффекта применения двух склерозантов: этанола и полидоканола. Методика выполнения склеротерапии была представлена в главе 2. По мнению автора полидоканол при лечении функциональной автономии был более эффективен (были устранены 100% «горячих» узлов при сохранении нормальной ткани), чем этанол (эффективность 91%) как в ранние сроки, так и спустя 1,5 года. Подобные результаты были получены у пациентов с компрессионным синдромом, в том числе у 16% пациентов с этаноловой склеротерапией через 1,5 года после лечения узлы ЩЖ не выявлялись, а при

использовании полидоканола - у 33% пациентов. При оценке интенсивности боли по шкале ВАШ при применении этанолом составила  $6,7 \pm 0,7$  баллов, а при применении полидоканола -  $1,45 \pm 0,12$  баллов. Обе методики были безопасны с низким процентом (0,8% - 0,9%) транзиторных осложнений (гематомы, аллергические реакции).

Глава 5 (13 страниц) посвящена оценке эффективности лазерной термической абляции (ЛТА) узлов ЩЖ в сравнении со склеротерапией. По мнению автора при функциональной автономии склеротерапия эффективна в 91%, а ЛТА – 59%. Причем подавление активности узла со временем при склеротерапии был более выражен. При этом гормональная компенсация после ЛТА была устойчива в дальнейшем. Уменьшение размеров узлов после склеротерапии было более значимым ( $P < 0,01$ ) и мало зависело от исходных размеров. При ЛТА исходные размеры узлов оказывали существенное влияние на конечные результаты лечения, эффективность резко снижалась при узлах более 3 см в диаметре. Эти данные расходятся с рядом современных отечественных и зарубежных публикаций. Также было установлено, что процедура лазерной термической абляции переносится больными лучше, чем склеротерапия этанолом, но несколько хуже, чем склеротерапия полидоканолом.

В главе 6 (13 страниц) автор сравнивает малоинвазивные методики и традиционное оперативное вмешательство при лечении узлового зоба. В начале главы (стр.135-141) автор повторно излагает материал, изложенный в главе 4 и главе 5. При оценке традиционного лечения группы пациентов оказались небольшими, поэтому применение традиционной статистической обработки выполнить корректно сложно. Частота осложнений при оперативном лечении была достоверно выше, чем при малоинвазивном, но вызывает вопрос высокая частота гипопаратиреоза (26%, а при рецидивном зобе - 45%). Несомненно, снижение рисков осложнений, отсутствие противопоказаний и амбулаторного выполнения являются преимуществами малоинвазивных методов, однако каждый из методов лечения имеет свои показания, ограничения и прогнозируемое дальнейшее лечение. Это не конкурирующие методики, их

основная задача - улучшение качества жизни пациентов.

В главе 7 (16 страниц) автор дает развернутое представление об эффективности склеротерапии в лечение пациентов с рецидивным узловым зобом. Это наиболее проблемная группа пациентов с доброкачественными узлами ЩЖ. Автор оценивал динамику размеров узлов и изменение общего объема ЩЖ по данным сцинтиграфии, уровня гормонов, а также наличие жалоб в сравнении с показателями в группе не оперированных пациентов. Автор установил, что процесс редукции узлов при склеротерапии не зависел от того, являлся ли зоб рецидивным. В 29% случаев была установлена полная редукция узла, после окончания лечения максимальный размер узла составил 20 мм (исходно 64 мм). Также эффективность склеротерапии полидоканолом при рецидивном зобе не зависит от величины узлов ЩЖ. Интенсивность боли не превышала 3 баллов (в среднем -  $1,56 \pm 0,11$  балла). К моменту окончания лечения объем тиреоидных остатков снизился (табл.7.1.1). Динамика значений ТТГ и исчезновения «горячих» узлов не имели различий. Таким образом, исследование показало преимущества склеротерапии полидоканолом перед оперативным лечением при рецидивном зобе.

На основании исследования автор разработал оригинальный алгоритм лечения пациентов с узловым зобом, который представлен в главе 8. Автор отошел от традиционной подачи единой схемы. Алгоритм представлен в виде трех рисунков. Автор предложил дифференцировать технику склеротерапии, исходя из выбора склерозанта, локализации узла ЩЖ и факта рецидивирования. Также автор не рассматривает ЛТА в качестве метода лечения рецидивного зоба. При всех позитивных составляющих схем имеются спорные моменты, касающиеся как диагностической, так и лечебной составляющей.

В главе «Заключение» анализируются и обсуждаются результаты проведенного исследования. Данный раздел работы является обобщающим, объединяет материал глав и систематизирует все изложенное ранее. Поэтому его оценка не выполнялась.

Содержание представленного соискателем автореферата полностью соответствует основным положениям и содержанию диссертации.

По ходу ознакомления с работой возникли вопросы:

1. В своей работе Вы утверждаете, что методика определения ХТП-активности протеасом в центре образования и в интактной ткани ЩЖ является эффективным методом диагностики. Почему Вы не включили ее в Ваш диагностический алгоритм?

2. Насколько возможно применение методики определения ХТП-активности протеасом в узлах ЩЖ не только во время операции, но и при дооперационном обследовании?

3. Поскольку узлы ЩЖ различны по строению, то эффекты малоинвазивного лечения у пациентов должны быть различны. Хотелось бы знать, какому числу пациентов было выполнено одно вмешательство (склеротерпии, ЛГА), какому - два, какому - три?

**Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

По материалам диссертации автором опубликована 21 печатная работ, из них 11 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Автором получен патент на изобретение № 2521239 от 27.06.2014 года «Способ интраоперационной диагностики рака щитовидной железы».

**Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертационного исследования. Текст оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011. В работе большое число дублирований текста графиками и таблицами, что перегружает работу. В главе 3 (оценка стандартных методов диагностики) результаты изложены лишь в виде текста без подтверждения фактическим материалом. Также неуместным в главе 3 (стр.88-89), главе 4 (стр.108), главе 5 (стр.120), главе 6 (стр.134) и главе 7 (стр.146) является перечень собственных публикаций и ссылка на них, тем более, что одни и те же работы повторяются несколько раз, увеличивая объем работы. Часть таблиц (таблица 6.2.2) не представляют фактический материал, они являются обобщением всего изложенного ранее в тексте работы. Значительная часть графиков повторяет изложенное ранее в тексте работы (дублирует), новую информацию не содержат. Грамматические ошибки (в частности подпись рисунка 8.2.3 на стр.168).

### **Заключение.**

Диссертационная работа Сумеди Ильи Рамоновича «Хирургическое лечение пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), является законченным научным трудом, в котором на основании выполненных лично автором исследований решена научная проблема по улучшению результатов лечения пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы путем повышения точности дифференциальной диагностики и создания алгоритма применения малоинвазивных хирургических методик. Разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение и вклад в развитие современной хирургии (3.1.9. Хирургия). Критических замечаний к работе нет.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Сумеди Ильи Рамоновича полностью соответствует

требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г., № 101 от 26.01.2023 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

Автор диссертационной работы Сумеди Илья Рамонович заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями приказа Минобрнауки России № 662 от 01.06.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 21.2.058.08.

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры хирургических болезней  
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный  
медицинский университет»  
Минздрава России  
Д.м.н., профессор

Юрий Константинович Александров

Подпись д.м.н., профессора Ю.К. Александрова «заверяю»

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России  
Д.м.н., профессор



Ирина Михайловна Мельникова

*19 января 2024г.*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5.  
Тел. организации: +7(4852) 30-56-41; E-mail:: rector@yuma.ac.ru