

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
Член-корреспондент РАН
доктор медицинских наук, профессор
Свистунов Андрей Алексеевич

«*da*» 2023 г.

ОТЗЫВ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) о научно-практической значимости диссертационной работы Сумеди Ильи Рамоновича «Хирургическое лечение пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы», на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Тема диссертационного исследования связана с лечением заболеваний щитовидной железы, занимающих лидирующее место среди эндокринных нарушений. Статистические данные говорят о том, что около 50% трудоспособного населения имеют тиреоидную патологию. Крайне значимой проблемой современной медицины является диагностика и лечение узловой патологии щитовидной железы. По данным ВОЗ, в структуре узловых образований на коллоидный зоб приходится до 80% случаев, на доброкачественные фолликулярные опухоли – до 10–15%, а в 5% случаев рак диагностируется щитовидной железы.

В качестве «золотого стандарта» диагностики после проведения УЗИ выполняется тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). Результат цитологических исследований примерно в 10–30% случаев неопределенный. Это представляет собой сложную медико – социальную проблему для клиницистов. В связи с этим ученые находятся в постоянном поиске дополнительных методов дооперационной диагностики, которые помогли бы определить морфологическую картину образования, снизить количество неоправданных операций и повысить качество лечения пациентов.

В настоящее время полученный цитологический материал ранжируют в соответствии с классификацией Bethesda к одной из шести категорий. При этом наиболее сложными для оценки являются III и IV категории Bethesda (фолликулярные опухоли), риск злокачественности этой категории неоплазий варьирует от 6% до 30%.

Узлы III категории Bethesda (*atypia of undetermined significance / follicular lesion of undetermined significance, AUS/FLUS*) по данным цитологического исследования содержат клетки с ядерной атипией, которая отличает их от доброкачественных узлов, но недостаточна для заключения о злокачественном характере образования. Вероятность злокачественности составляет 6–18% при исключении NIFTP.

Образования IV категории Bethesda (*follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm, FN/SFN*) при цитологическом исследовании представляют собой скопления фолликулярных клеток с нарушением архитектоники, но не имеющих ядерных изменений, характерных для папиллярного рака. FN/SFN выявляются в 10% всех пунктируемых узлов и имеют риск злокачественности 10–40% при исключении NIFTP.

Согласно российским клиническим рекомендациям в рамках цитологического заключения III, IV и V групп по Bethesda Thyroid Classification рекомендовано использование генетических маркеров малигнизации. Широкий диапазон выявляемых генетических нарушений представлен: точечными мутациями BRAFV600E, NRAS, KRAS, HRAS, перестройками RET/PTC

(RET/PTC1 и RER/PTC3), а также PAX8/PPAR- γ , мутациями гена TP53 и TERT. Данный метод имеет ограниченные возможности, и необходимо накопление дополнительных данных, перед тем как использовать его в рутинной практике. Помимо исследования мутаций генов также оценивается уровень экспрессии микроРНК. Этот метод является дополнительным при прогнозировании злокачественного потенциала ткани узлового образования щитовидной железы.

В настоящее время молекулярные тесты - таргетное секвенирование нового поколения и оценка экспрессии микроРНК анализируются, но широкого применения в клинической практике пока не получили. К сожалению, применение молекулярных маркеров существенно ограничено стоимостью и низкой доступностью лабораторий, имеющих соответствующее техническое обеспечение и обученный персонал.

В качестве уточняющего метода при неинформативном / неопределенном заключении по Bethesda возможно выполнение толстоигольной биопсии образования щитовидной железы. К недостаткам метода можно отнести отсутствие стандартизированной системы оценки образцов, а также техническую сложность его исполнения - большое значение имеет выбор оптимальной длины иглы и предварительная оценка траектории ее введения.

Таким образом, узловая патология щитовидной железы является достаточно сложным объектом для диагностики, и окончательная верификация диагноза возможна лишь на основании совокупности ультразвуковых, цитологических и радиологических характеристик узла, составляющих его фенотипическую картину.

Важно отметить, все инструменты дифференциальной диагностики имеют свои ограничения, и требуются дальнейшие исследования для оптимизации их применения в клинической практике. Разработка новых методов и подходов к диагностике узловых образований щитовидной железы является актуальной задачей как для научной сообщества, так и для практической медицины. Внедрение нового перспективного метода диагностики определение активности протеасом, предложенного диссертантом, позволило бы во многом сократить

время принятия решения и обеспечила бы снижение частоты необоснованных операций.

К сожалению, несмотря на многолетний опыт и серьезное техническое обеспечение хирургических вмешательств сохраняются риски развития послеоперационного гипопаратиреоза, травмы возвратного гортанного нерва, кровотечения, воздушной эмболии, послеоперационного тиреотоксикоза и других осложнений. В этой связи малоинвазивные вмешательства находят все большее применение в эндокринной хирургии, как в России, так и за рубежом, однако сохраняется много вопросов, связанных с показаниями к их применению и особенностями выполнения. Интеграция различных малоинвазивных методов лечения, учитывающая индивидуальные особенности каждого пациента, является эффективным подходом к лечению пациентов с узловыми образованиями в щитовидной железе.

Таким образом, исследование Сумеди Ильи Рамоновича нацелено на решение важных проблем, связанных с улучшением результатов лечения пациентов с доброкачественными узлами щитовидной железы и создание алгоритма применения малоинвазивных методик. Поиск ответов на перечисленные вопросы определяет актуальность и научную ценность диссертационной работы И.Р. Сумеди.

Связь работы с планом научно-исследовательской работы, в рамках которой выполнена диссертация

Диссертационная работа Сумеди И.Р. выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования

В рамках диссертационной работы была продемонстрирована изученность эпидемиологии узловой патологии щитовидной железы, степень разработанности лечебно - диагностической тактики на основе комплекса современных инструментально – лабораторных методов исследования и степень эффективности и безопасности применения существующих малоинвазивных методов лечения.

Автором разработана экспериментально воспроизводимая модель метода, основанного на определении активности протеасом в ткани щитовидной железы, позволившая повысить точность дифференциальной диагностики и улучшить результаты лечения пациентов с тиреоидной патологией (патент на изобретение № 2521239 от 29.04.2014).

Выполнен анализ эффективности и переносимости склерозантов, используемых при склерозировании узловых образований щитовидной железы.

Было продемонстрировано, что чрескожная склеротерапия полидоканолом является безопасным методом лечения, может использоваться при любых размерах образования, обладает более высокой эффективностью и лучшей переносимостью, чем склеротерапия этанолом, и коррелирует с низким риском осложнений. Этот метод обеспечивает достоверный регресс узловых образований с сохранением гормональной функции интактной ткани железы.

Продемонстрирована высокая эффективность и безопасность склеротерапии полидоканолом при рецидиве узлового зоба. Показано, что полидоканол во всех случаях наблюдения вызывает редукцию рецидивных узлов, устранение гормонального дисбаланса, устранение симптомов сдавления органов шеи.

Доказано, что эффективность лазерной термической абляции (ЛТА) уступает эффективности склеротерапии узловых образований щитовидной железы. Определена приоритетная область применения этого метода для узловых образований не более 3-х см в диаметре. Совокупность полученных

данных предоставила возможность сформулировать показания и определить алгоритм применения малоинвазивных хирургических методик.

Доказательные рекомендации по использованию существующих малоинвазивных хирургических методик лечения доброкачественного узлового зоба значительно расширят область их применения. Все они могут применяться амбулаторно, не требуют длительного наблюдения пациента после манипуляций, характеризуются хорошей переносимостью и сопровождаются очень низким риском осложнений. Все это особенно актуально при лечении рецидивов узлового зоба, при оперативном лечении которых частота осложнений неприемлемо высока.

В диссертационной работе показано, что обоснованная тактика выбора метода и объема лечения позволяет снизить риск интра- и послеоперационных осложнений, затраты на дополнительное лечение, обеспечить сокращение материальных расходов на пожизненную заместительную гормональную терапию, повысить экономическую эффективность за счет сокращения времени вмешательства и обеспечить повышение качества жизни пациентов.

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).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные Сумеди Ильей Рамоновичем данные имеют важное научное значение. Изученные критерии функционирования протеасом в ткани щитовидной железы имеют фундаментальное значение для представления механизмов развития фолликулярных неоплазий и дают возможность определения злокачественного потенциала новообразования. Результаты исследования дают право на использование данного метода в качестве дополнительного метода дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы.

С практической точки зрения оптимизация подхода к лечению пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы с

помощью повышения точности дифференциальной диагностики и создания алгоритма применения малоинвазивных хирургических методик является центральным направлением развития государственной системы здравоохранения города Москвы, в части оптимизации стационарного лечения и развития амбулаторного сектора.

Одними из приоритетных задач улучшения здоровья населения города Москвы являются обеспечение системности организации охраны здоровья населения, включая совершенствование технологий оказания медицинской помощи, и снижение частоты случаев необоснованного превышения объема хирургического вмешательства, ведущего к увеличению риска развития послеоперационных осложнений.

Уменьшение числа пациентов, нуждающихся в операциях на щитовидной железе (доброкачественные новообразования) в условиях многопрофильного круглосуточного стационара, обеспечивает положительный социально-экономический эффект, позволяя экономить и перераспределять ресурсы системы здравоохранения, требующиеся на их лечение, уменьшать затраты на дополнительное лечение и выплаты пособий по временной нетрудоспособности и частоту инвалидизации, расходов на заместительную терапию после операции, а также повышать качество жизни оперированных больных.

Предложенные стратегии, алгоритмы и подходы просты в применении и могут быть использованы на практике в большинстве лечебных учреждений вне зависимости от степени их финансирования и материально-технического оснащения.

Достоверность полученных результатов

Научное исследование спланировано и проведено на высоком методическом уровне.

Достоверность основных положений и выводов диссертационной работы Сумеди Ильи Рамоновича определяется аналитическим обзором современных профильных научных публикаций, проведенным изучением достаточно большого клинического материала, разделением пациентов на сопоставимые

группы, использованием общепризнанных оценочных инструментов, проведенными сравнениями результатов лечения в определенные фиксированные сроки после выполненного лечения. В частности, исследование на всех этапах планировалось заранее, включая определение релевантного дизайна, что подтверждается заблаговременной регистрацией протоколов. Объем материала соответствует поставленным задачам.

В работе использованы современные методы проведения клинических исследований, сбора и анализа данных.

Оценка достоверности результатов исследования показала, что выводы диссертационной работы обоснованы и логически вытекают из поставленных задач. Научные положения основываются на проанализированных данных мировой литературы и собственном опыте.

Личный вклад автора

Личный вклад автора прослеживается на всех этапах исследования.

Диссертантом были разработаны и зарегистрированы протоколы всех исследований, созданы регистрационные карты больных, проведены статистические расчеты и написан текст публикаций. Автор принимал непосредственное участие в сборе клинического материала, выполняя оперативные вмешательства и диагностические исследования.

Полнота изложения материала в работках, опубликованных соискателем

Основные положения диссертационной работы Сумеди И.Р. отражены в 21 публикации, из них 11 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов научных исследований. Результаты исследований докладывались на общероссийских научно – практических конференциях. Получен патент на изобретение №2521239 от 29.04.2014.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертационной работы

Диссертационная работа написана на русском языке в классическом стиле, изложена на 225 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора

литературы, восьми глав оригинальных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Она иллюстрирована 64 таблицами и 83 рисунками. Библиография состоит из 128 отечественных и 182 зарубежных источников.

Материал грамотно структурирован, результаты собственных исследований изложены доступным языком, иллюстрированы необходимым количеством диаграмм. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из поставленных цели и задач, соответствуют содержанию работы, являются обоснованными и достоверными. Имеются опечатки и стилистические погрешности, которые не снижают ценности работы. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Автореферат соответствует требованиям ВАК и полностью отражает основные положения работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Предложенный в работе индивидуализированный подход к лечению пациентов на основании созданного диссертантом алгоритма применения малоинвазивных хирургических методик активно применяется в работе отделениями хирургического профиля стационарного и амбулаторного звена ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 ДЗМ», ГБУЗ «Городская клиническая больница №13 ДЗМ».

Результаты диссертационной работы включены в программу обучения студентов 3 курса по дисциплине «Общая хирургия», в программу элективного курса для студентов 6 курса, в программу подготовки ординаторов по специальности «Хирургия», а также в программы дополнительного профессионального образования, проводимые на базе кафедры общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Диссертация Сумеди И.Р. имеет четкую практическую направленность, выполнена на достаточном клиническом материале. Разработанный по результатам исследования алгоритм применения малоинвазивных

хирургических методик, а также предложенный метод повышения точности дифференциальной диагностики могут быть широко внедрены в практику хирургических отделений стационарного и амбулаторного пребывания Российской Федерации.

Основные положения диссертационной работы рекомендуется включить в программу лекций и практических занятий по хирургическим дисциплинам («Общая хирургия», «Онкология», «Госпитальная хирургия») в рамках дипломного медицинского образования. Также рекомендуется использовать материал диссертации при разработке образовательных модулей по хирургическим специальностям в рамках последипломного образования у ординаторов и аспирантов. Материалы диссертации могут быть полезны в рамках повышения квалификации специалистов любого хирургического профиля.

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 трудом, актуальным по своей научной новизне и практической значимости. Исследование основано на достаточном количестве клинического материала и соответствует заявленной специальности. Диссертационная работа имеет важное теоретическое и практическое значение для решения научной проблемы хирургии – улучшение результатов лечения пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы. Разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии перспективного направления в хирургии. Критических замечаний к работе нет.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов

представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 20 марта 2021 г. № 426 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации и признании утратившим силу постановления Правительства Российской Федерации от 26 мая 2020 г. № 751»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской хирургии №2 им. Г.И.Лукомского Института клинической медицины им.Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №11 от 21 декабря 2023 года.

профессор кафедры факультетской хирургии №2
им. Г.И.Лукомского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор
(14.00.27 - хирургия)

А.М. Шулутко

ПОДПИСАНО
Начальник отдела
Ученого совета
22 12



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел.: 8(495)609-14-00
e-mail: rectorat@staff.sechenov.ru Сайт: <https://www.sechenov.ru>