

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, професора кафедри загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології Одеського національного медичного університета доктора медичних наук, професора Мельниченко Марини Георгіївни на кваліфікаційну роботу аспіранта кафедри загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології Одеського національного медичного університета **Четверікової-Овчинник Валерії Володимирівни** на тему: **«Оптимізація тактики хірургічного лікування синхронного перитонеального карциноматозу колоректальної етіології»**, яка подана до спеціалізованої вченої ради ДФ 41.600.050 Одеського національного медичного університету, що створена відповідно до наказу ректора № 170-о від 27.03.2025 для захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина»

Актуальність теми дисертації. Актуальність проблеми перитонеального карциноматозу колоректальної етіології в сучасній онкології обумовлена його поширеністю, складністю діагностики та обмеженістю ефективних методів лікування. Ці пацієнти мають найгірший прогноз серед усіх форм метастатичного колоректального раку – перитонеальні метастази виникають приблизно у 10–15 % хворих, причому у 5 % випадків вони є синхронними, а у 5–10 % — метакронними. Середня виживаність без лікування становить близько 5 місяців, а ефективність системної хіміотерапії значно знижена. Діагностика перитонеального карциноматозу часто виявляється лише на пізніх стадіях захворювання, коли можливості для ефективного лікування обмежені.

Лікування пацієнтів з перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології завжди вважалося складним завданням, зважаючи на обмежену тривалість життя хворих, порушений функціональний статус організму та низьку ефективність наявних в арсеналі онкологів методів лікування. Проведення паліативної хімієтерапії у таких хворих є малоефективним. Проте протягом останніх трьох десятиріч років можна спостерігати поступову зміну парадигми лікування пацієнтів з перитонеальним карциноматозом. Сьогодні все частіше застосовують комбінації активних способів лікування таких хворих з використанням циторедуктивних операцій та методик регіонарної хімієтерапії, що є альтернативою раніше прийнятому симптоматичному лікуванню та вносить принципові корективи в погляди на терапію пацієнтів онкологічного профілю, традиційно віднесених до інкурабельних. Тому, дисертаційна робота Четверікової-Овчинник В. В. присвячена вирішенню цієї надзвичайно актуальної та складної проблеми.

Маючи за мету збільшити тривалість та покращити якість життя хворих на синхронний перитонеальний карциноматоз колоректальної етіології шляхом диференційованого використання циторедуктивних оперативних втручань, системної та регіональної поліхімієтерапії у складі комбінованої терапії, дисертантка поставила перед собою актуальні та своєчасні задачі, які дозволяють досягнути поставленої мети.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології та кафедри променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини і онкології Одеського національного медичного університету: «Покращення результатів діагностики, мультимодального лікування та реабілітації хворих з місцево-розповсюдженими та метастатичними пухлинними захворюваннями, ішемічними ураженнями головного мозку, каротидним атеросклерозом, варикозною хворобою нижніх кінцівок, післяопераційними вентральними грижами», № ДР 0117U007498.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Четверікової-Овчинник В. В. є завершеним та самостійним науковим дослідженням, у якому отримані науково обґрунтовані результати, які вирішують актуальне наукове завдання хірургії – збільшення тривалості та покращення якості життя хворих на синхронний перитонеальний карциноматоз колоректальної етіології шляхом диференційованого використання циторедуктивних оперативних втручань, системної та регіональної поліхімієтерапії у складі комбінованої терапії. Висновки роботи достовірні, обґрунтовані на достатньому обсязі матеріалу (114 пацієнтів з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології), мають теоретичне та практичне значення і впливають із результатів проведених досліджень. Результати роботи документовані, цифрові дані статистично оброблені, їх об'єктивність не викликає сумнівів. Достовірність висновків досягнуто завдяки використанню сучасних методик статистичної обробки інформації.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість. Науково обґрунтовано новий підхід до лікування хворих з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології – використання циторедуктивних оперативних втручань та інтраперитонеальної гіпертермічної хімієперфузії (HIPEC) в складі комбінованої терапії, а також використання внутрішньочеревної аерозольної хімієперфузії під тиском (PIRAC). Вперше оцінено, порівняно між собою різні тактика та етапність спеціального лікування таких пацієнтів. Вперше проведено комплексне вивчення методу

гіпертермічної внутрішньочеревної хімієперфузії, виявлені частота, питома вага і характер локальних та системних ускладнень як в ранньому, так і в пізньому післяопераційних періодах. Вперше оцінено та проаналізовано клінічні, онкологічні результати та якість життя хворих з перитонеальним карциноматозом, яким було виконано циторедуктивне оперативне втручання та гіпертермічна інтраперитонеальна хімієперфузія, як один з етапів комбінованого лікування. Вперше оцінено клінічні результати впровадження методики РІРАС, як складової лікування пацієнтів з нерезектабельним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології, проаналізовані частота та характер післяопераційних ускладнень, вплив процедури на терміни проведення подальшого спеціального лікування.

Дисертаційна робота виконана на достатньому науковому рівні. Ретельно розроблений план дослідження дозволив отримати надійні дані, досягти поставленої мети та виконати завдання. Статистична обробка даних підтвердила їх достовірність, що дозволило зробити обґрунтовані висновки.

Практичне значення отриманих результатів та їх впровадження в практику. Дисертантом доведено, що використання циторедуктивних оперативних втручань, НІРЕС, РІРАС в лікуванні перитонеального карциноматозу колоректальної етіології покращує результати лікування за рахунок зменшення обсягу або повного видалення пухлинних клітин з організму пацієнта, більшої абластичності оперативного втручання та створення умов для загибелі пухлинних клітин у поверхневих шарах очеревини та внутрішніх органів під впливом регіонарної хімієтерапії. Результати дослідження Четверікової-Овчинник Валерії Володимирівни, які представлені в дисертації та наукових публікаціях можуть бути рекомендовані до використання у навчальній та науковій роботі теоретичних та клінічних кафедр та у практичній діяльності лікувально-профілактичних закладів України.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Структура дисертаційної роботи Четверікової-Овчинник Валерії Володимирівни відповідає сучасним вимогам до оформлення наукових робіт. Робота написана українською мовою за традиційною схемою, яка включає анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, розділ з результатами власних досліджень, а також аналіз та узагальнення отриманих даних, висновки, список використаних джерел і додатки. Кожен розділ послідовно розкриває основні аспекти дослідження, що виконано в науковому стилі. Загальний обсяг роботи складає 178 сторінок, які проілюстровано 42 рисунками та 12 таблицею. Список використаних джерел містить 141 публікацію, з яких 7 — кирилицею та 134 — латиницею, що підтверджує актуальність та значущість обраної теми дослідження.

В «Анотації» стисло викладені основні результати дисертаційного дослідження, акцентована увага на новизну роботи та її практичну значущість.

«Вступ» містить необхідні підпункти, згідно вимогам до дисертацій. Актуальність роботи викладена чітко і містить основні напрямки роботи, мета визначена змістовно, задачі спрямовані на вирішення поставленої мети. Окреслено основне наукове та практичне значення результатів роботи, особистий внесок здобувача, форми та місце оприлюднення результатів дослідження, кількість публікацій за темою роботи та її обсяг.

Перший розділ «Сучасний стан проблеми хірургічного лікування синхронно-метастатичного колоректального раку (огляд літератури)» написаний ґрунтовно, відображає основні проблемні питання, які підняті автором дисертації. Всебічно проведено дослідження джерел з питань визначення та епідеміології синхронно-метастатичного колоректального раку. Огляд використаних джерел висвітлений знанням проблеми, аргументовано, з використання новітніх даних. Багато уваги приділено питанням механізму і шляхам метастазування колоректального раку. Детально описані існуючі методики циторедуктивного оперативного втручання, об'єму циторедукції, його впливу на клінічні та онкологічні результати лікування, наведені паралелі використання цих методик. При описі методик лікування показана дискутабельність у виборі методу та техніки втручання, проведений аналіз літературних відомостей щодо результатів лікування при різних варіантах корекції. Ретельно вивчені питання щодо метастазів печінки та перитонеального карциноматозу колоректальної етіології, можливостей їх ранньої діагностики, оцінки розповсюдженості та хірургічного лікування. Значної уваги приділено використанню гіпертермічної інтраперитонеальної хімієперфузії, як методу лікування перитонеального карциноматозу колоректальної етіології. В кінці розділу дається резюме з наголошенням на спірні та невирішені питання, на які потрібно направити дослідження.

Принципових зауважень до викладення матеріалу, побудови та написання розділу немає.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертантом надано детальний опис дизайну та структури дослідження, умов включення та виключення пацієнтів. Підкреслено, що обстеження та лікування пацієнтів проводили згідно з наказом МОЗ України № 554 від 17.09.2007 р., № 703 від 12.07.2016 та рекомендаціями National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology, European Society of Surgical Oncology відповідно до наказу МОЗ № 1422 від 29.12.2016 р. Представлена клінічна характеристика та поділ хворих є логічним з точки зору поставленої мети дослідження, доступним у викладенні інформації, систематизований. Приведені таблиці інформативні,

полегшують сприйняття матеріалу. Підрозділ «Методи дослідження» включає детальну характеристику кожного із методів дослідження, вказуючи при цьому на переваги того чи іншого методу. Методи дослідження сучасні, повністю відповідають поставленим задачам, доступні та інформативні. Крім того, детально описано виконання процедури гіпертермічної внутрішньочеревної хімієперфузії за допомогою апарату RanD Performer HT, процедури аерозольної внутрішньочеревної хімієтерапії під тиском за допомогою ін'єкційної системи Medrad EnVision з використанням одноразових шприц-колб через лапароскопічний небулайзер CarpoPen®. Статистичну обробку даних проводили з використанням методів варіаційної статистики із застосуванням програми «STATISTICA 13.3» та за допомогою програми Microsoft® Excel® 2024.

Представлена характеристика клінічного матеріалу та вдале їх групування дозволило дисертанту провести наукове дослідження. Принципових зауважень до викладення клінічного матеріалу немає.

Третій розділ «Оптимізація хірургічної тактики лікування пацієнтів з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології» безпосередньо присвячений власним дослідженням. Так, у підрозділі 3.1 надані результати ретроспективного аналізу вибору етапності та виду хірургічного лікування пацієнтів з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології. Підкреслено, що головним критерієм виконання циторедуктивного оперативного втручання при синхронному перитонеальному карциноматозі колоректальної етіології є можливість досягнення повної циторедукції. Наступний підрозділ висвітлює використання циторедуктивних оперативних втручань та гіпертермічної інтраперитонеальної хімієперфузії в лікуванні пацієнтів з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології та аналіз результатів запропонованого лікування. При аналізі отриманих результатів дослідження доведено клінічну безпечність виконання НІРЕС з метаміцином С за методикою «closed abdomen» (відсутність достовірного збільшення частоти виникнення післяопераційних ускладнень, тривалості стаціонарного лікування ($p < 0,05$)). При аналізі отриманих онкологічних результатів спостерігалась тенденція до збільшення медіани загальної виживаності та збільшення медіани періоду без прогресії у групі хворих ($p < 0,05$). Отже, доведено ефективність використання НІРЕС з метою збільшення тривалості життя у пацієнтів з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології при $PCI < 10$ балів. На проспективному етапі (третій підрозділ) дослідження було розглянуто клінічні результати та доведена клінічна безпечність виконання внутрішньоочеревинної аерозольної хімієтерапії (PIRAC) під тиском хворим з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології, яким не можливо виконати повну

циторедукцію первинно. Процедура RIRAS дозволила відстежувати динаміку індексу перитонеального карциноматозу, аналізувати наявність та ступінь лікувального гістологічного патоморфозу, може повторюватись у пацієнтів неодноразово через її малоінвазивність, локальний ефект та відсутність системного впливу на організм хворого. Однак, через нетривалий строк спостереження, вплив процедури RIRAS на онкологічні результати лікування хворих ще потребує подальшого дослідження.

Суттєвих та принципових зауважень до викладення клінічного і ілюстративного матеріалу немає.

У висновках відображені основні положення дисертації, вони є конкретні, закономірно витікають із суті отриманих результатів, відповідають поставленим задачам дослідження. Практичні рекомендації деталізують окремі пункти, направлені на оптимізацію діагностично-лікувального процесу у хворих на перитонеальний карциноматоз колоректальної етіології.

У дисертаційному дослідженні представлено вирішення актуальної науково-практичної задачі – збільшення тривалості та покращення якості життя хворих на синхронний перитонеальний карциноматоз колоректальної етіології (первинно-метастатичний колоректальний рак з наявністю перитонеального карциноматозу) шляхом диференційованого використання циторедуктивних оперативних втручань, системної та регіональної поліхімієтерапії у складі комбінованої терапії.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях за темою дисертації. Результати дисертаційного дослідження висвітлені в наукових працях, опублікованих дисертантом. Загалом за темою дисертації було опубліковано 9 наукових робіт: 3 статті, опубліковані в наукометричних базах Scopus або WoS (одна – першого квартилю), 2 статті у фахових наукових періодичних виданнях України, 4 статті в іноземних періодичних виданнях. Основні наукові результати були презентовані та апробовані дисертантом на наступних наукових конференціях: науково-практична конференція з міжнародною участю «Оптимізація методів променевої діагностики онкологічної патології черевної порожнини, нові системні підходи із застосуванням МСКТ, МРТ, ДВЗ, ПЕТ/КТ», 26 вересня 2019 року, м. Одеса; науково-практична конференції «Подільські дні онкології. Сучасна онкопроктологія», м. Кам'янець-Подільський, 6 вересня 2019 р.; науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні аспекти діагностики та лікування онкологічних захворювань», м. Кропивницький, 16-17 травня 2019 року; «The KSELS 25th Anniversary and 48th Annual Congress and 11th International Symposium» 24 квітня 2021 року, м. Сеул, Корея; «VI Прикарпатський хірургічний форум», 3 – 4 листопада 2022 року, м. Івано-Франківськ; International

conference «Chronic disease and oncology research», 24-25 листопада, м. Париж, Франція; «Uptodate 4.0 + молекулярні зустрічі», 24-25 листопада 2023 року, м. Київ; науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» 27-28 квітня 2023 року, м. Одеса; X Міжнародна науково-практична конференція «CURRENT CHALLENGES OF SCIENCE AND EDUCATION» 6-8.05.2024 року, м. Берлін, Німеччина; науково-практична конференція «EndoOdesa 2024», 20-22 червня, м. Одеса; науково-практична конференція «Lviv Live Endoscopy» 10-11 січня 2025 року, м. Львів, Україна.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Дисертаційна робота Четверікової-Овчинник В.В. є закінченим та самостійним науковим дослідженням, у якому отримані науково обґрунтовані результати, відзначається високим науково-методологічним рівнем. Чітко розроблений і методологічно обґрунтований план дослідження дозволив автору досягти поставленої мети, виконати всі завдання та отримати репрезентативні дані. У роботі застосовано широкий спектр методів: огляд літератури, комплексний аналіз діагностичних та комбінованих хірургічних підходів, а також запропоновано та впроваджено комбінацію циторедуктивного оперативного втручання з НІРЕС та використання внутрішньочеревної аерозольної хіміотерапії під тиском (PIRAC). Використання сучасних статистичних методів обробки даних забезпечило високу точність і достовірність результатів. Усі методи дослідження були застосовані коректно та відповідно до вимог, що свідчить про високий рівень володіння методологією наукового дослідження.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. Автор дотримувався принципів академічної доброчесності під час виконання дисертаційного дослідження та написання роботи. Рукопис дисертації Четверікової-Овчинник Валерії Володимирівни на тему «Оптимізація тактики хірургічного лікування синхронного перитонеального карциноматозу колоректальної етіології» був перевірений на наявність плагіату і отримано підтвердження оригінальності тексту.

Зауваження щодо змісту дисертації та її оформлення. Дисертаційна робота Четверікової-Овчинник Валерії Володимирівни є завершеною науковою працею, що чітко відповідає поставленій меті, вирішує актуальне питання сучасної хірургії. Оцінюючи в цілому роботу позитивно, в процесі рецензування виникли деякі зауваження, які суттєво не впливають на якість роботи, але, до недоліків роботи можна віднести наявність поодиноких друкарських та стилістичних неточностей, а також дещо обмежене представлення вітчизняних літературних джерел у списку літературних посилань. Крім того, третій розділ

можна було розділити за аналізом ретроспективного дослідження та окремо виділити проспективний етап з узагальненням результатів наукової роботи. Деякий описовий матеріал можна було б подати у вигляді діаграм для візуального сприйняття. Зазначені недоліки не впливають на загальну якість і наукову значущість виконаної роботи.

У рамках наукової дискусії автору дисертації доцільно було б надати відповіді на наступні запитання:

1. Чи використовувався підхід пришивдшеного відновлення після операції (ERAS) у пацієнтів, яким виконувались циторедуктивні оперативних втручання з НІРЕС?
2. Яка можлива профілактика післяопераційних ускладнень при використанні НІРЕС?
3. Чи є протипоказання до виконання внутрішньочеревної аерозольної хімієтерапії під тиском?

Загалом, робота виконана добре, на високому науковому рівні. Результати дослідження можуть бути рекомендовані для широкого впровадження в клінічну онкологічну практику.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам. Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи відображені в анотації дисертації у повному обсязі. Дисертаційна робота за змістом та об'ємом відповідає спеціальності, запланованій темі, а оформлення – вимогам щодо оформлення дисертаційних робіт.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Четверікової-Овчинник Валерії Володимирівни на тему: «Оптимізація тактики хірургічного лікування синхронного перитонеального карциноматозу колоректальної етіології», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною науковою працею, що має наукову новизну та практичну значимість, вирішує актуальне завдання, а саме – збільшення тривалості та покращення якості життя хворих на синхронний перитонеальний карциноматоз колоректальної етіології шляхом диференційованого використання циторедуктивних оперативних втручань, системної та регіональної поліхімієтерапії у складі комбінованої терапії. Основні та проміжні результати дослідження оприлюднені в наукових публікаціях та впроваджуються у клінічній практиці, ознак порушення академічної доброчесності в роботі немає. Дисертація виконана на достатньому клінічному матеріалі та сучасному науковому рівні з використанням клінічних і статистичних методів та сучасних підходів до обробки даних. Статистична обробка результатів дослідження підтверджує достовірність отриманих даних.

Мета роботи була досягнута, завдання вирішено, а висновки, що впливають з дослідження, логічно обґрунтовані та відповідають поставленим цілям. Результати дослідження мають значення як для теоретичної медицини, так і для практичної охорони здоров'я, і можуть бути впроваджені в клінічну практику для лікування хворих на синхронний перитонеальний карциноматоз колоректальної етіології.

Виходячи з вищезазначеного, дисертаційна кваліфікаційна робота Четверікової-Овчинник Валерії Володимирівни повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 6-8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», та вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 (редакція від 12.07.2019 р.), а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:

професор кафедри загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології Одеського національного медичного університету МОЗ України, доктор медичних наук, професор

