

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри факультетської хірургії
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ
України

Клименко Андрія Володимировича на дисертаційну роботу за темою
**“Оптимізація тактики хірургічного лікування синхронного
перитонеального карциноматозу колоректальної етіології”**

подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 41.600.050, що
утворена згідно з наказом ректора ЗВО Одеського національного
медичного університету № 170-о від 27.03.2025 з правом прийняття до
розгляду та проведення разового захисту **ЧЕТВЕРІКОВОЇ-ОВЧИННИК
ВАЛЕРІЇ ВОЛОДИМИРІВНИ** на здобуття ступеня доктора філософії в
галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Перитонеальний карциноматоз є одним з варіантів метастатичного поширення колоректального раку, який суттєво погіршує прогноз для пацієнтів. Ураження очеревини спостерігається приблизно у 10–15% хворих на колоректальний рак у момент діагностики і ще у 20–30% – в подальшому. Через анатомо-фізіологічні особливості черевної порожнини, традиційна системна хімієтерапія демонструє обмежену ефективність при лікуванні перитонеального карциноматозу, що обумовлює необхідність пошуку нових підходів до терапії.

Одним із найбільш перспективних методів лікування перитонеального карциноматозу є циторедуктивна хірургія в поєднанні з гіпертермічною інтраперитонеальною хімієтерапією, запропонований та поширений в клініці Полом Шугабейкером починаючи з кінця 20-го сторіччя. Цей підхід заключається у видалення усієї макроскопічно видимої пухлинної маси, після чого в черевну порожнину вводяться цитостатичні препарати у підігрітому стані (до 42°C), що сприяє глибшому проникненню ліків у тканини та посиленню цитотоксичної дії. Такий підхід до лікування довів свою ефективність у низці клінічних досліджень (Prodigy 7, Netherlands trial, дослідження Birgisson et al. тощо), демонструючи покращення онкологічних результатів у ретельно відібраних пацієнтів із перитонеальним карциноматозом колоректального походження.

Іншим інноваційним методом є інтраперитонеальна аерозольна хімієтерапія під тиском, яка полягає у лапароскопічному введенні аерозольної форми цитостатиків під тиском без необхідності відкритого хірургічного втручання. Цей метод особливо є актуальним для пацієнтів, яким циторедуктивна операція та НІРЕС протипоказані або неможливі. РІРАС дозволяє досягти контролю над захворюванням, покращити якість життя пацієнтів. Однак, на даний момент не існує жодного закінченого рандомізованого дослідження РІРАС 3-ї фази.

Отже, обраний здобувачем науковий напрямок є актуальним і перспективним для сучасної хірургії, адже до недавнього часу пацієнти з перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології вважались термінальними і проведення оперативних втручань окрім симптоматичних у таких пацієнтів вважалось недоцільним.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота характеризується належним науковим рівнем. Дослідження виконано в межах плану науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету і становить частину комплексної НДР кафедри загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології Одеського національного медичного університету та кафедри променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини і онкології «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» № держреєстрації 76.01.18.1014/0117U007498

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових статей, з яких 3 — це статті у журналах, що індексуються у міжнародних наукометричних виданнях (одна із статей - 1-й квартиль SCOPUS), 2 у спеціалізованих фахових виданнях України та 4 — у іноземних журналах. Також оприлюднено тези доповідей на з'їздах, конгресах і конференціях, основні положення дисертаційної роботи були висвітлені в доповідях та обговоренні на наукових медичних конференціях. За кількістю та рівнем публікацій дисертаційна робота відповідає чинним нормативним вимогам.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Здобувачем вперше продемонстровано наявність лікувального патоморфозу та досліджено гістологічні особливості у пухлинних тканинах після виконання процедури внутрішньочеревної гіпертермічної хімієперфузії та внутрішньочеревної аерозольної хімієтерапії під тиском. Здобувачем вперше проаналізовано вплив цих методів регіонарної хімієтерапії на клінічні, онкологічні результати лікування та якість життя пацієнтів з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології. Ці положення висвітлені належним чином у публікаціях здобувача.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота, подана до захисту, повністю відповідає базовим вимогам, що висуваються до наукових досліджень. Автор чітко сформулював

мету та завдання, а дослідницький дизайн побудовано відповідно до принципів доказової медицини. Було здійснено аналіз результатів хірургічного лікування 114 пацієнтів з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології (98 пацієнтів – ретроспективний аналіз, 16 пацієнтів – проспективний аналіз). Операції виконувалися з 2013 по 2024 рік на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету.

Використані методи дослідження є сучасними, інформативними та цілком відповідають поставленим завданням. Отримані результати достатньо обґрунтовані, а їх аналіз проведено з використанням актуальних статистичних підходів, зокрема методів дисперсійного аналізу, параметричних та непараметричних тестів, методів аналізу виживаності. Висновки роботи повністю узгоджуються з науковими завданнями і підтверджені глибоким аналізом зібраних даних. Основні наукові положення логічно викладені та органічно впливають із змісту розділів дисертації. Практичні рекомендації мають належний рівень доказовості та знайшли впровадження у роботу профільних клінічних підрозділів.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, опанування здобувачем методології наукової діяльності.

Наукове завдання, окреслене в дисертаційній роботі, реалізоване на якісному та методологічно обґрунтованому рівні. Автор впевнено володіє як емпіричними даними, так і сучасними підходами до проведення наукових досліджень. Зокрема, при формуванні вибірки пацієнтів були чітко окреслені критерії включення, підтверджено статистичну однорідність дослідницьких груп, а кінцеві точки спостереження визначені з достатньою точністю. Дослідження виконано з дотриманням актуальних біоетичних стандартів (відповідно до Кодексу етики Всесвітньої медичної асоціації WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects). Глибина катамнестичного спостереження забезпечує високу валідність результатів, а наукові положення підтверджені належним рівнем доказовості.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

У дисертаційній роботі розроблено та впроваджено в клінічну практику методики внутрішньочеревної гіпертермічної хімієперфузії (препаратом метаміцин С) та внутрішньочеревної аерозольної хімієтерапії під тиском у пацієнтів з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології. Уточнено показання до застосування цього хірургічного підходу. Отримані результати впроваджені в клінічний маршрут пацієнтів з колоректальним раком, які проходять лікування на базі Центру репродуктивної та відновної медицини (Університетська клініка) та Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету, а також активно використовуються в освітньому процесі при

викладанні хірургічних дисциплін в Одеському національному медичному університеті.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація викладена на 179 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 12 таблицями та 42 рисунками. Складається із титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень (який складається з трьох підрозділів), висновків, списку зі 141 літературного джерела (з них 134 латинницею).

I розділ «Сучасний стан розвитку проблеми лікування синхронно-метастатичного колоректального раку (огляд літератури)» викладено на 28 сторінках. Він демонструє добру обізнаність здобувача з сучасною фаховою літературою і складається з 6 підрозділів. Детально розглядаються епідеміологія та патогенез розвитку перитонеального карциноматозу колоректальної етіології, розглядаються можливі варіанти його лікування, описані в сучасній літературі.

У 2-му розділі на 24 сторінках наведено опис матеріалів та методів дослідження, зокрема надана загальна клінічна характеристика хворих, описані використані загальноклінічні методи дослідження, клініко-лабораторні, патоморфологічні, клініко-інструментальні методи дослідження, техніка хірургічних втручань, дотримання біоетичних стандартів, методика оцінки якості життя та методи статистичного аналізу.

У 3-му розділі на 62 сторінках наведено результати лікування пацієнтів із синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології у трьох підрозділах. У підрозділі 3.1 продемонстровано вплив вибору етапності хірургічного лікування на клінічні, онкологічні результати лікування та якість життя пацієнтів. У підрозділі 3.2 проаналізовано вплив гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії на клінічні, онкологічні результати та якість життя пацієнтів. У розділі 3.3 описано методику внутрішньочеревної аерозольної хіміотерапії, вплив її проведення на клінічні результати лікування, на якість життя пацієнтів, на строки проведення системної хіміотерапії.

У 6 висновках дисертаційної роботи повністю відображені отримані автором результати. Практичні рекомендації витікають з отриманих наукових результатів, вони змістовні і вже пройшли достатню клінічну апробацію.

Список літератури містить 141 літературне джерело, публікації переважно іноземні. Давність усіх проаналізованих джерел не перевищує 5 років.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Наукові та практичні результати, отримані в ході дисертаційного дослідження, впроваджені у клінічну діяльність Центру репродуктивної та відновної медицини (Університетська клініка) та Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету.

Матеріали роботи включено до навчально-методичного забезпечення освітнього процесу для лікарів-інтернів, а також у програми кафедр загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології та хірургії, променевої діагностики, радіаційної медицини, терапії та онкології Одеського національного медичного університету.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Дисертаційна робота за змістом і оформленням відповідає чинним вимогам. Водночас в роботі подекуди зустрічаються описки та невдалі лексичні конструкції. Відсутня окрема глава, присвячена підсумку і аналізу даних усієї роботи та контрольна група порівняння у проспективній частині дослідження, але це не впливає на якість виконаного дослідження; в цілому дисертаційна робота виконана на достатньо високому рівні, а наявні недоліки незначно впливають на її цінність. Принципові зауваження щодо дисертаційної роботи Четверікової-Овчинник В.В. відсутні. Окремі стилістичні та орфографічні помилки не впливають на якість представленого дослідження.

Оцінюючи позитивно представлену дисертаційну роботу, необхідно зазначити про відсутність принципових зауважень.

У межах дискусії хотілося б одержати відповіді на наступні запитання:

1. Якими на Вашу думку є основні критерії, яким має відповідати пацієнт для того, щоб проведення циторедуктивного оперативного втручання та внутрішньочеревної гіпертермічної хімієперфузії було можливим?
2. Чи обмежує виконання внутрішньочеревної гіпертермічної хімієперфузії можливість симультанних реконструктивних втручань на органах шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи?
3. Чи є внутрішньочеревна аерозольна хімієтерапія під тиском більш сучасною альтернативою внутрішньочеревної гіпертермічної хімієперфузії?
4. Чи є обмеження в кількості можливих процедур внутрішньочеревної аерозольної хімієтерапії під тиском?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Дисертаційна робота не містить випадків плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації даних, а також інших порушень академічної доброчесності.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Кваліфікаційна робота Четверікової-Овчинник Валерії Володимирівни на тему «Оптимізація тактики хірургічного лікування синхронного перитонеального карциноматозу колоректальної етіології», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеним науковим

дослідженням, яке відзначається високим рівнем наукової новизни, теоретичної обґрунтованості та практичної значущості.

У дисертаційній роботі вирішено актуальне завдання сучасної хірургії — оптимізовано тактику лікування пацієнтів з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології за рахунок диференційованого використання циторедуктивних оперативних втручань, гіпертермічної інтраперитонеальної хімієперфузії та внутрішньочеревної аерозольної хімієтерапії під тиском. Робота має чітку структуру, логічну послідовність викладу, аргументовані висновки та практичні рекомендації.

Наукові положення дисертації базуються на достатньому обсязі клінічного матеріалу, сучасних методах статистичного аналізу та відповідають принципам доказової медицини. Отримані результати впроваджені в практику Центру репродуктивної та відновної медицини (Університетська клініка) та Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету та використовуються в навчальному процесі кафедри загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології Одеського національного медичного університету.

Враховуючи викладене, дисертаційна робота Четверікової-Овчинник Валерії Володимирівни відповідає всім вимогам, визначеним пунктом 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167. Здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент,
професор, д.мед.н.,
завідувач кафедри факультетської хірургії
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ
України



Клименко А. В.

Солодунчик В.Б.