

Додаток 5
до Порядку проведення
попередньої експертизи дисертації,
присудження ступеня доктора
філософії та скасування рішення
разової спеціалізованої вченої ради
Державної установи «Інститут
ендокринології та обміну речовин ім.
В.П. Комісаренка НАМН України»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора інституту з
наукової роботи
професор, член-кор. НАМН України
Олена КОВЗУН

«15» 03 2024

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Остафійчука Мар'яна Васильовича «ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ РАДІОЙОДРЕЗИСТЕНТНИХ МЕТАСТАЗІВ ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ» що подається на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» (ендокринологія)

Фаховий семінар за участю наукових співробітників відділу хірургії ендокринних залоз, Науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», проведеного 6.05.2024 року відповідно до наказу ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України» від 24.04.2024 № 30.

Голова - д.мед.н., с.н.с., завідувачка Науково-консультативним відділом амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, заступник директора інституту з наукової роботи клініки Орленко В.Л.

Секретар - н.с. Науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії Комісаренко І.І.

Рецензент: к.мед.н. відділу хірургії ендокринних залоз Зінич П.П.

Рецензент: д.мед.н., провідний науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології Булдігіна Ю.В.

Присутні: д.мед.н., керівник Науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії Гуда Б.Б.

д.мед.н., професор, член-кор. НАМН України, заступник директора інституту з наукової роботи Ковзун О.І.

д.мед.н., професор, керівник відділу хірургії ендокринних залоз Болгов М.Ю.

к.мед.н., вчений секретар інституту, Сологуб Н.В.

к.мед.н., завідувач хірургічного відділення Омельчук О.В.

д.біол.н. головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології Пушкаръов В.М.

к.мед.н. старший науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз Люткевич О.В.

д.біол.н., провідний науковий співробітник лабораторії ультразвукової та функціональної діагностики, цитолог Зелінська Г. В.

д.мед.н., заступник голови спеціалізованої вченої ради інституту, завідувачка відділу профілактичної діабетології, заступник голови спеціалізованої вченої ради Д 20558.01 за спеціальністю «ендокринологія» Попова В.В.

к.мед.н. старший науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз Янчій І.Р.

к.мед.н., провідний науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз Таращенко Ю.М.

н.с. Науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії Комісаренко І.І.

н.с. Науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії Юхимчук О.О.

Всього: 16

докторів наук - 8, у тому числі член-кор. НАМН України – 1

кандидатів наук (докторів філософії) - 6

без наукового ступеня - 2

У тому числі зі спеціальності дисертації, яку обговорювали:

докторів наук - 8

кандидатів наук (докторів філософії) - 6

без наукового ступеня - 2

Порядок денний:

Обговорення дисертації здобувача ступеня доктора філософії поза аспірантурою, лікаря хірурга-ендокринолога Науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» Остафійчука Мар'яна Васильовича на тему: «Хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів високодиференційованого раку щитоподібної залози», поданої на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 Медицина (Ендокринологія)

Науковий керівник д.мед.н., керівник Науково-профілактичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії Гуда Б.Б.

СЛУХАЛИ:

Доповідь здобувача ступеня доктора філософії поза аспірантурою наукового співробітника Науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» Остафійчука Мар'яна Васильовича на тему: «Хірургічне лікування

радіоїодрезистентних метастазів високодиференційованого раку щитоподібної залози» з викладенням основних положень дисертації.

По доповіді були поставлені такі запитання:

1. д.біол.н., провідний науковий співробітник лабораторії ультразвукової та функціональної діагностики, цитолог Зелінська Г.В. - «Який віковий бар'єр для жінок та чоловіків (саме вік коли ризик прихованих метастазів підвищений)»?

Відповідь: різниці впливу віку на метастазування між хворими чоловіками та жінками: віковий бар'єр для яких різниться (31-40 років для жінок та значно пізніше – можливо 60 років – для чоловіків).

2. к.мед.н., старший науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз відділу хірургії ендокринних залоз Янчій І.Р. – «В осіб контрольній групі вказано, що 19,4 % мали виявлені метастази, останні були знайдені гістологами в препаратах після первинного оперативного втручання, чи в післяопераційному періоді інструментальними методами дослідження, який відсоток повторних операцій в основній групі»?

Відповідь: Серед 346 пацієнтів когорти, в яких перед операцією не було виявлено доказів метастазування папілярної карциноми (ПК), відповідно метастази були виявлені в післяопераційному періоді, а саме завдяки УЗД та при проведенні радіоїодтерапії, у жінок – 23,7 %, у чоловіків – 38,8 %. При цьому частота радіоїодрезистентних (РЙР) метастазів суттєво не відрізнялася. Кількість пацієнтів з ПК, в яких з часом виникли РЙР метастази, серед пацієнтів, яким була виконана тиреоїдектомія, становила 19,4 %; серед тих, кому була виконана тиреоїдектомія та профілактична лімфодисекція – 1,4 %). Отже, частота повторних операцій за умов виконання профілактичної лімфодисекції в 13,9 разів нижча, ніж за умов виконання тільки тотальної тиреоїдектомії. Для видалення метастатичних лімфовузлів при рецидивах ПК у 67 хворих після тиреоїдектомії було виконано 143 повторних операцій, за тиреоїдектомії та профілактичної лімфодисекції – 3 операції у 3-х хворих.

3. д.біол.н., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології Пушкарьов В.М. – «Тиреоїдит Хашимото може створювати захисний бар'єр проти поширення пухлинного процесу (у вигляді метастазів до лімфовузлів чи місцевих рецидивів)»?

Відповідь: наявність хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту є негативним прогностичним чинником, вплив якого гальмує метастазування пухлини до лімфовузлів шиї, зокрема, і центральних. Ризик злоякісності невизначених ультразвуком лімфовузлів у центральному відділі у хворих на рак ЩЗ при тиреоїдиті, що був діагностований при УЗД, був нижчим, ніж у пацієнтів без виявленого ультразвуком тиреоїдиту. Отримані нами результати - зниження частоти ПК з супутнім хронічним автоімунним тиреоїдитом (ХАІТ) цілком збігаються з останніми висновками, а саме для жінок, в яких частіше

діагностують ХАІТ, захисний вплив автоімунного захворювання може проявлятися більшою мірою.

Відомо, що наявність ХАІТ може призводити до фіброзу та атрофії ЩЗ внаслідок запалення, яке його супроводжує. Цей процес включає пошкодження прилеглих лімфатичних судин, що порушує лімфатичну дифузію і, зрештою, створює проблеми для метастазування. Можливим механізмом є також Fas-опосередкований шлях апоптозу. Fas і Fas-ліганд експресуються у фолікулярних клітинах при тиреоїдиті Хашимото і це сприяє руйнуванню ЩЗ. Крім того, експресія Fas також посилюється у клітинах карциноми. Відповідно, у пацієнтів з автоімунним захворюванням ЩЗ Fas-опосередкований шлях апоптозу в ПК може призвести до сприятливішого прогнозу. Водночас, згідно з результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу, ХАІТ має лише слабкий інгібуючий ефект щодо розвитку метастазів у лімфовузлах центрального компартменту, знижуючи його ризик на 16,4 % порівняно з ПК без тиреоїдиту (за нашими даними на 38,5 %). Останнє пояснюють впливом високого рівня TgAb. Наявність тиреоїдних автоімунних антитіл пов'язують з метастазами як у центральних, так і бічних лімфатичних вузлах, але незалежним прогностичним чинником це є, на думку деяких авторів, лише для пізньої стадії N.

Суперечливі результати щодо впливу ХАІТ на метастазування ПК, можуть бути пояснені різними підходами до діагностування автоімунного захворювання ЩЗ – чи на визначенні позитивності тиреоїдних автоантитіл, чи на гістологічному підтвердженні. Іншою можливою причиною є те, що у випадках автоімунного захворювання паренхіма ЩЗ є неоднорідною, і в процесі інтерпретації УЗ-зображень її іноді помилково сприймають за високий ступінь злоякісності.

Щодо впливу ХАІТ на частоту РЙР метастазів, то зазначений чіткий зв'язок між ними: за наявності автоімунного захворювання було виявлено зниження частоти ПК з РЙР метастазами, зниження відсотка РЙР метастазів серед видалених, але не середньої їхньої кількості.

ВИСТУПИЛИ:

Науковий керівник здобувача д.мед.н. Гуда Б.Б. з характеристикою наукової зрілості здобувача.

Рецензенти:

1. к.мед.н. Зінич П.П. надав позитивну оцінку дисертації Остафійчука М.В. на тему «Хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів високодиференційованого раку щитоподібної залози» із деякими зауваженнями та запитаннями:

Зауваження:

1. На мою думку потрібно дещо змінити назву роботи для кращого відображення суті даної проблеми, а саме пропонується така: **«Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози»**

2. Принципових зауважень до змісту і оформлення дисертації немає. Дисертація написана правильною літературною мовою, наявні поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, які не впливають на загальне позитивне враження від цієї наукової роботи.

Проте вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукове і практичне значення.

Запитання:

1. Під час дослідження пацієнтів з доопераційним статусом N0 чи проводилось Вами порівняння груп пацієнтів, яким була здійснена гемітиреоїдектомія або гемітиреоїдетомія та дисекція лімфатичних вузлів шії?
2. Чи відрізняється частота поопераційного транзиторного гіпаратиреозу в групах пацієнтів?

Відповідь:

1. Дослідження пацієнтів з доопераційним статусом N0, яким проводилась гемітиреоїдектомія або гемітиреоїдетомія та дисекція лімфатичних вузлів шії не здійснювалась, оскільки ми в післяопераційному періоді даній когорті пацієнтів не можемо контролювати онкомаркери, а саме основне не можна проводити радіоїодтерапію, сканування.
2. Частота поопераційного транзиторного гіпаратиреозу, уражень поворотних гортанних нервів не відрізнялися між групами хворих, яким виконали тиреоїдектомію або тиреоїдетомію і лімфодисекцію центрального компартменту лімфовідтоку шії. Інші можливі ускладнення при виконанні хірургічних утручань не реєстрували.

Висновок рецензента: для кращого відображення суті даної проблеми потрібно дещо змінити назву дисертаційної роботи Остафійчука Мар'яна Васильовича на таку: **«Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози»**, яка повністю відповідає паспорту спеціальності 222 Медицина (Ендокринологія) та вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

2. Д.мед.н., провідний науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології Булдігіна Ю.В., надала позитивну оцінку дисертації Остафійчука Мар'яна Васильовича на тему: «Хірургічне лікування радіоїодрезистентних

метастазів високодиференційованого раку щитоподібної залози», і також підтримала пропозицію про зміну назви роботи, а саме **«Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіюдрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози»**, із деякими зауваженнями та запитаннями:

Зауваження:

1. Не всі завдання дослідження корелюють з висновками, тому вважаю за потрібне наголосити на доопрацюванні висновків. а саме, потрібно скоротити кількість їх до 5-6.

2. Необхідно деталізувати розділ висновки шляхом додавання даних із наведеним вірогідності.

3. Практичні рекомендації потрібно конкретизувати та розширити до трьох-чотирьох.

Однак, вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукове і практичне значення.

Запитання

1. Післяопераційні ускладнення відрізнялись у пацієнтів в залежності від об'єму оперативного втручання?

Відповідь: ні, при проведенні тиреоїдектомії та дисекції шиї у пацієнтів не було відмічено суттєвих відмінностей з контрольною групою. Однобічне чи двобічне ураження поворотних гортанних нервів спостерігали у 0 % пацієнтів, які перенесли тиреоїдектомію, та 0 % у хворих, в яких тиреоїдектомія була поєднана з лімфодисекцією. Інтра- чи поопераційну кровотечу та інші можливі ускладнення (ураження стравоходу або трахеї, запальні процеси) при виконанні хірургічних утручань не реєстрували. Постійний гіпопаратиреоз відзначили у двох хворих у кожній групі (0,6 і 0,9 % відповідно). Частота поопераційного транзиторного гіпопаратиреозу у першій групі становила 14,2 % (49 пацієнтів), в другій – 15,4 % (34 пацієнта). Транзиторний парез гортані спостерігали у двох пацієнтів (0,9 %), які перенесли тиреоїдектомію та одного пацієнта (0,5 %) серед тих, в яких тиреоїдектомія була поєднана з лімфодисекцією.

Висновок рецензента: дисертаційна робота Остафійчука Мар'яна Васильовича на тему: **«Хірургічне лікування радіюдрезистентних метастазів високодиференційованого раку щитоподібної залози»** повністю відповідає паспорту спеціальності, проте погоджуюсь з пропозицією Зінича П.П. щодо покращення відображення суті даної проблеми потрібно дещо змінити назву роботи, а саме **«Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіюдрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози»**, яка повністю відповідає паспорту спеціальності 222 Медицина (Ендокринологія) та вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 р. № 40 «Про затвердження Вимог до

оформлення дисертації» і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

В обговоренні взяли участь:

д.мед.н. Орленко В.Л.

к.мед.н. Зінич П.П.

д.мед.н. Булдигіна Ю.В.

д.мед.н. Гуда Б.Б.

д.мед.н. проф., член-кор. НАМН України Ковзун О.І.

д.мед.н. Болгов М.Ю.

к.мед.н. Сологуб Н.В.

к.мед.н. Омельчук О.В.

д.біол.н. Пушкарьов В.М.

к.мед.н. Люткевич О.В.

д.біол.н. Зелінська Г. В.

д.мед.н. Попова В.В.

к.мед.н. Янчій І.Р.

к.мед.н. Таращенко Ю.М.

які зазначили, що в дисертаційній роботі Остафійчука Мар'яна Васильовича для кращого відображення суті даної проблеми потрібно дещо змінити назву роботи, а саме **«Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіюодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози»**, проте остання повністю відповідає спеціальності 222 Медицина (Ендокринологія) та вимогам пп.6,7,8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затверджено постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

На підставі доповіді здобувача, відповідей на запитання учасників фахового семінару, виступів рецензентів та їх висновків, наукової дискусії та обговорення дисертації учасниками фахового семінару профільного Науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», та відгуку наукового керівника, спільне засідання дійшло до висновку:

ВИСНОВОК

щодо дисертації Остафійчука М.В.

«Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіюодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози»

що подається на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» (ендокринологія)

1. Характеристика особистості здобувача.

Дані про головного дослідника Остафійчука Мар'яна Васильовича

Дата та місце народження. 24.10.1991 р. м. Київ, Україна.

Навчання: 2008-2014 рр. - Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (лікувальна справа, диплом КВ №47362050); 2014-2017 роках навчання в інтернатурі за фахом "хірургія" на базі Миколаївської обласної клінічної лікарні (заочна частина) та НМУ ім. О.О.Богомольця (очна частина). З 02.08.2017 по 31.08.2017 працював лікарем-хірургом у Веселинівській центральній районній лікарні. З 2017 по 2019 рр. проходив клінічну ординатуру за спеціальністю «хірургія» на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», з 2019 року прийнятий на посаду наукового співробітника відділу хірургії ендокринних залоз. Спеціалізація «Ендокринологія» на базі НМАПО ім. П.Л. Шупика; 2021 р. (№ 01939).

Досвід роботи за спеціальністю: загальний стаж роботи - 10 років. Виробничий стаж за фахом лікар-хірург - 10 років. Науковий співробітник, лікар-хірург. Ендокринолог.

Підвищення кваліфікації: ТУ «Актуальні питання патології надниркових залоз». Кафедра ендокринології НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, 09.01 - 23.01.2014; Курси тактичної медицини в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»; ТУ «Актуальні питання патології надниркових залоз». Кафедра ендокринології НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, 18.06.2023-22.06.2023 р.

2. Затвердження теми дисертації

Індивідуальний план наукової роботи затверджений на засіданні вченої ради ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від 17. 01.2022, протокол № 1.

3. Актуальність теми дисертації

Понад 43 тис. людей в усьому світі помирають щороку від тиреоїдних карцином і, за оцінками фахівців, до 2040 року ця цифра майже подвоїться (майже 75 тис.). У зв'язку з цим деякі автори вважають, що терміново потрібні нові стратегії лікування для вирішення цієї нагальної проблеми. Впродовж останніх десятиліть у всьому світі зростає, зокрема, і захворюваність на один з типів тиреоїдних карцином щитоподібної залози (ЩЗ) – папілярні карциноми (ПК), хоча рівень смертності від них є стабільним. Останнє стало підґрунтям для сучасного тренду щодо менш агресивних підходів до лікування хвороби, хоча до досягнення консенсусу з цього питання ще далеко: рекомендації різних медичних центрів і фахових асоціацій не є однаковими ні при оцінці ризику, ні при порадах щодо обсягу хірургічного втручання, ні в уявленнях необхідності та характеру

радіойодтерапії (РЙТ), ні в доцільності активного спостереження за пацієнтами з ПК розміром до 1 см³ ознаками низького ризику. Створення єдиних рекомендацій та протоколів гальмується наявністю у різних популяціях різних потенційних чинників ризику виникнення ПК, які теоретично можуть бути відповідальними за це. Серед них, до прикладу, відмінність між рівнем йоду в доквіллі чи забруднення останнього тощо, а також особливості інфраструктури систем охорони здоров'я в різних країнах, а саме, різна доступність ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ, що призводить подекуди до гіпердіагностики клінічно нерелевантних невеликих пухлин з ймовірним млявим перебігом. Зважаючи на це, є застереження того, що сьогодні необхідно бути обережними при екстраполяції з однієї країни на іншу як результатів досліджень, так і рекомендацій щодо лікування. Таким чином, для майбутніх єдиних міжнародних настанов видається важливим, щоб рекомендації більше не базувалися лише на діаметрі пухлини, а радше на рівні прогресуючих ознак захворювання, зокрема таких як метастази в лімфатичні вузли шії.

Найсуттєвіше це стосується метастазів ПК ЩЗ до лімфовузлів центрального компартменту шії, бо метастазування пухлини зазвичай починається з утворення метастазів саме у лімфовузлах цієї ділянки (VI рівень лімфовідтоку) з поступовим поширенням до латеральних (II, III і IV рівні). Метастазування ПК до лімфовузлів центрального компартменту вважають чи не найважливішим чинником ризику віддалених метастазів з можливістю рецидиву та суттєвим зниженням виживання хворих. До 80 % пацієнтів із первинними характеристиками пухлини N0 (на підставі фізикального обстеження, перед операційною візуалізацією та оглядом під час операції) можуть мати приховані мікрометастази в центральних лімфовузлах, проте досі немає консенсусу щодо того, як оцінити перед операцією ризик наявності метастазів у центральних лімфовузлах, що важливо, насамперед, для вибору плану хірургічного втручання, особливо обсягу лімфатичної дисекції. Рівень виявлення уражених лімфовузлів центрального компартменту відносно низький через глибоке розташування лімфовузлів, незначний розмір частини з них та обмеження технологій візуалізації. Водночас кількість чинників, які пропонують для передбачення метастазів у лімфовузлах шії, зростає з розширенням досліджень, проте досі не визначені точні критерії встановлення прогностичної системи оцінки метастатичного процесу. Крім того, більшість з критеріїв можна оцінити тільки після виконання хірургічного втручання та патоморфологічних експертиз; і для пацієнтів із прихованими лімфатичними вузлами, які уражені метастазами, постає питання щодо найадекватнішого хірургічного лікування.

Серед невирішених проблем онкотиреології як важливу також виокремлюють розвиток механізмів первинної та/або набутої резистентності пухлинних клітин до радіойоду, що суттєво знижує ефективність поопераційної РЙТ і термін виживання хворих (до 50-60 %) при підвищеній частоті рецидивів. Встановлено, що найчастішими радіойодрезистентними (РЙР) пухлинами ЩЗ серед диференційованих карцином ЩЗ є ПК.

З метою розробки методів подолання РЙР та відновлення авідності пухлинних

клітин до радіюду, з'ясовують молекулярні механізми, що задіяні в її формуванні, проте передбачити виникнення РЙР метастазів перед операцією та РЙТ наразі дуже складно. Були зроблені певні спроби, але реальні результати незначні з огляду на їхнє можливе значення у клінічній практиці. Тому для пацієнтів із клінічно не ураженими (на етапі обстеження) лімфатичними вузлами постає питання щодо найбільш відповідного хірургічного лікування з метою зниження ризику персистенції захворювання та розвитку РЙР, застосування ефективного радіюдного лікування (позаяк діагноз РЙР базується на характеристиках поглинання радіюду, а не на патологічних характеристиках пухлини) та уникнення необхідності повторних хірургічних втручань для видалення РЙР метастазів.

У разі прихованих метастатичних лімфовузлів центрального рівня, здається логічним виконання їхньої профілактичної дисекції (видалення лімфовузлів претрахеального, преларингеального, лівого та правого паратрахеальних басейнів), яка могла б бути корисною з точки зору попередження ускладнень захворювання, проте питання це впродовж багатьох років (і дотепер) широко дискутується. Аналіз літературних джерел свідчить, що думки дослідників розділилися: від категоричного заперечення доцільності виконання профілактичної дисекції центральних лімфовузлів до рутинного практичного виконання її одночасно з тиреоїдектомією.

Аргументи дослідників відносно негативного ставлення до профілактичної лімфодисекції базуються на передбаченні підвищеного ризику ускладнень внаслідок такої операції, але автори «забувають» про такі ж при виконанні повторних хірургічних втручань, бо не є секретом, що ревізійна хірургія створює значуще більший ризик серйозних поопераційних ускладнень, ніж початкова тиреоїдектомія з лімфодисекцією. Відсутність лімфодисекції центрального компартменту визначено як незалежний чинник ризику рецидивів, тому пацієнтам, які не пройшли її необхідна ретельна стратегія подальшого спостереження для своєчасного виявлення метастазів або рецидиву в центральному відділі лімфовідтоку, що потребує часу, низки додаткових обстежень і не завжди можливе з різних життєвих причин.

Прихильники рутинної лімфодисекції центрального компартменту стверджують, що ця процедура дозволяє лікувати приховані мікрометастази, значно знижує частоту місцевих рецидивів, поліпшує точність визначення стадії хвороби та інтерпретації змін рівня тиреоглобуліну (Тg) в сироватці крові під час лікування та спостереження, допомагає прийняти рішення щодо подальшого використання ад'ювантної РЙТ та, подекуди, підвищує рівень безрецидивного виживання хворих. Багато авторів наголошують, що при виконанні профілактичної лімфодисекції центрального компартменту кваліфікованими спеціалістами потенційна користь від уникнення високого ризику повторних операцій переважає ризик хірургічних ускладнень за первинної, включаючи поопераційний гіпаратиреоз.

Розбіжності щодо необхідності лімфодисекції центрального компартменту ший зафіксовані в рекомендаціях тиреоїдних асоціацій різних країн і проявляються у

практиці виконання в різних медичних центрах різного обсягу хірургічного втручання на ЩЗ. Потрібно також зазначити, що при визначенні процедури лікування раку ЩЗ звертають увагу на важливість урахування такого чинника як «історія опромінення шиї в дитинстві чи підлітковому віці», що є вельми актуальним для хворих України, яка й досі відчуває наслідки аварії на ЧАЕС – через 30 років після аварії все ще спостерігають підвищений ризик потенційно радіогенного раку ЩЗ з більшим латентним періодом. Крім того, необхідно відзначити застереження щодо зменшення обсягу хірургічного лікування пацієнтів із ПК низького ризику з радіаційним опроміненням в анамнезі, а також із занепокоєннями щодо можливих порушень радіаційної безпеки на атомних електростанціях в Україні через російську військову агресію. В консенсусному міждисциплінарному документі-рекомендації фахівців американських та європейських асоціацій наполегливо пропонують уважно брати до уваги численні місцеві чинники (тобто місцеві умови, ресурси, досвід, референтні значення тощо) замість застосування “фіксованих та універсальних” критеріїв. Водночас, як зазначено в цитованій роботі, “невизначеності (щодо існування прихованих метастатичних лімфовузлів) можуть бути руйнівними для пацієнтів”.

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

Дисертаційна робота є фрагментами науково-дослідних робіт, які виконувалися в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»: «Розробка індивідуальних алгоритмів хірургічного лікування пухлин щитоподібної залози, надниркових залоз, первинного та вторинного гіперпаратиреозу» (2017-2019 рр. Номер державної реєстрації 0117U000475). «Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози, інциденталом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом» (2020-2022 рр. Номер державної реєстрації 0120U100647) та «Удосконалення діагностики, лікування, перед- та післяопераційної тактики ведення поєднаної тиреоїдної патології у жителів України в умовах військового часу» (2023-2025 рр., номер державної реєстрації 0123U100762).

5. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, та їх новизна.

В дисертаційній роботі на базі створеної когорти хворих України вперше виконано комплексне дослідження особливостей метастазування ПК ЩЗ у лімфовузлі шиї хворих з передопераційним статусом пухлини N0 залежно від низки можливих прогностичних чинників ризику. Показано, що найвища частка прихованих метастатичних лімфовузлів локалізується у центральному компартменті лімфовідтоку шиї, що є важливим для прогнозування виникнення персистенції хвороби у поопераційному періоді з формуванням РЙР метастазів. Доведено, що чоловіча стать за умов відсутності на етапі діагностики доказів щодо наявності метастазів ПК у лімфовузлі шиї є суттєвим прогностичним чинником підвищеного ризику наявності прихованих метастатичних лімфовузлів – порівняно з жінками у чоловіків взагалі вища частота метастазування як у центральних, так і латеральних лімфовузлах, значно пізніший віковий бар'єр зниження частоти метастазування, відчутніший ризик метастазування до лімфовузлів центрального компартменту в разі капсульної інвазії карциноми. За агресивнішої ПК (більший розмір, капсульна, інтратиреоїдна або екстратиреоїдна

інвазія) частота прихованого метастазування значно збільшена як у лімфовузлі центрального компартменту (VI чи VII зони), так і одночасно у лімфовузлі I, II, III, IV чи V зон лімфовідтоку та в ретрофарінгеальні лімфатичні вузли, тоді як мультифокальний ріст пухлини не впливає, а наявність асоційованого з карциномою хронічного автоімунного тиреоїдиту (ХАІТ) захищає лімфовузлі ший усіх зон від ризику метастазування ПК.

Результати виконаного вперше порівняння характеристик ПК з РЙЧ і РЙР метастазами свідчать, що останні частіше набувають такої властивості за пухлин розміром понад 10 мм (навіть за умови відсутності екстратиреоїдної інвазії пухлинних клітин) і при широкому метастазуванні ПК (категорія N1ab). Рідкісніше такі метастази спостерігають за мікрокарцином та у разі асоціації ПК з ХАІТ. Агресивні характеристики пухлин і клінічний перебіг хвороби не можливо безпосередньо пов'язати з прогнозом частоти виникнення рефрактерності метастазів ПК до радіоїоду, а також з кількістю повторних хірургічних утручань з приводу поопераційних РЙР метастазів.

Результати виконаного аналізу впливу можливих «класичних» чинників ризику метастазування ПК ЩЗ і формування їхньої РЙР свідчать, що такі параметри як стать (чоловіча) і вік пацієнтів (жінки молодші 30 років) частково можна розглядати перед здійсненням хірургічного лікування як предиктори підвищеного ризику метастазування карциноми, статус якої при передопераційній діагностиці визначений як N0. Однак ці параметри не є чинниками ризику виникнення РЙР метастазів. Водночас розмір карцином, який можна попередньо визначити під час УЗД, надає важливу інформацію щодо ризику метастазування та частоти РЙР метастазів: за мікрокарцином частота метастазів взагалі та частота РЙР метастазів найнижча.

Вперше для оцінювання ризику застосований такий показник інтенсивності метастазування як середня кількість уражених метастазами лімфовузлів, видалених профілактично. Величина його асоціюється з основними агресивними характеристиками ПК (більший розмір, інвазійність, мультифокальність), а також з віком хворих (зниження з віком). Зв'язок інтенсивності метастазування з мультифокальністю карциноми або інвазією пухлинних клітин до капсули залишається і в разі лімфодисекції при повторних операціях з видалення РЙР метастазів. Подібну вікову динаміку (зниження з віком) спостерігають також при використанні для аналізу іншого прогностичного показника – величини відношення між кількістю метастатичних лімфовузлів та усіх видалених при лімфодисекції центрального компартменту ший (M/V). Це відношення вище для хворих чоловіків порівняно з таким для жінок. При виконанні профілактичної лімфодисекції величина M/V для хворих не перетинає значення 0,3, яке вважають пороговим при оцінюванні ризику поопераційних метастазів ПК, тоді як у разі виникнення РЙР метастазів вона становить в залежності від характеристик захворювання від 0,35 до 0,86.

6. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження. Використання результатів роботи.

Доведено, що відсутність профілактичної центральної лімфодисекції у хворих з ПК ЩЗ призводить до персистенції хвороби у вигляді РЙР метастазів у лімфовузлі ший. Наявність значної кількості прихованих метастатичних

лімфовузлів центрального компартменту (до 30 %), які не діагностують перед операцією, робить нагальним питання щодо виконання при виконанні тотальної тиреоїдектомії (у пацієнтів з передопераційним статусом пухлини N0) профілактичної лімфодисекції III, VI і VII зон лімфовідтоку.

Результати дослідження впроваджено в роботу хірургічного відділення і Науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 8» виконавчого органу Київської міської ради (акт про впровадження від 01.05.2021 р.), Універсальної клініки «Оберіг» (акт про впровадження від 01.06.2021 р.).

7. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Дисертаційна робота виконана на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Дослідження проведено у достатньому обсязі, сформовані репрезентативні та однорідні групи хворих.

Пацієнти, які були включені в дослідження, пройшли повне клінічне, гормональне, інструментальне обстеження; клінічні діагнози підтверджені згідно додатку до наказу МОЗ №254 від 27-04-2006 та міжнародним клінічним рекомендаціям.

Для виконання досліджень була сформована когорта пацієнтів, які були обстежені та прооперовані у хірургічному відділі Інституту впродовж 2000-2023 рр. Ретроспективно дані про пацієнтів і характер захворювання було отримано з клінічного реєстру хворих Інституту. У когорту залучені лише хворі на ПК, в яких на передопераційному етапі теоретично можна було передбачити ймовірність наявних клінічно прихованих уражених метастазами лімфовузлів, але після обстеження (включаючи УЗД та тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ), не виявили жодних ознак метастазування у лімфовузлі шийї (статус N0).

У когорту відібрано 566 хворих, з них 476 жінок і 90 чоловіків.

Для вирішення завдань дослідження були проаналізовані дані пацієнтів, які входили як до повної створеної когорти, так і окремо хворих, які склали дві її підгрупи, а саме: хворі зі статусом карциноми N0, що перенесли тотальну тиреоїдектомію без профілактичної дисекції лімфовузлів шийї центральної групи (346 пацієнтів), та хворі зі статусом карциноми N0, яким одночасно з тотальною тиреоїдектомією виконували профілактичну дисекцію зазначених лімфовузлів (220 пацієнтів). Крім того, хворі першої підгрупи були розділені ще на три окремі:

Визначення гормональних, біохімічних, молекулярно-генетичних показників проведено в сертифікованих лабораторіях (клінічної лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»).

Застосовані сучасні та адекватні методи дослідження, що відповідають меті та завданням роботи, а саме - загальноклінічні, антропометричні, радіомунологічні, молекулярно-генетичні, біохімічні, інструментальні, рентгенологічні, статистичні.

Статистичну обробку даних для категоріальних змінних проводили за використання критерію узгодженості розподілів P_{χ^2} Пірсона (P_{χ^2}), а для безперервних змінних застосовували незалежний t-тест (критерій Стьюдента, P_t).

Безперервні змінні виражали як середнє значення \pm стандартне відхилення ($M \pm m$), а категорійні змінні – як кількість випадків (хворих) і відсотки (до загальної кількості хворих у відповідній групі (n (%))).

8. Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені на: науковій конференції з міжнародною участю “Ендокринна патологія у віковому аспекті» (м. Київ, 26-27 листопада 2020 р.); науковій конференції з міжнародною участю “Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (м. Київ, 30 вересня – 1 жовтня 2021 р.); науковій конференції з міжнародною участю “Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (29-30 вересня 2022 р.); науковій конференції з міжнародною участю “Ендокринна патологія у віковому аспекті» (м. Київ, 1-2 грудня 2022 р.); міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Відкрита наука України: візійний дискурс в умовах воєнного стану» (м. Ужгород, 26-28 квітня 2023 р.); Школі ендокринолога (м. Львів, 5-9 вересня 2023 р.); конференції «Новітні інноваційні підходи в лікуванні найпоширеніших ендокринних захворювань» (м. Київ, 15 квітня 2024 р.).

9. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та особистий внесок у них автора

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 6 статей у наукових фахових виданнях України, зокрема тих, які включені до міжнародних наукометричних баз, та інформаційний лист.

10. Список робіт, опублікованих за темою дисертації (за вимогами, викладеними та конкретний внесок здобувача

1. Коваленко АЄ, Остафійчук МВ. Дисекції шиї при метастазах високодиференційованого раку щитоподібної залози. Ендокринологія. 2021;26(3):67-78. doi: 10.31793/1680-1466.2021.27- 1.67. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, виконання хірургічних втручань, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).

2. Ostafiichuk MV, Kovalenko AYe, Tarashchenko Yu. M. Radioiodine- resistant metastases of well-differentiated thyroid cancer, analysis of tumor characteristics and primary surgical intervention. Zaporizh'kyu medychnyy zhurnal. 2021;23(5):670-676. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.225575. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, виконання хірургічних втручань, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).

3. Зелінська ГВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Кваченюк АМ, Устименко АЯ, Кулініченко ГМ, Гулеватий СВ, Белоусова НБ. Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіоїодорезистентності. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021; 29(3):76-88. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, виконання хірургічних втручань, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).

4. Остафійчук МВ, Коваленко АЄ, Зелінська ГВ, Таращенко ЮМ. Хірургічне лікування радіоїодорезистентних метастазів високодиференційованої тиреоїдної

карциноми в лімфатичні вузли ший. Ендокринологія. 2022;27(2):114-123. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.114. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку).

5. Гуда ББ, Остафійчук МВ. Чинники ризику метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози до лімфовузлів ший за доопераційного статусу пухлини N0. Ендокринологія. 2024;29(1):31-41. doi:10.31793/1680-1466.2024.29-1.31/. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, вивчення літератури з проблеми, підготовка матеріалу до друку).

6. Тарашенко ЮМ, Омельчук ОВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Янчій ІР, Болгов МЮ. Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози та інцеденталом надниркових залоз. Ендокринологія. 2023; 28(2): 167-178. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, виконання хірургічних втручань, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).

7. Остафійчук МВ, Коваленко АЄ. Стратегія хірургічного лікування рецидивних радіоїодрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли ший. Інформаційний лист. 2022. (Особистий внесок – участь в обробці отриманих даних, виконання хірургічних втручань, аналіз результатів).

11. Особистий внесок дисертанта в одержання наукових результатів

Дисертант визначив мету та завдання дослідження, виконав інформаційно-патентний пошук, вивчив та узагальнив дані з теми дисертаційної роботи, що наведені в літературі. Самостійно в повному обсязі виконав відбір інформації про хворих, створив когорту, дані якої він самостійно проаналізував. Особисто автор здійснював поточне обстеження та клінічне спостереження за пацієнтами, брав безпосередню участь у виконанні операцій з приводу ПК ЩЗ. Автор самостійно виконав математичні та статистичні розрахунки, написав та оформив текст дисертаційної роботи. Разом з керівником сформулював висновки роботи та практичні рекомендації, підготував до друку наукові праці. Співучасть співробітників Інституту у виконанні роботи відображена у спільних публікаціях.

12. Спеціальність, якій відповідає дисертація 222 Медицина (Ендокринологія)

13. Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертації

Біоетична експертиза проведена. Комісія з питань біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» вважає, що матеріали дисертації на здобуття ступеня доктора філософії, виконаної лікарем-ендокринологом, хірургом, науковим співробітником Науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії Остафійчуком Мар'яном Васильовичем на тему «Хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів високодиференційованого раку щитоподібної залози» набрані із дотриманням етичних принципів при проведенні наукових досліджень.

Дослідження Остафійчука М.В. вважати такими, що не суперечать основним біотичним нормам Гельсинської декларації, прийнятою Генеральною, Асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної Ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р) та законам України.

14. Результати метрологічної експертизи

Була проведена метрологічна експертиза засобів виміру що використовувалися при виконанні дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії на тему «Хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів високодиференційованого раку щитоподібної залози».

Дисертація виконувалася на повіреному обладнанні, яке знаходиться в робочому стані. Повірка проводиться згідно графіка. Проводила перевірку інженер з метрології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренко НАМН України» Гришаківа Т.П.

15. Оцінка мови та стилю дисертації

Мова та стиль роботи відповідають загальним вимогам написання дисертаційних робіт.

16. Перевірка на антиплагіат

За результатами перевірки матеріалів дисертації аспіранта Науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії Остафійчука М.В. на тему: «Хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів високодиференційованого раку щитоподібної залози» (**«Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози»**) за спеціальністю 222 Медицина (ендокринологія) на засіданні комісії від 16 квітня 2024 року постановили: текст представлених матеріалів дисертаційної роботи є оригінальним: всі текстові співпадиння мають відповідні посилання на першоджерело, що міститься в списку використаних джерел; робота не містить ніяких маніпуляцій з алфавітом, зміни букв, прихованого тексту тощо.

17. Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

Робота відповідає даним вимогам.

ПОСТАНОВИЛИ:

Затвердити нову назву дисертаційної роботи, а саме «Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози» та рекомендувати дисертацію Остафійчука Мар'яна Васильовича до офіційного захисту на здобуття ступеня доктора

філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» (ендокринологія) у разовій спеціалізованій вченій раді.

Результати голосування:

«За» - 16,

«Проти» - 0,

«Утримались» - 0.

Головуючий на засіданні

фахового семінару,

д.мед.н., зав. Науково-консультивного
відділу амбулаторно-профілактичної
допомоги хворим з ендокринною
патологією, заступник директора
з наукової роботи клініки



Валерія ОРЛЕНКО

Рецензент:

к.мед.н., н.співр. відділу
хірургії ендокринних залоз



Петро ЗІНИЧ

Рецензент:

д.мед.н., пров.н.с. відділу
загальної ендокринної патології



Юлія БУЛДИГІНА

Секретар фахового семінару:

н.с. Науково-практичного відділу
орфанних ендокринних захворювань
та ендокринної хірургії



Ігор КОМІСАРЕНКО