

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отделения опухолей головы и шеи медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Исаева Павла Анатольевича на диссертационную работу Сумеди Ильи Рамоновича «Хирургическое лечение пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы», представленной 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

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают ведущее место в структуре всех эндокринопатий и являются важной медико-социальной проблемой. Согласно данным литературы, 50% населения земного шара имеют узловые образования ЩЖ. Патология щитовидной железы, по данным Всемирной организации здравоохранения, занимает второе место среди эндокринных нарушений после сахарного диабета.

В настоящее время количество больных с эндокринной патологией неуклонно растет во многих экономически развитых странах мира. В Российской Федерации отмечается доказанный природный дефицит йода, обуславливающий высокую частоту развития узлового зоба.

При узловой патологии щитовидной железы важно определить характер узлов и оценить их потенциальную злокачественность, чтобы подобрать наиболее эффективную схему лечения для пациента. Обследование больных осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, касающимися не только перечня лабораторно-инструментального обследования, но и интерпретации полученных УЗ-данных с оценкой узловых образований по

TIRADS (Thyroid Image Reporting Data System) и результатов тонкоигольной биопсии под УЗ-навигацией с цитологической оценкой по Bethesda.

Однако интерпретация полученных результатов предоперационного исследования узловых образований щитовидной железы может представлять определенные трудности. Также не редки случаи ложно отрицательных или ложно положительных результатов морфологического исследования.

В последние годы были разработаны и предложены различные методы, направленные на повышение точности предоперационной диагностики узловых образований щитовидной железы, в том числе, использование молекулярно-генетических маркеров, таких как мутации в генах BRAF и RAS. Снизить количество неинформативных препаратов и неопределенных диагнозов позволят выполнение срочных гистологических исследований. Но необходимо отметить, что все перечисленные методы имеют ограничения и недостатки. В научно-практической среде анализируются, но широкого применения в клинической практике пока не получили такие методики, как таргетное секвенирование нового поколения и оценка экспрессии микроРНК.

В целом, говоря о результативности предоперационных методов диагностики неоплазий щитовидной железы, необходимо отметить, что точность методов составляет 64-65%. Поэтому задача повышения точности дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы остается актуальной.

Высокая распространенность заболеваний щитовидной железы, а также их бессимптомное течение с прогрессирующим ростом узлов, ставят перед медициной задачу выработки эффективных органосохраняющих методов лечения. Безусловно, индивидуализированные подходы к диагностике, лечению и профилактике заболеваний являются главной тенденцией развития современной медицины.

Органосохраняющие методы являются одним из ключевых направлений в лечении тиреоидной патологии, так как позволяет сохранить нормальную функцию органа и качество жизни. Внедрение визуализирующих методов

локального прецизионного воздействия на патологические очаги позволяет проводить вмешательства с максимальным сохранением интактной ткани щитовидной железы. На сегодня в мире уже накоплен достаточный опыт применения склеротерапии этанолом и абляционных методов (ЛТА, РЧА), однако не разработаны четкие показания к их применению и мало изучена эффективность и безопасность применения других склерозантов.

Таким образом, появление большого выбора малоинвазивных технологий определило вполне очевидные проблемы, связанные с выбором оптимального вмешательства на щитовидной железе в зависимости от клинической и морфологической формы заболевания.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций

Обоснованность и достоверность результатов исследования, научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объемом исследовательской работы, использованием современных методов исследования, адекватных поставленным задачам, корректным анализом и интерпретацией данных. Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности: 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

Обсуждение актуальности исследования выполнено с анализом достаточного количества оригинальных работ отечественных и зарубежных авторов, опубликованных преимущественно за последние 10-15 лет. Результаты достигнуты в рамках хорошо спланированных клинических исследований с применением современных методов лабораторного и инструментального контроля, с включением необходимого числа пациентов на основании предварительного расчета, с применением современных методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов исследования, научно аргументированы, четко согласуются с целью и задачами исследования.

Достоверность и новизна полученных результатов

Содержание диссертации и опубликованных работ Сумеди И.Р. свидетельствует о том, что в них содержится решение актуальной научной проблемы по специальности 3.1.9 Хирургия (медицинские науки). Автором обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи, подробно изложены научная новизна и практическое значение работы, приведена информация о структуре и объеме диссертации и апробации работы.

Автором был выполнен системный обзор литературы, тщательный анализ характера и причин ошибок предоперационной диагностики и оценка эффективности дифференциальной диагностики неоплазий щитовидной железы с использованием дополнительного нового метода, выполнено проспективное клиническое открытое нерандомизированное исследование эффективности и безопасности лечения пациентов с использованием различных чрескожных малоинвазивных методов деструкции узлов и традиционного хирургического лечения.

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается выбором оптимального дизайна исследования, соответствующего поставленным задачам на этапе планирования, репрезентативной выборкой пациентов, использованием современных методов обследования, а также адекватных методов анализа и статистической обработки данных.

В результате проведенного исследования автором получены новые важные данные, которые представляют научную ценность и имеют большое практическое значение.

Доказано, что описанный диссертантом метод оценки природы узловых образований, основанный на молекулярном определении функционирования протеасом в тканях щитовидной железы, достоверно обеспечивает повышение

точности дифференциальной диагностики. Реализация применения этого диагностического метода позволяет определить наличие показаний к выбору миниинвазивных методик и объему хирургического лечения. Таким образом, обеспечивается обоснованный и дифференцированный подход к отбору пациентов с узловым зобом для выполнения миниинвазивных оперативных вмешательств.

Наглядно продемонстрировано, что чрескожная склерозирующая терапия полидоканолом является эффективным и приоритетным методом лечения больных с узловыми образованиями щитовидной железы. В первую очередь, она применима при лечении пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы, у которых консервативная терапия оказывается неэффективной, а хирургическое вмешательство нежелательно из-за наличия сопутствующей патологии. Благодаря отсутствию серьезных осложнений склеротерапия может проводиться в амбулаторных условиях и не приводит к утрате трудоспособности пациента, не сопровождается развитием гипотиреоза и не требует проведения заместительной терапии препаратами левотироксина.

Установлено, что в случае доброкачественных узлов лазерная термическая абляция может быть рекомендована в качестве безопасного и эффективного метода лечения при небольших размерах узла (до 3-х см), исключая локализацию по задней поверхности доли щитовидной железы.

Автором убедительно обоснованы преимущества использования миниинвазивных вмешательств перед традиционным оперативным лечением.

Научно-практическая значимость результатов диссертационного исследования для развития соответствующей отрасли науки

Полученные результаты клинического исследования позволили дополнить существующий арсенал дифференциальной диагностики неоплазий щитовидной железы. Метод определения активности протеасом обладает

высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет сделать выбор оптимального для пациента объема и вида лечения.

Малоинвазивные методы являются перспективными альтернативами хирургическому вмешательству, и исследования показывают их высокую эффективность и безопасность. Они минимизируют риск повреждения паращитовидных желез, исключают необходимость в заместительной гормональной терапии, позволяют избежать риска послеоперационных осложнений (кровотечения со сдавлением сосудисто-нервного пучка шеи и рефлекторной остановкой дыхания, повреждения гортанных нервов, формирование патологического рубца). Учитывая, что узловой зоб в половине случаев наблюдается у пожилых пациентов с многочисленными сопутствующими заболеваниями, то у них к опасности оперативного вмешательства присоединяется вероятность осложнений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем организма. В связи с этим неоспоримой представляется актуальность внедрения в хирургическую практику малоинвазивных методов лечения узловой патологии щитовидной железы.

Тенденция активного внедрения в практику малоинвазивных методов лечения продиктована как стремлением улучшить косметические результаты хирургических вмешательств, так и желанием уменьшить операционную травму. Врачи стремятся улучшить качество жизни пациентов, а также обеспечить их быструю социальную и профессиональную реабилитацию.

Накопленный к настоящему моменту мировой опыт не аккумулирован в регламентирующие документы, клинические рекомендации, что определяет рандомный подход к выбору метода лечения.

Ожидается, что результаты данного исследования помогут определить рациональное применение малоинвазивных методов в хирургическом лечении заболеваний щитовидной железы.

Внедрение предложенного автором алгоритма применения малоинвазивных методов лечения пациентов с доброкачественными узловыми

образованиями щитовидной железы в хирургическое сообщество может принести значительные преимущества: сократить трудозатраты медицинских работников, снизить негативные последствия для пациентов и улучшить качество оказываемой специализированной медицинской помощи.

Таким образом, практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что разработанная лечебно-диагностическая тактика позволяет на основе комплекса современных методик повысить эффективность и сократить сроки лечения, материальные расходы на пожизненную заместительную гормональную терапию, устранить расходы, связанные с пребыванием пациента в стационаре, с необходимостью выполнения оперативного вмешательства, анестезиологического пособия и мониторинга состояния больного после вмешательства и проведения комплексной консервативной терапии, необходимой в послеоперационном периоде.

Основные положения диссертационного исследования Сумеди И.Р. используются в научной работе и учебном процессе в программах обучения и повышения квалификации врачей различных специальностей на профильных кафедрах Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, а также в практической работе ряда профильных стационаров: ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» и «ГКБ № 13 ДЗМ».

Структура и содержание диссертации

Диссертационное исследование Сумеди Ильи Рамоновича выполнено в классическом стиле, изложено на 225 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 64 таблицами и 83 рисунками. Библиографический список включает 310 источников, из них – 128 отечественных и 182 зарубежных.

Во введении автор аргументированно обосновывает актуальность исследования, обсуждает разработанность данной проблемы. Раздел содержит цель и задачи исследования, степень практического внедрения и полноту изложения материалов в публикациях автора. Обращает на себя внимание, что за период работы над диссертационным исследованием результаты были неоднократно доложены на научно–практических конференциях.

Первая глава представляет собой повествовательный обзор литературы, в котором автор обсуждает эпидемиологию, патогенез узлового зоба, способы лабораторно–инструментальной оценки морфологической картины и уточняющие методы диагностики, а также нерешенные вопросы по применению малоинвазивных вмешательств в хирургии щитовидной железы.

Несмотря на большой объем, глава читается легко и представляет несомненный научный интерес. Автор демонстрирует глубокое погружение в суть вопроса, цитируя как важные с исторической точки зрения исследования середины XX века, так и самые свежие публикации, включая клинические рекомендации, систематические обзоры и метаанализы последних лет. Разделы данной главы тесно связаны и гармонично вытекают друг из друга, позволяя рассмотреть проблему со всех сторон.

Во **второй главе** приводится общая характеристика основных материалов и методов, использованных в рамках диссертационной работы. Здесь стоит отметить наличие детальной характеристики групп пациентов с оценкой их сопоставимости, подробное изложение использованных методов исследования и лечения, шкал балльной оценки, методов статистического анализа и обоснования способов оценки эффективности и безопасности лечебных методик. Количество обследованных больных является достаточным – 255 человек.

Третья глава содержит результаты использования в комплексе обследования пациентов с узловым зобом метода определения активности протеасом в тканях щитовидной железы. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью и позволяет повысить невысокую при

стандартных методах обследования (64%) точность дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы до 97%. Критерием злокачественного диагноза является значение отношения ХТП-активности протеасом в центре узла и в отдаленной от него ткани более 3. Точность дифференциальной диагностики напрямую определяет возможность правильного выбора тактики лечения и его прогноз.

В четвертой главе автор изучает методики склеротерапии узловых образований щитовидной железы, сравнивая эффективность, переносимость и безопасность использования этанола и полидоканола в качестве склерозантов. По всем оцененным параметрам полидоканол имеет неоспоримые преимущества. Его эффективность выше, особенно у пациентов с тиреотоксической автономией, и не зависит от размера узлов, он не вызывает повреждения склерозируемой доли и риска образования новых автономных очагов в контрлатеральной доле щитовидной железы, а переносимость процедуры при использовании полидоканола значительно лучше.

В пятой главе представлены результаты применения лазерной термической абляции узловых образований щитовидной железы. Анализ показал, что эта методика должна использоваться только при лечении пациентов с узлами размерами не более 3 см. Хотя эффективность метода все же уступает эффективности склеротерапии, у этой категории пациентов ЛТА может служить альтернативой склеротерапии при непереносимости полидоканола.

Шестая глава посвящена сравнению малоинвазивного и традиционного оперативного лечения узлового зоба. Исследование показало очень значительные преимущества склеротерапии полидоканолом перед оперативным лечением - отсутствие противопоказаний к лечению и анестезиологических рисков, значимого риска развития гипопаратиреоза и повреждения гортанного нерва, необходимости длительного наблюдения за больным, а также безболезненность процедуры и возможность амбулаторного лечения при его высокой эффективности.

Седьмая глава представляет результаты применения склеротерапии полидоканолом при лечении рецидивного узлового зоба. Традиционное оперативное вмешательство при рецидивах узлового зоба сопровождается особо высокой частотой осложнений. По результатам исследования после экстирпации тиреоидных остатков гипотиреоз развивался почти у половины пациентов, травма гортанного нерва - у каждого пятого. Склеротерапия полидоканолом оказалась высокоэффективным и безопасным методом лечения пациентов с рецидивным узловым зобом, независимо от давности рецидива и размеров узловых образований.

В восьмой заключительной главе представлен предлагаемый автором алгоритм лечения пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы, разработанный на основе результатов предшествующих глав исследования, и клинические примеры его применения. Проведенное исследование показало, что методом выбора лечения доброкачественного узлового зоба является склеротерапия полидоканолом. Она обеспечивает эффективную ликвидацию функциональной автономии и компрессии, а также редукцию узлов, но при этом является органосохраняющей манипуляцией и лишена недостатков операции. Преимуществом является безболезненность процедуры и отсутствие угнетения доли щитовидной железы, подвергаемой воздействию. Практически единственным единственным минусом метода является длительность лечения.

Заключение содержит краткое изложение хода и результатов исследования с их обсуждением.

Выводы и практические рекомендации сформулированы однозначно и полностью проистекают из выполненного анализа литературы и данных собственных исследований. **Список литературы** оформлен корректно и содержит достаточное число релевантных источников.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы и его оформление соответствует основным положениям и требованиям ВАК Минобрнауки России.

Труд автора достаточно представлен в публикациях, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований. По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, из них 11 печатных работ в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Имеется патент на изобретение по теме диссертации (№ 2521239 от 29.04.2014).

Замечания

Существенных замечаний по выполненной Сумеди И.Р. диссертационной работе нет. Есть несколько замечаний по оформлению диссертации, которые не носят принципиального характера:

1. В работе встречаются грамматические ошибки, громоздкие неудобные таблицы.
2. Недостаточно подробно изложена тактика полихимиотерапии злокачественных поражений щитовидной железы, в том числе таргетная терапия. Однако это не является принципиальным, поскольку исследование посвящено лечению доброкачественных форм зоба.
3. Не везде можно согласиться с используемой автором терминологией, например, «экстирпацию тиреоидных остатков» при оперативном лечении рецидивного зоба следует назвать тиреоидэктомией.
4. Не приведены уровни доказательности преимуществ различных методов диагностики.

В целом, несомненно, следует признать высокую научную и практическую значимость диссертации, демонстрирующую возможность сокращения применения методов лечения, сопровождающихся значимым риском осложнений, и широкого внедрения малоинвазивных методов деструкции доброкачественных узловых образований щитовидной железы.

Заключение

Диссертационное исследование Сумеди Ильи Рамоновича на тему «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 автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы 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 медицинской науки и хирургии, в частности (3.1.9. Хирургия). Критических замечаний к работе нет.

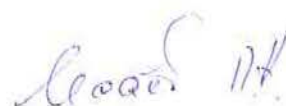
По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Сумеди Ильи Рамоновича полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской 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).

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник
отделения опухолей головы и шеи
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России,
доктор медицинских наук
(14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия;
14.01.12 Онкология)



Исаев Павел Анатольевич

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал
федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул.
Королёва, д. 4

Тел: 8 800 250 87 00, e-mail: mrnc@mrnc.obninsk.ru

Подпись доктора медицинских наук П.А. Исаева заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Елена Петровна Жарова

