

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри хірургії №1

Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

МОЗ України Захараша Юрія Михайловича на дисертаційну роботу

ЧЕТВЕРІКОВОЇ-ОВЧИННИК ВАЛЕРІЇ ВОЛОДИМИРІВНИ на тему:

“Оптимізація тактики хірургічного лікування синхронного перитонеального карциноматозу колоректальної етіології”,

яку подано до захисту до разової спеціалізованої вченої ради 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 на здобуття ступеня доктора

філософії за спеціальністю 222 «Медицина», галузь знань 22 «Охорона

здоров'я»

### **Актуальність обраної теми роботи**

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної проктології та онкології – покращенню результатів лікування і якості життя пацієнтів з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології шляхом оптимізації лікувально – діагностичної тактики за рахунок диференційованого застосування циторедуктивних хірургічних втручань, внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії (HIPEC), внутрішньочеревної аерозольної хіміотерапії під тиском (PIRAC), а також системної поліхіміотерапії в неоад'ювантному та ад'ювантному режимах.

Колоректальний рак протягом останніх десятирічч посідає третє місце в структурі онкозахворюваності та друге місце в структурі смертності хворих на онкологічні захворювання серед пацієнтів обох статей як в Україні, так і у світі та має чітку тенденцію до збільшення цих показників. За даними Національного Канцер Реєстру за 2021 рік 28,3 % пацієнтів з колоректальним раком не прожили і 1 року з моменту встановлення діагнозу. За останні роки в Україні відзначається прогресуюче зростання захворюваності на рак

товстої кишки як серед жінок, так і серед чоловіків (за останній рік в середньому на 5,3 %). Близько 20 - 25 % хворих на вперше виявлений колоректальний рак на момент встановлення діагнозу мають поодинокі, а іноді і множинні метастази. Переважна більшість пацієнтів із синхронними метастазами раку товстої кишки мають інтраабдомінальне ураження.

Внутрішньочеревна гіпертермічна хіміоперфузія представляє собою сучасний перспективний метод лікування перитонеального карциноматозу колоректальної етіології, використання якого клінічно підтверджує його значний потенціал у покращенні як безпосередніх, так і віддалених результатів лікування цієї вкрай важкої категорії хворих. Завдяки диференційованому локальному застосуванню хімотерапевтичних агентів при підвищеній температурі, метод дозволяє отримувати високі концентрації лікарських засобів у зоні враження без розвитку системних побічних ефектів, які, на жаль, є дуже характерними при проведенні традиційної системної хімотерапії. Підвищена температура при проведенні внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії сприяє кращому проникненню лікарських препаратів у тканини пухлини, за рахунок чого посилює цитотоксичний ефект від дії хіміопрепаратів. Процедура HIPEC застосовується як додатковий метод впливу на пухлинні тканини під час виконання циторедуктивних операцій, що дозволяє суттєво знизити частоту рецидивів пухлини і покращити загальний онкологічний прогноз. Також значною перевагою методу є можливість ефективно контролювати перитонеальні метастази, які, зазвичай, вкрай важко піддаються лікуванню при використанні системної хімотерапії через наявність гематоперитонеального бар'єру, що дозволяє збільшити тривалість і підвищити якість життя пацієнтів в післяопераційному періоді. Однак слід зауважити, що отримані обнадійливі результати при використанні методу HIPEC в комбінації з циторедуктивним хірургічним лікуванням, для більш повної і об'єктивної оцінки його довгострокової ефективності необхідно провести додаткові клінічні дослідження та порівняння з іншими методами лікування.



Внутрішньочеревна аерозольна хіміотерапія під тиском є сучасним перспективним методом лікування нерезектабельного перитонеального карциноматозу, зокрема колоректальної етіології. Цей метод ґрунтується на введенні хіміотерапевтичних препаратів в черевну порожнину у вигляді аерозолі, що дозволяє досягти більш рівномірного розподілу лікарських засобів на всіх відділах очеревини. Завдяки застосуванню підвищеного тиску цей метод сприяє значно глибшому проникненню хіміопрепаратів у пухлинні тканини, що суттєво підвищує ефективність лікування, що проводиться. Також, аерозольна хіміотерапія знижує системну токсичність препаратів і в значній мірі запобігає ризику виникнення побічних ефектів. Таким чином, метод внутрішньочеревної аерозольної хіміотерапії під тиском відкриває нові можливості в лікуванні хворих з нерезектабельним синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології.

Таким чином, проведення подальших досліджень у вивченні ефективності зазначених комбінованих методик лікування хворих з синхронним перитонеальним канцероматозом колоректальної та іншої етіології і їх удосконалення є актуальним, як в Україні, так і в інших країнах світу.

### **Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача**

Дисертаційна робота Четверікової – Овчинник В.В. виконана на високому науково-професійному рівні і є складовою частиною науково-дослідних робіт кафедри загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології та кафедри хірургії, променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини і онкології Одеського національного медичного університету (№ держреєстрації 0117U007498 та 0119U003573).

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць: 3 статті в періодичних виданнях, які індексуються в наукометричних базах Scopus та Web of Science (одна – першого квартилю), 2 статті у фахових

наукових періодичних виданнях України, 4 статті в іноземних періодичних виданнях.

Основні положення дисертаційної роботи були висвітлені в доповідях та тезах і обговорені на 10 наукових медичних конференціях та форумах, в тому числі з особистими доповідями здобувачки на Міжнародній конференції “Chronic disease and oncology research” у м.Париж, Франція та “Uptodate 4.0 + молекулярні зустрічі”, м.Київ у 2023 та 2024 роках.

За кількістю та рівнем публікацій дисертаційна робота відповідає чинним нормативним вимогам.

### **Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Представлена кваліфікаційна дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, яка ґрунтується на результатах досліджень, проведених на базі кафедри загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології та кафедри хірургії, променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини і онкології Одеського національного медичного університету. Автор чітко сформулювала мету та основні завдання дослідження, а дослідницький дизайн роботи побудовано відповідно і з чітким дотриманням принципів доказової медицини. Критерії включення хворих в наукове дослідження сформульовані чітко, клінічні групи пацієнтів є репрезентативними та однорідними.

В дисертаційному дослідженні проведено аналіз клінічних та онкологічних результатів лікування 114 пацієнтів з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології, які проходили лікування та подальше післяопераційне спостереження на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету.

Власний розділ дисертаційного дослідження складається з двох підрозділів ретроспективних досліджень (підрозділ 3.1 – 74 пацієнти та



підрозділ 3.2 – 80 пацієнтів) та одного підрозділу проспективного дослідження (16 пацієнтів).

Процедура внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії виконувалась за допомогою апарату “RanD Performer HT” за методикою “закритий живіт” розчином метаміцину С в дозі 35 мг/м<sup>2</sup>. Процедура внутрішньочеревної аерозольної хіміотерапії під тиском проводилась за допомогою інжектору для введення контрастних препаратів та лапароскопічного мікронебулайзера “Сарпoren” і полягала у введенні аерозолу розчинів хіміопрепаратів в черевну порожнину. Оцінка якості життя хворих проводилась за допомогою опитувальника для онкологічних пацієнтів “European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire” (EORTC QLQ) Core 30 (C30) версія 3.

Використані методи дослідження є сучасними, інформативними та повністю відповідають поставленим завданням в дисертаційній роботі. Отримані результати чітко обґрунтовані, а їх аналіз проведено з використанням актуальних сучасних статистичних методів та підходів. Висновки роботи відповідають поставленим науковим завданням і підтвержені глибоким аналізом отриманих даних. Основні наукові положення дисертації логічно викладені та органічно впливають із змісту її розділів.

### **Теоретичне та наукове значення результатів дослідження**

Вперше автором проведено аналіз патоморфологічних особливостей і терапевтичного патоморфозу пухлин у пацієнтів із синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології після застосування методики внутрішньочеревної хіміоперфузії з мітоміцином С, у порівнянні з біопсійним матеріалом, отриманим до початку спеціального лікування. Проаналізовано інтраопераційні параметри (індекс перитонеального карциноматозу, ступінь циторедукції, тривалість операції, тощо), а також досліджено частоту та види післяопераційних ускладнень і вплив

проведеного лікування на якість життя пацієнтів, яким виконано циторедуктивне втручання у поєднанні з НІРЕС.

Встановлено, що додаткове застосування внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії – НІРЕС не має статистично значущого негативного впливу на отримані загальні клінічні результати. Водночас відзначено короткочасне погіршення якості життя прооперованих хворих в ранньому післяопераційному періоді серед пацієнтів, яким було проведено процедуру НІРЕС, яке в подальшому не зберігалось. Підтверджено, що використання НІРЕС із мітоміцином С у поєднанні з циторедуктивною операцією дозволяє покращити онкологічні результати лікування порівняно з ізольованим хірургічним втручанням.

Також вперше досліджено і верифіковано патоморфологічні зміни та лікувальний ефект у метастатичних пухлинах після проведення внутрішньочеревної аерозольної хіміотерапії під тиском – РІРАС у пацієнтів із нерезектабельним синхронним перитонеальним карциноматозом у порівнянні із матеріалами біопсії, взятими під час діагностичної лапароскопії до початку проведення терапії. Оцінено вплив РІРАС на клінічний перебіг, якість життя хворих, а також доведено клінічну безпечність і мінімальну інвазивність цієї методики.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Автором розроблено та визначено оптимальний алгоритм хірургічного лікування хворих на синхронний перитонеальний карциноматоз колоректальної етіології в комбінації з іншими методами спеціального лікування. Апробована та запроваджена в клінічну практику методика НІРЕС у пацієнтів з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології. Доведена безпечність її використання та позитивний вплив на онкологічні результати при відсутності погіршення якості життя у порівнянні зі стандартними методиками комбінованого лікування таких хворих.



Апробована та впроваджена в клінічну практику методика РІРАС у пацієнтів з нерезектабельним синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології, а також доведена безпечність та малоінвазивність використаної процедури. Доведена можливість досягнення результату “downstaging” (зменшення обсягу пухлинної маси) у таких пацієнтів з подальшим виконанням циторедуктивного оперативного втручання з або без використання процедури НІРЕС.

### **Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому**

Дисертаційна робота написана українською мовою на 178 сторінках машинописного тексту за класичною структурою, оформлена відповідно до вимог до оформлення дисертації. Дисертація Четверікової – Овчинник В.В. складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел та 2 додатків. Робота ілюстрована 12 таблицями і 42 малюнками. Список використаних джерел включає 141 джерело, з яких 134 латиницею та 7 кирилицею.

Розділ 1 “Сучасний стан проблеми хірургічного лікування синхронно метастатичного колоректального раку” викладено на 29 сторінках та складається з 6 підрозділів. В розділі детально і широко висвітлено сучасні питання епідеміології, патогенезу, методів діагностики та лікування перитонеального канцероматозу колоректальної етіології та висвітлені не вирішені проблеми та суперечливі питання.

У 2-му розділі “Матеріали та методи дослідження” автор описує дизайн та методологію виконання дисертаційного дослідження, принципи формування груп спостереження, критерії включення. Розділ написаний на 22 сторінках, представлена загальна характеристика контингенту хворих, описані загальноклінічні, клініко-лабораторні, патоморфологічні, клініко-інструментальні методи дослідження, техніка виконання хірургічних втручань, комплексне консервативне медикаментозне лікування, дотримання

біоетичних стандартів, методика оцінки якості життя та методи статистичного аналізу отриманих результатів.

Розділ 3 “Оптимізація хірургічної тактики лікування пацієнтів з синхронним перитонеальним канцероматозом колоректальної етіології” викладений на 61 сторінці та розподілений на 3 підрозділи. В першому підрозділі вивчено питання вибору етапності, виду та об’єму хірургічного лікування пацієнтів з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології. В другому підрозділі досліджено використання циторедуктивних хірургічних втручань та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії в лікуванні карциноматозу. В третьому підрозділі описано використання внутрішньоочеревинної аерозольної хіміотерапії під тиском у пацієнтів з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології. Всі підрозділи, що описують власні результати дослідження, отримані в ході проведення дисертаційної роботи, ґрунтуються на достовірних клінічних результатах, що підтверджено сучасними статистичними методами.

У 6 висновках дисертаційної роботи представлений варіант вирішення актуальної науково-практичної задачі – покращення результатів лікування і якості життя пацієнтів з синхронним перитонеальним карциноматозом колоректальної етіології (первинно-метастатичного колоректального раку з наявністю перитонеального карциноматозу) шляхом оптимізації лікувально – діагностичної тактики за рахунок диференційованого застосування циторедуктивних хірургічних втручань, системної та регіональної поліхіміотерапії в якості комбінованої схеми лікування. Представлені висновки відповідають поставленій меті і завданням дослідження, витікають з отриманих результатів роботи.



## **Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації та доцільність продовження і розвитку відповідних досліджень**

Результати досліджень впроваджено в практику Центру репродуктивної та відновної медицини (Університетська клініка) та Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету.

Отримані теоретичні і практичні дані використовуються в навчальному процесі кафедри загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології Одеського національного медичного університету.

## **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача**

За якістю та стилем викладення матеріалів дисертаційного дослідження та його складом кваліфікаційна робота цілком відповідає сучасним вимогам до написання та оформлення дисертаційних робіт. Втім, здобувачу не вдалося уникнути деяких описок та граматичних помилок, які суттєво не впливають на рівень роботи. В цілому, дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні, а наявні недоліки незначно впливають на її цінність.

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

У межах дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. У чому, на Вашу думку, відмінність в поняттях “паліативна” та “циторедуктивна” операція? Чи є виконання субоптимальних циторедукцій раціональним при колоректальному раку?

2. Чому Ви розглядаєте процедуру РІРАС лише як опцію при лікуванні пацієнтів з нерезектабельним перитонеальним карциноматозом?

3. В чому є обмеження запропонованого Вами алгоритму вибору етапності та методів лікування перитонеального карциноматозу колоректальної етіології?

### **Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

Дисертація виконана з дотриманням усіх вимог, норм і основних положень з питань етики, згідно із сучасними міжнародними і вітчизняними документами щодо медичних досліджень. Текст представлених матеріалів у дисертації Черверікової – Овчинник Валерії Володимирівни є оригінальним та не порушує принципів академічної доброчесності, не містить ознак плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації даних або інших порушень академічної доброчесності.

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», галузь знань 22 «Охорона здоров'я»**

Все вищевикладене дозволяє прийти до висновку, що дисертаційна робота Четверікової-Овчинник Валерії Володимирівни на тему “Оптимізація тактики хірургічного лікування синхронного перитонеального карциноматозу колоректальної етіології” є самостійним завершеним науковим дослідженням, що розв’язує актуальну науково-прикладну задачу – покращення результатів лікування, 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 хірургічних втручань, системної та регіональної поліхіміотерапії у складі комбінованої терапії. Робота має чітку структуру, логічну послідовність викладу, аргументовані висновки та практичні рекомендації, які вже застосовуються в клінічній практиці.



Наукові положення дисертації базуються на достатньому обсязі клінічного матеріалу, сучасних методах статистичного аналізу та відповідають принципам доказової медицини. Отримані результати впроваджені в діяльність профільних медичних закладів та використовуються в освітньому процесі.

Дисертаційна робота Четверікової-Овчинник Валерії Володимирівни цілком 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., а дисертантка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент:**

професор кафедри хірургії №1 Національного  
медичного університету імені О. О. Богомольця,  
доктор медичних наук, професор

Юрій ЗАХАРАШ



Закр  
ЗАСВІДЧУЮ  
ОФІЦІЙНИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ

Григорів  
05 20 25