

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Порываевой Екатерины Леонидовны

«Оптимизация диагностики и хирургического лечения узловых форм зоба»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.17 – хирургия.

Актуальность темы Проблема диагностики и лечения узлового зоба с каждым годом приобретает все большую актуальность в связи с высокой частотой выявления этой патологии. Отношение к узловым заболеваниям щитовидной железы (ЩЖ) врачей различных специальностей остается неоднозначным. Не создан единый общепризнанный протокол обследования и лечения больных с узловыми заболеваниями ЩЖ, постоянно меняются и обновляются международные и российские стандарты диагностики и лечения больных с данной патологией. Последние годы стали временем широкого применения современных методов лучевой диагностики, в частности УЗИ, которое позволяет не только выявлять узловые образования ЩЖ, но и формирует мнение об их вероятном морфологическом строении. Наиболее перспективными в этом отношении опциями УЗИ считаются соноэластография (СЭГ) и использование УЗ-контрастов. Появление в арсенале морфологов реактивов, содержащих специфические антитела, расширяет представление о гистогенезе и вероятном темпе роста узлов ЩЖ. Актуальность представленной работы заключается в том, что в настоящее время нет единого взгляда как в отношении использования в диагностике узловой патологии ЩЖ СЭГ, так и иммуногистохимии (ИГХ). Существующие на сегодняшний день диагностические и лечебные алгоритмы, гайдлайны и рекомендации в отношении узлового зоба содержат скудную информацию о данных методиках, что создает сложности для внедрения их в повседневную практику. Поскольку возможности современных диагностических и лечебных методов велики, важным является создание оптимального алгоритма, включающего упомянутые методики, в отношении данной категории

больных, Также остаются до конца нерешенными и вопросы, касающиеся лечения пациентов с доброкачественными узлами в ЩЖ. Появление новых методик (аксиллярный доступ, трансоральный доступ, минидоступы, видеоассистированные операции) не решили основного вопроса лечения узлового зоба – необходимого и достаточного объема операции. Эти вопросы постоянно находятся в зоне внимания хирургов, онкологов, эндокринологов, занимающихся проблемами патологии ЩЖ, актуальны и требуют разработки. Изучению ряду из указанных аспектов посвящена работа Е.Л.Порываевой «Оптимизация диагностики и хирургического лечения узловых форм зоба».

Достоверность и новизна выводов и результатов диссертации.

Тема исследования, поставленные автором цель и задачи соответствуют специальности 14.01.17 - хирургия. Работа выполнена в рамках плана НИР ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (номер госрегистрации темы АААА-А17-117032210008-1). Достоверность результатов работы обеспечена выполнением достаточного по объему исследования у 110 больных с узловыми заболеваниями ЩЖ и применением современных информативных методов диагностики.

Клинический материал достаточен для обобщения и получения достоверных выводов. Методы, использованные автором в работе, современные, информативны, ранее опробованы большим числом исследователей и позволяют решить поставленные задачи. Диссертация, представляемая к защите, содержит достаточный самостоятельный фактический материал и разработки не только хирургического плана.

Выводы сформулированы, исходя из фактического материала, по числу соответствуют поставленным задачам и отвечают на них. Практические рекомендации являются итогом самостоятельного исследования и имеют определенное практическое значение.

Новизна представленной работы заключается в том, что автору удалось, используя возможности современных методов сформулировать новый оригинальный подход к диагностике у пациентов с узлами ЩЖ. Автор впервые

изучила заболеваемости узловым зобом в Удмуртии за значительный временной промежуток и установила связь развития сопутствующей патологии в послеоперационном периоде у пациентов с исходным гормональным статусом. Впервые при проведении СЭГ узлов ЩЖ предложена градация по 3 типам эластограмм в зависимости от коэффициента жесткости и скорости проведения сдвиговой волны. Впервые при узловом зобе выявлена корреляционная зависимость между данными ИГХ и результатами СЭГ.

Ценность для науки и практики.

Научная ценность работы представленной Е.Л.Порываевой заключается в разработке новых подходов к диагностике и оптимизации существующих методов хирургического лечения больных с узловым зобом на основе использования современных высокотехнологичных и эффективных методик.

Работа имеет практическое значение. Исследование установило, что среди больных с узловым зобом возросла доля лиц пожилого и старческого возраста с высокой коморбидностью. Автор подтвердила целесообразность включения СЭГ в алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при узловом зобе. Трехстепенная градация пролиферативной активности ткани ЩЖ, основывающаяся на ИГХ, дает возможность ранжирования пациентов по вероятности рецидива узлового зоба после операции. Оценка отдаленных результатов хирургического лечения больных с узловым зобом установила, что имеется прямая связь между качеством жизни и радикальностью операций, расширение объема операции негативно сказывается на результатах лечения. Автором предложена оригинальная схема выбора объема операции при узловом зобе, базирующаяся на данных клиники, СЭГ, выраженности пролиферативных процессов и наличия компрессионного синдрома.

Результаты работы могут быть рекомендованы к использованию в практической деятельности хирургических отделений специализированных центров и лечебно-профилактических учреждений, эндокринологических

диспансеров, занимающихся лечением больных с узловым зобом, а также в учебном процессе на кафедрах медицинских вузов. Работа имеет важное значение для хирургов, эндокринологов, онкологов, морфологов и врачей лучевой диагностики.

Диссертация построена традиционно. Она изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, которые включают обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы с результатами собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации, список использованной литературы. Текст иллюстрирован 16 таблицами и 24 рисунками, значительную часть из которых составляют фотографии гистологических препаратов и изображений УЗИ. Библиографический указатель содержит 173 источников, из них 110 зарубежных и 63 отечественных.

Во введении автор обосновывает конкретные предпосылки к исследованию, задачи работы, степень новизны, практическую значимость и основные положения, выносимые на защиту. Автор аргументированно доказывает актуальность работы, указывая на сложность и противоречивость различных точек зрения на диагностику и лечение пациентов с узлами в ЩЖ.

Целью исследования явилось улучшение результатов хирургического лечения пациентов с узловыми формами зоба за счет применения современных высокотехнологичных методик. Исходя из цели работы, были сформулированы 4 задачи. Формулировка задач конкретна, по своей глубине задачи соответствуют уровню работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. По их формулировке замечаний нет.

В разделе «Научная новизна» автор указывает, что «...Впервые выявлен рост узловой патологии щитовидной у пациентов пожилого и старческого возраста...», что является доказанным фактом (В.Э.Ванушко, В.В.Фадеев, 2012; В.Г.Аристархов с соавт., 2014; J.Norman, 2015).

По формулировке практической ценности и положениям, выносимым на защиту, замечаний нет.

Глава 1 - обзор литературы. Изложенный на 18 страницах, он по объему достаточен, чтобы осветить основные точки зрения на проблему. В обзоре автор выделила два раздела. Первая часть обзора посвящена анализу неоднозначных, а подчас противоречивых публикаций, посвященных клиническим аспектам рассматриваемой патологии и хирургической тактике. Соискатель справедливо отметил, что на сегодняшний день узловой зоб является распространенной патологией, и значительную часть среди пациентов составляют люди пожилого и старческого возраста, имеющие внушительный «набор» сопутствующей патологии. Эти факты заставляют более взвешенно относиться к выбору метода лечения с учетом изменения хирургической тактики за последние годы. Спектр хирургических методик, применяемых сегодня, достаточно велик: от малоинвазивных (пункционных) методов до расширенных, радикальных операции. Каждая из методик имеет свои преимущества и недостатки. Подводя итог раздела, соискатель говорит о том, что «...вопрос об определении выбора объема оперативного вмешательства у пациентов с патологией щитовидной железы до настоящего времени остается нерешенным».

Второй раздел обзора литературы посвящен анализу литературы посвященной диагностическим методикам – СЭГ и ИГХ. Автор приводит описание методики СЭГ, объясняя ее технологическую и физическую составляющую. Говоря о кодировке жесткости ткани при СЭГ, автор упоминает о 3 точечной шкале эластичности (синий, зеленый и красный цвета) используемой во всем мире. Далее автор делает переход от ультразвуковой диагностики к морфологическим методикам, подчеркивая, что на сегодняшний день наиболее точным дооперационным методом является тонкоигольная аспирационная биопсия, чувствительность которой составляет 83%, а специфичность – 92%. А окончательный ответ о морфологии узлового образования ЩЖ дает патоморфологическое исследование, в частности ИГХ. Автор приводит данные о некоторых из ИГХ-маркеров, которые планирует изучить в своей работе. Значительная

часть этого раздела посвящена исследованию А.А.Калоевой (2015) по оценке пролиферативной активности ткани ЩЖ, удаленной при операциях по поводу диффузного зутиреоидного (!?), узлового и диффузно-узлового зоба.

В заключении главы соискатель проводит анализ публикаций, касающихся влияния хирургического вмешательства при узловом зобе на качество жизни пациентов. В послеоперационном периоде в зависимости от вида проведенного оперативного вмешательства отмечается снижение качества жизни, которое также зависит от исходного состояния здоровья и правильных реабилитационных мероприятий. Из обзора видно, что автор прочел большое число публикаций, посвященных изучаемой проблеме.

В то же время она позволяет себе некоторые вольности в изложении материала. В частности «...Николай Иванович Пирогов в 1947 г. (!) выполнил первую струмэктомию...» (стр. 12), «Georges Kцhler и Сйсар Milstein...» (стр.23). На стр. 25, говоря о белке Ki67, автор ссылается на работы J.Y.Kwak (2009) и R.S.Singh (2011), которые посвящены абсолютно другой теме. В обзоре автор приводит описание методики ИГХ, что относится по смыслу к другому разделу – «Материалы и методы».

Во второй главе автор представляет общую характеристику материала, который лег в основу работы. Глава содержит описание исследуемых групп пациентов и критерии их отбора. В представленной работе приводятся данные о 110 пациентах, из которых 100 были оперированы. Согласно задачам работы анализировались результаты обследования двух групп больных – 60 человек, у которых в комплекс обследования были включены СЭГ и ИГХ, и 50 человек без указанных методик. Возрастные характеристики групп схожие. В работе использованы современные, объективные и научнозначимые лабораторные и инструментальные методы исследования, их методики (УЗИ и особенно ИГХ) изложены подробно, в соответствии с требованиями.

По данному разделу имеется ряд замечаний, по «Материалам исследования»: на стр. 30 автор пишет, что «...Основную группу составили

60 пациентов, которым в комплекс обследования были включены эластография и иммуногистохимическое исследование...», а из рис.1 (стр.31) становится понятным, что ИГХ выполнена только у 30 человек. Также на стр. 30 «... Из исследования были исключены пациенты ... с установленным раком щитовидной железы», в табл.2 (стр.33) – в основной группе оказались 4 человека с РЩЖ.

Замечания по разделу «Методы исследования»: автор вообще не включила в главу описание методики оценки качества жизни, на основании которой написана глава 5 диссертации. При описании оборудования автор позволяет себе вольности, в частности «...УЗИ щитовидной железы на ультразвуковом аппарате «Medison SA 900» (Япония) с секторальным датчиком с частотой 7,5 МГц» (стр.34). Такого УЗИ аппарата нет - есть «Medison SA 9900» (Южная Корея), также как не бывает таких датчиков, максимальная частота механического секторного датчика 6,5 МГц. Очень скромно представлены методики статистического анализа, что требуется с позиции доказательной медицины.

Глава 3 посвящена анализу распространенности заболеваний ЩЖ у населения Удмуртии. Из представленных цифр видно, что заболеваемость растет, но число операций снижается, что связано с ограничением показаний к хирургическому лечению (позитивный момент). Из числа пациентов, включенных в исследование (100 человек из 111, оперированных в 2013-2015 годах), значимую часть составили больные старше 60 лет. Автор упоминает (стр.41) про «...10 человек основной группы были, которые были направлены на динамическое наблюдение без оперативного лечения». **Вопрос: если это пациенты из основной группы, то, как у них проводилось иммуногистохимическое исследование?** Далее автор приводит статистические данные по заболеваемости патологией ЩЖ в регионах Удмуртии. Глава очень хорошо иллюстрирована, с большим статистическим материалом. Автор подчеркивает, что данная статистика связана с экологическими факторами, с особенностями производства. Также автор

приходит к заключению, что увеличивается количество пациентов пожилого и старческого возраста с узловым зобом.

Данный факт автор связывает с «... увеличением продолжительности жизни населения и высоким уровнем диагностики» (стр.49). Старение населения приводит к росту коморбидной патологии и возрастанию ее влияния на выбор лечения. Наиболее часто встречаемым сочетанием являлись ГБ, ИБС, хронические заболевания сосудов нижних конечностей, желчекаменная болезнь. Автор оценивает изменения индекса коморбидности в до- и послеоперационном периоде с учетом исходного гипо- и эутиреоза. Исходная медиана показателя при эутиреозе составила 2,87 соматических заболеваний на человека, при гипотиреозе – 4,01. В послеоперационном периоде частота и степень коморбидности оказалась выше при исходном эутиреозе. Автор связывает это с механизмами длительной адаптации у пациентов с гипотиреозом, которые отсутствуют при нормальном содержании гормонов. В целом глава написана убедительно и логично.

Слабой стороной раздела является статистика. Автор в первом разделе приводит большое число цифр в таблицах, рисунках и тексте, которые не совсем стыкуются. В разделе о коморбидной патологии в табл. 7 (стр.51) просто арифметические ошибки при сложении числа больных в группах. В табл. 9 (стр.54) автор включила в 1 группу 50 человек с эутиреозом (30 –до операции, и 20- после операции), а в группу с гипотиреозом – 40 человек (20 –до операции, и 20- после операции). **Вопрос: автор может объяснить, каким образом она работала над этой таблицей?**

Глава 4 является новаторской. Сама идея параллельной оценки данных ультразвукового и морфологического методов заслуживает высокой оценки. Первый раздел главы посвящен СЭГ. И хотя с момента первого описания методики J.Ophir (1991) прошло более 25 лет, обсуждение ее применения не потеряло своей актуальности. Раздел хорошо иллюстрирован. Автором установлено, что 1 тип эластограммы был у 43% пациентов, 2 тип - у 46%, 3 тип – у 10%. На основании данных эластографии (1 тип) и индекса

коморбидности (6,2) 10 пациентам в оперативном лечении было отказано. Такой подход к определению показаний к оперативному лечению узлового зоба был применен впервые. Сравнительная оценка данных СЭГ и ТАПБ дала сравнимые результаты, что говорит о правильном направлении работы.

Третий раздел главы посвящен изучению возможностей ИГХ при оценке узлов ЩЖ. Он начинается с таблицы 12, которая фактически является повтором таблицы 2, но почему-то в основной группе в столбце % показатели получились различными. Также автор не упомянула, что в основной группе оказались 4 случая РЩЖ, а в группе сравнения – ни одного. Для изучения ИГХ профиля автор использовала онкомаркеры Ki-67 и P53, что уже сделала в своей работе А.А.Калоева (2015), а также TTF-1 и тиреоглобулин. Если первые два белка являются маркерами онкопроцесса, то два последних не маркеры РЩЖ, а неспецифично говорят об активности ЩЖ (при АИТ, РЩЖ, функциональной автономии, подостром тиреоидите, диффузном токсическом зобе). В связи с этим **вопрос: объясните, чем Вы мотивируете выбор данных маркеров в Вашем исследовании?** Данный раздел хорошо иллюстрирован. Были получены очень интересные статистически значимые отличия по экспрессии Ki-67 и P53 в ткани ЩЖ. При этом полученные данные нельзя считать аналогичными выводам А.А.Калоевой, так как они получены только при узловой патологии, в том числе при аденомах и РЩЖ, что является новизной работы. Но автор не указывает, как проводили подсчет. В связи с этим возникают вопросы. **Первый вопрос: Где проводилась оценка клеток – в узлах или в окружающей ткани? Второй вопрос: Как проводился подсчет: по полям зрения или количеству клеток?** К сожалению, автор не провела статистический анализ, чтобы дать свои параметры оценки степени пролиферации, что, несомненно, украсило бы работу. Говоря о пролиферации, автор не указывает на соотношение степеней пролиферации с заключительным патоморфологическим заключением, что могло бы несколько разъяснить ситуацию.

Получив информацию о пролиферативной активности узлов ЩЖ, автор

попыталась соотнести ее с данными СЭГ, что указывает на неординарность мышления диссертантки и поиск нестандартных ходов при решении научных задач. Автору удалось доказать наличие корреляции между данными СЭГ и Ki 67. К сожалению, группа пациентов с опухолями ЩЖ была маленькой (8 аденом ЩЖ и 4 РЩЖ), что не позволило получить более достоверные результаты. Это может быть направлением дальнейших исследований. Вопрос есть по заключению главы, где автор говорит о целесообразности проведения «...на дооперационном этапе иммуноцитохимического исследования пунктатов щитовидной железы...». Автор не проводила и не анализировала результаты иммуноцитохимических исследований, поэтому такие рекомендации не являются результатом ее работы и некорректны. Также возникает вопрос, почему в работе, основанной на клиническом материале, не представлено ни одного клинического случая или наблюдения.

В главе 5 автор представляет данные об оценке качества жизни пациентов после операций на ЩЖ. Объем операций быть различным. Осложнения отмечены в 29%, что является высоким показателем, причем чаще - в основной группе (34%). При оценке отдаленных результатов (в главе «Материалы и методы» об этом не упоминается) установлено, что рецидив зоба возник через 1 год после операции у 10,3% больных. При изучении качества жизни после радикальных и органосохраняющих операций были выявлены статистически значимые различия в основном в пользу органосохраняющих операций. В целом материал представлен убедительно, но в табл. 16 (стр.83) параметр «Б(боль)» после радикальных операций оказался выше, чем после органосохраняющих операций. Возникает вопрос: **Как диссертант может объяснить этот факт, ведь по инструкции к SF-36 «низкие показатели по этому показателю Б(боль) свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента», т.е. чем ниже показатель, тем хуже результат?** По другим показателям качества жизни вопросов не возникает, они совпадают с заключением автора.

По итогам главы автор предлагает оригинальную схему по определению

объема операции при узлах ЩЖ. Наряду с известными параметрами: большой объем ЩЖ, большой размер узла ЩЖ, рост узла ЩЖ по данным УЗИ, наличие компрессионного синдрома, автор вводит современные критерии, изученные ей – тип эластограммы и пролиферативная активность. Для того, чтобы это предлагать, надо иметь смелость и уверенность, основанных на фактических научных данных. По итогам исследования автор имеет на это право. Это украшает работу, делая ее завершенной.

В обсуждении автор анализирует данные, представленные в предыдущих главах. Данный раздел работы не содержит нового фактического материала, но объединяет материал глав и систематизирует все изложенное ранее. В заключении диссертант также кратко излагает содержание глав. По своему содержанию и аналитической оценке данный раздел является интерпретацией обсуждения.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. По теме диссертации опубликовано 15 научных статей (6 из них – в журналах перечня ВАК Минобрнауки России), монография и подана заявка на изобретение РФ), в которых отражены основные разделы и результаты представленной работы. Основные положения работы доложены на республиканских и международных конференциях. Результаты работы внедрены в практику лечебных учреждений Удмуртии и в учебный процесс на кафедрах хирургического и терапевтического профиля ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Содержание представленного соискателем автореферата полностью соответствует основным положениям и содержанию диссертационной работы. Спорность выкладок, суждений, фактов и неоднозначность трактовки фактического цифрового и иллюстративного материала заставляют думать над работой.

Заключение.

Диссертационная работа Порываевой Екатерины Леонидовны «Оптимизация диагностики и хирургического лечения узловых форм зоба», представляемая на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научно-квалифицированным исследованием, результаты которого имеют теоретическое и практическое значение. В работе решена научная задача по улучшению результатов хирургического лечения пациентов с узловым зобом. Работа по актуальности, новизне и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук пунктом 9 Положения о присуждении ученых степеней ВАК Министерства образования и науки России, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), а автор ее заслуживает присуждения ей искомой степени по специальности 14.01.17 – хирургия.

Заведующий кафедрой хирургических болезней
педиатрического факультета
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

19.03.2018



Александров Юрий
Константинович

Подпись д.м.н., профессора Ю.К. Александрова заверяю 
Ученый секретарь ФГОУ ВО ЯГМУ Минздрава России Т.Ф.Горохова



Телефон: 8 (905) 132 62 21 (м.)
Тел. организации: +7(4852) 30-56-41
Электронный адрес организации: rector@yuma.ac.ru
Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль,
ул. Революционная, д. 5